

## Virus Gigantes: En Contra del Orden Conocido

### Giant Viruses: Against Known Order

Adrian Leal-Rivera\*, Jossvic Hernández-Lillo  
Licenciatura en Biotecnología, Facultad de Ciencias Biológicas

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla  
Facultad de Ciencias Biológicas Licenciatura en Biotecnología

[Adrian.lealr@alumno.buap.mx](mailto:Adrian.lealr@alumno.buap.mx)

[Jossvic.hernandezlillo@viep.com.mx](mailto:Jossvic.hernandezlillo@viep.com.mx)

#### Resumen

El descubrimiento de los virus gigantes ha causado un desafío dentro del entendimiento del concepto mismo de virus, poniendo en duda su naturaleza, su composición, tamaño, funciones y propiedades que pueden presentar, así como el papel que estos jugaron en el desarrollo de la vida, la evolución y su origen viral, brindando nuevas perspectivas para el entendimiento de estos. Por lo que en este trabajo se presenta de forma clara todo lo que uno necesita saber acerca de estos nuevos virus gigantes, plasmando las características y generalidades de estos, su impacto en los conocimientos actuales que se tienen sobre este tipo de organismos, así como las implicaciones a futuro que podrían desencadenar en la salud humana.

Palabras clave: Virología, Virus-Gigante, Evolución, Mimivirus, Biotecnología

#### Abstract

The discovery of the giant viruses has caused a challenge within the understanding of the very concept of viruses, calling into question their nature, their composition, size, functions and properties that they may present, as well as the role that they played in the development of life, evolution and its viral origin, providing new perspectives for understanding these. Therefore, in this work everything one needs to know about these new giant viruses is clearly presented, reflecting those characteristics and generalities of these, their impact on current knowledge about this type of organisms, as well as the future implications that could unleash on human health.

Keywords: Virology, Giant-Virus, Evolution, Mimivirus, Biotechnology

# Introducción

Es probable que todos conozcamos o hayamos escuchado acerca de los virus, pequeños seres infecciosos ubicuos que han sido causantes de un gran número de enfermedades de importancia; no es necesario ir muy lejos para comprender el impacto que estos han tenido en la historia, puesto que actualmente -año 2021- el mundo se ha visto fuertemente asolado y presionado por una pandemia “imprevisible”, llevando a la sociedad humana al extremo por culpa de uno de los tantos virus; sin embargo, para la mayoría de las personas es difícil o simplemente no tienen idea de cómo entenderlos o cual es la naturaleza detrás de estos agentes.

En las escuelas se enseña que son diminutos objetos que flotan a la espera de una célula hospedera, infectando para multiplicarse en ella y posteriormente llevarla a la muerte. Más allá de esta tradicional definición, de acuerdo con el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NHGRI por sus siglas en inglés) “Un virus es una partícula de código genético, ya sea ADN o ARN, encapsulada por una vesícula de proteínas. Estos virus no pueden replicarse por sí solos, necesitan infectar células con el objetivo de hacer uso de los componentes y maquinaria celular de la célula huésped para producir copias de sí mismos” (Graham 2020); en otros términos, podemos visualizar a un virus como un pequeño ladrón el cual se adentra dentro de la célula para hacer uso de su ella, obligandola a generar una gran cantidad de réplicas de sí mismo, en la Figura 1 se ejemplifica el proceso generalizado de infección y replicación, el cual aunque no es exacto para todos los virus ejemplifica la naturaleza básica que estos tienen.

La definición anterior es más técnica que parece ser precisa, sin embargo, hay que dejar algo claro, definir a un virus es todo menos fácil; por lo que, a lo largo de la historia, diferentes definiciones de estos han salido a la luz, algunas más aceptadas que otras, las cuales están en constante cambio a la par de nuevos descubrimientos del día a día.

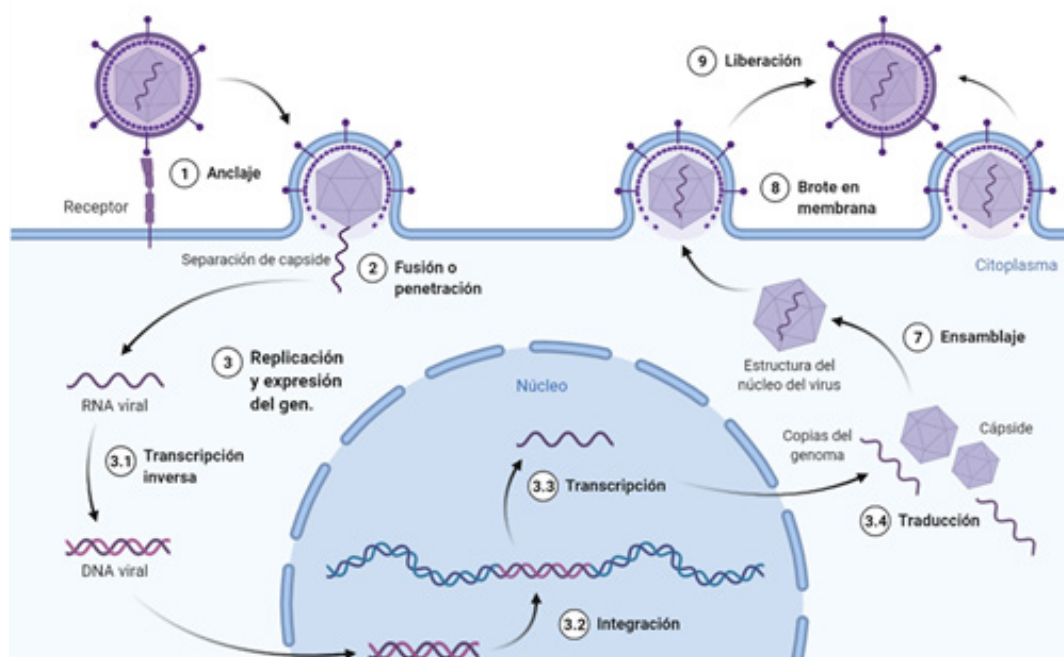


Figura 1. Ciclo general de replicación viral . Adaptada de “Generic Viral Life Cycle”, por BioRender.com (2021). ReRetrieved from <https://app.biorender.com/biorender-templates>

Actualmente, la definición más aceptada deriva de la propuesta de Lwoff (1957), donde, entre otras características, menciona su capacidad de infección que debe ser estrictamente intracelular, poseer un solo tipo de ácido nucleico, multiplicarse en la forma de material genético o carecer de un sistema de Lipmann, es decir que carece de un sistema metabólico. Esta definición sería tan relevante debido a que engloba a todos los virus conocidos, además de especificar adecuadamente las características de estos. Asimismo también permite descartar cualquier otro organismo patógeno que posea vida, pero esto vendría a plantear una interrogante mayor, que a día de hoy aún se discute (Koonin & Starokadomskyy, 2016), (Forterre, 2016), (Méthot, 2016); el peso del debate reside en las fases del ciclo de reproducción de los virus. Durante la primera fase, una fase intracelular, se reprograma la célula infectada para que esta produzca las partículas virales; por otro lado, la segunda fase implica que éstas se liberen al ambiente y persisten hasta infectar un nuevo hospedero. Estas dos fases por sí solas representan puntos de vista opuestos de acuerdo a la naturaleza de estos (Nasir et al., 2020), puesto que a pesar de que las partículas al ser inertes podrían considerarse como algo no vivo, es posible aislar y observar a los virus, como cualquier otro organismo vivo.

Como hemos visto, las anteriores explicaciones causan ambigüedades en la definición de un virus. Aunque ha sido notable la dificultad para entender a estos curiosos seres, en años recientes esta tarea se ha complicado aún más, debido al descubrimiento de un nuevo tipo de estos seres pequeños en 2003, que, a decir verdad, de pequeño poco tienen, ya que estos nuevos seres que han sido aislados presentan tamaños incluso superiores a algunas células bacterianas, por lo que se les ha otorgado el término de virus gigantes, o bien coloquialmente apodados como "giros" (Scola et al., 2003). El descubrimiento de estos virus gigantes ha causado un desafío dentro del entendimiento del concepto mismo de virus, poniendo en duda lo que creíamos entender, desde su naturaleza, composición, tamaño, funciones y propiedades que pueden presentar, hasta el papel que estos jugaron en el desarrollo de la vida, la evolución y su origen viral, brindando nuevas perspectivas para el entendimiento de los virus. Por lo que en este trabajo se presenta todo lo que uno necesita saber acerca de estos nuevos virus gigantes, plasmando las características y generalidades de estos, su impacto y alcance en los conocimientos actuales que se tiene sobre este tipo de seres, así como las implicaciones a futuro que podrían desencadenar en la salud humana.

# Proceso de descubrimiento de virus gigantes

En el año 2003, se observó el primero de estos virus gigantes, *Acanthamoeba polyphaga mimivirus* (Scola et al., 2003); este tipo de ahora clasificado mimivirus, es un agente patógeno de las amebas, cuya principal notoriedad es su tamaño, pero no fue sino hasta 10 años después de su aislamiento que fue clasificado como virus, puesto que, anteriormente había sido confundido como una bacteria (Abergel et al., 2015). Estábamos acostumbrados a que los virus no sobrepasen los 0.25 micrómetros (DeBaldo, 2005); sin embargo, estos nuevos tipos de virus alcanzan entre los 200 a los 2300 nanómetros, esto es 10 veces más grandes de lo que se creía posible para un virus (Figura 2), siendo incluso observable mediante el microscopio óptico y de mayor tamaño que algunas bacterias.

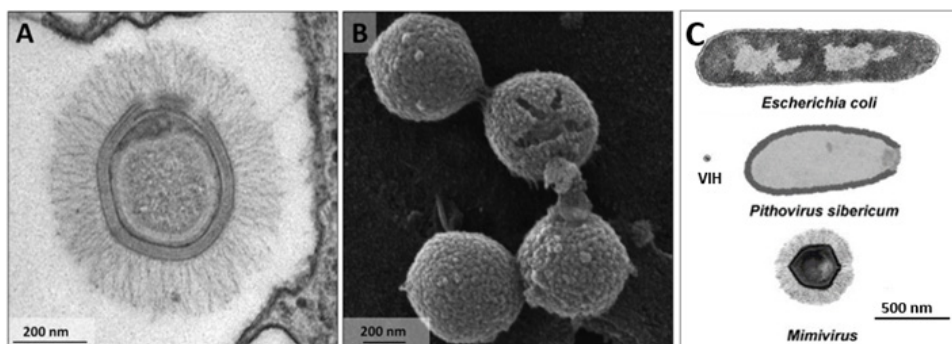


Figura 2. Ejemplificación de los virus gigantes, A) Mimivirus observado mediante microscopía electrónica donde se muestra su cápside, en el exterior fibrillas y una membrana en el interior, B) Estructura externa de Mimivirus observado mediante microscopía electrónica de barrido, C) Comparación del tamaño que presentan los virus gigantes y los virus comunes, como el VIH, o bacterias, como E. Coli. Adaptadas de Barthelemy et al., 2019; Rodrigues et al., 2021.

En años posteriores al aislamiento del primer virus gigante, se han descubierto más de su especie a través del uso de la metagenómica; esta es una rama de la genómica que permite coleccionar los genomas de los microorganismos encontrados en el ambiente, sin la necesidad de aislarlos (Handelsman et al., 1998), lo que ha permitido el descubrimiento de una gran variedad de nuevos microorganismos, como los virus gigantes. Actualmente, los virus gigantes se clasifican en los grupos taxonómicos Mimiviridae, Pandoravirus y Marseillevirus, y se incluyen dentro de la superfamilia de Virus nucleocitoplasmáticos de ADN

largo (NCLDV por sus siglas en inglés) (Koonin & Yutin, 2019), siendo estos grupos apenas una propuestas y existiendo otros más, como Phitoviridae y Phycodnaviridae (Abergel et al., 2015); mismos que se pueden observar en la Figura 3, donde se compara la diversidad del tamaño y forma de los virus gigantes. Sin embargo, no por ello están necesariamente relacionados filogenéticamente, dicho de otro modo, no tienen un origen evolutivo común, puesto que, se ha observado que su origen y evolución se encuentra más bien, separada (Brandes & Linial, 2019), (Koonin & Yutin, 2018).

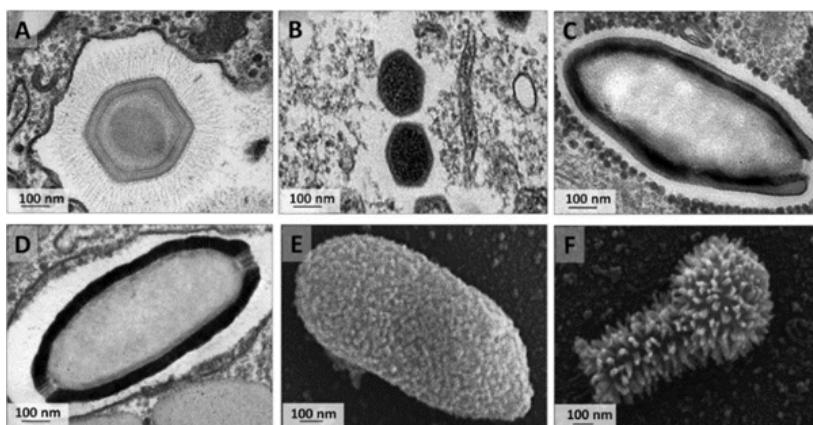


Figura 3. Fotografías de virus gigantes observados mediante microscopía electrónica de transmisión y barrido. Los tipos de virus observados son los siguientes: A) Mimivirus, B) Marseillevirus, C) Pandoravirus, D) Cedratvirus, E) Orpheovirus, F) Fupavirus. Imagen recuperada de Rodrigues et al., 2021.

## ¿Qué son los virus gigantes?

Ahora que hemos conocido cómo estos se diferencian de los virus normales, expliquemos qué son los virus gigantes, para lo que debemos de mencionar nuevamente que incluso la misma definición de virus no es exactamente adecuada para este nuevo tipo de sistemas, además de que carecen de un ancestro común que los pueda relacionar por filogenia; entonces, para entender la naturaleza de estos se han descrito las características que identifican a los virus gigantes.

Originalmente los virus gigantes eran identificados por una sencilla metodología ya que, a diferencia de cualquier otro virus común, estos pueden ser observados a través de un microscopio óptico (Brandes & Linial, 2019), (Colson et al., 2017), siendo su tamaño una característica que los podría diferenciar de otros organismos, como se observa en la Figura 4A en donde observamos que los virus gigantes presentan un tamaño superior a los virus tradicionales como lo es el virus del VIH, además de tener tamaños parecidos al de bacterias, como E. Coli. Sin embargo, esto puede no diferenciarlos de virus anormalmente grandes, y como seguiremos revisando, tendrán otras características especiales. Las siguientes descripciones para definir a los “girus” son más arbitrarias; sin embargo, tienen un fundamento científico. Una propuesta para definirlos sigue un acercamiento proteómico, con un número mínimo de 500 genes codificantes para proteínas (Brandes & Linial, 2019); aunque eso excluye a aquellos que infectan bacterias y puede incluir a virus de material genético anormalmente extenso dependiendo donde se coloque el mínimo; es importante mencionar que los virus gigantes, de acuerdo con la literatura, pueden tener entre 444 genes, siendo menor al número mínimo de genes anteriormente establecido por Brandes & Linial, y alcanzan un máximo de 2544 genes (Colson et al., 2017), (Abrahão et al., 2018); en la Figura 4B se compara el número de proteínas presentes en diferentes organismos en donde se observa que los virus gigantes presentan un número mayor de proteínas que los virus tradicionales.

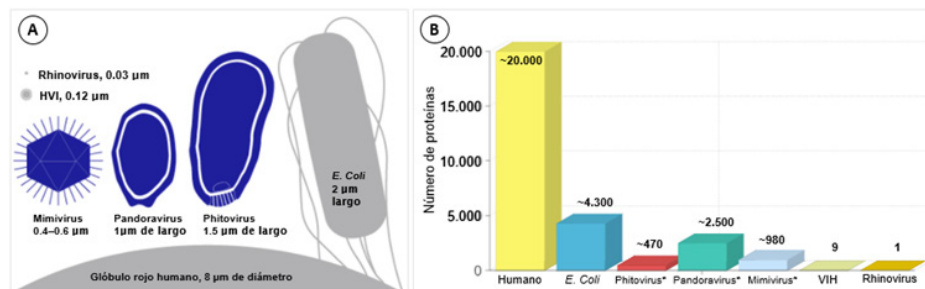


Figura 4. Características de interés en virus gigantes. A) Tamaño de virus gigantes, resaltados de color azul, comparados con virus comunes (VIH), con E. coli y glóbulo rojo humano. B) Número de proteínas presentes en virus gigante (\*), virus tradicionales y bacterias. Nota: Se agregan células humanas a modo de referencia. Adaptada de Arnold, 2014

Si bien, esta es la manera más sencilla de identificar a los virus gigantes, es decir por su tamaño, aún se reúnen otras características que los relacionan entre sí. La primera de ellas es su material genético, los virus pueden tener ADN o ARN, de una sola hebra o de doble hebra, pero los virus gigantes todos contienen ADN de doble hebra (Brandes & Linial, 2019) de al menos 288 Kpb de longitud. Otra característica es el tamaño, que ya se ha mencionado, pero esta vez se hace énfasis en el motivo de porque este, es decir, los virus gigantes al igual que cualquier otro virus requieren infectar una célula hospedera, pero su tamaño provoca que la entrada sea por mecanismos no habituales para un virus como lo es la fagocitosis. La mayoría de estos virus infectan amebas, por lo que su tamaño mínimo debe ser 0.6 micrómetros, como las amebas fagocitan bacterias, estos virus pueden “engañar” al mecanismo para que introduzca al virus en vez (Moreira & Brochier-Armanet, 2008), (Rodríguez et al., 2016).

A comparación de las anteriores características mencionadas, que son de carácter general para todos los tipos de megavirus, las siguientes serán más específicas para cada familia de virus gigantes. Dentro de las características específicas encontramos las diferentes formas que tienen cada familia. La familia Megaviridae presenta una cápside con forma icosaédrica, de aproximadamente 0.7  $\mu\text{m}$  en diámetro en promedio (Arslan et al., 2011), también presentaban una capa fibrosa alrededor, pero son más cortos que aquellos pertenecientes al grupo de los Mimiviridae, cabe enfatizar que es posible observar estas diferencias a través de un microscopio, como vemos en la figura 3. Por su parte, los mimivirus también comparten la forma icosaédrica de la cápside, y algo interesante dentro de su forma, es que en uno de sus vértices cuentan una compuerta donde liberan el genoma con el que reprograman a la célula hospedera (Colson et al., 2019).

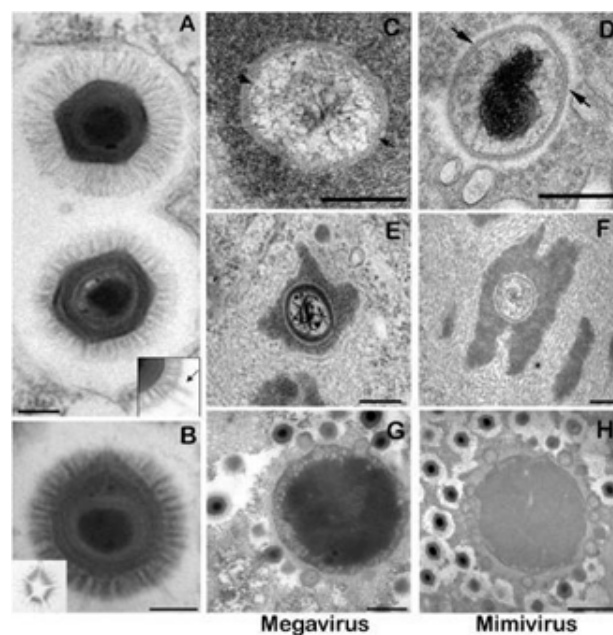


Figura 5. Comparación por microscopía de Megavirus (columna central) y Mimivirus (columna a la derecha) En la columna izquierda se observa a un Mimivirus (A-arriba) y un Megavirus (A-abajo). En la imagen B se observa un acercamiento a un Megavirus. Recuperado de Arslan et al., 2011. <https://doi.org/10.1073/pnas.1110889108>

Otras familias, como en la Pandoraviridae, los virus presentan formas de la cápside parecidos a un ánfora, lo que les asemeja bastante con una bacteria, siendo incluso que se han aislado virus del tamaño de una bacteria de 1.7  $\mu\text{m}$  (Legendre et al., 2014), aunque algo muy interesante de estos virus de gran tamaño es que fueron aislado de una muestra del permafrost Siberiano, muestra que data de hace más de 30,000 años.

Estas son los tipos de virus gigantes más reconocidos, pero podemos encontrar otras formas igual o más interesantes, entre estos podemos mencionar a los Poxvirus, los cuales tienen cápsides con forma de ladrillo; los Ascovirus con forma ovoide y los Mollivirus con una forma esférica, en la Figura 5 podemos observar las distintas formas de estos virus (Bäckström et al., 2019). En la tabla 1 se recopilan las características generales de las distintas familias de virus gigantes.

# Lugares de los cuales han sido aislados

Aunque se podría pensar que los virus gigantes son especiales y difíciles de hallar, la realidad es que no, gracias al desarrollo de proyectos de secuenciaciones metagenómicas, así como el estudio de muestras extraídas de ambientes geográficos inexplorados, se ha permitido ampliar y acelerar el ritmo en el descubrimiento de nuevos virus gigantes, encontrándose en una gran variedad de ambientes, algunos de estos incluso podrían considerarse inusuales.

El aislamiento de virus gigantes ha sido un fenómeno en desarrollo en diferentes países alrededor del mundo, como son Brasil, Australia, Túnez, Japón, Inglaterra, Chile o Francia, siendo este último el territorio donde se llevó a cabo el aislamiento del primer virus gigante en un estudio de patógenos asociados con amebas a partir de una muestra de agua ambiental, virus que posteriormente se conocería como *Acanthamoeba polyphaga mimivirus*. Durante los siguientes años el estudio de estos se multiplicó, siendo también Francia el lugar en donde se logró la identificación del segundo grupo de virus gigantes, los virus *Marseilleviridae* (Rodrigues)

**Tabla 1. Características generales de los virus gigantes (dos Santos Oliveira et al. 2021)**

Familia	Morfología de la cápside	Promedio de tamaño de la partícula	Fibrillas	Número de capas	Portal de liberación de Genoma	Hospederos conocidos	Longitud promedio del ciclo de replicación
Mimiviridae	Icosaédrico	650-1500 nm	En lineaje A	7 capas	"Stargate"	Amebas, algas, zooflagelados, posiblemente corales	12 horas
Marseilleviridae	Icosaédrico	180-250 nm diámetro	~12 nm con puntas globulares	Una capa icosaédrica cubriendo la nucleocápside	Sin descripción	Ameba	24 horas
Pandoraviridae	Ovalada	1 µm longitud y 0.5 µm diámetro	Matriz de fibrilla en la segunda capa	3 capas	Poro apical en un extremo	Ameba	10-15 horas
Phitoviridae	Ovalada	1.35 – 1.65 longitud y 750-850 nm ancho	No presentan	4 capas	Poro apical cerrado por un corcho	Ameba	10-20 horas
Cedratvirus	Ovalada	750 nm – 2 µm longitud  0.4-0.6 µm	No presentan	Capa externa gruesa	2 poros apicales presentes en ambas extremidades	Ameba	24 horas
Mollivirus	Esférico	500–600 nm diámetro	2 a 4 capas de fibrillas	Capa externa gruesa, capa interna compuesta de matriz de fibrillas y el interior está cubierto de membrana lipídica	Se localiza en un diámetro de 180-200 nm en una depresión circular	Ameba	10 horas
Faustoviridae	Icosaédrico	~260 nm diámetro	Fibrillas largas y gruesas en la cápside interior	2 capas organizadas en una cápside externa y un núcleo interior	Sin descripción	Vermamoeba vermiformis	18-24 horas
Pacmanvirus	Icosaédrico	175 nm	No presenta	Una membrana cubre el núcleo	Ausencia de portal en la cápside	Amebas	8 horas
Orpheovirus	Ovalada	800-1100 nm longitud y ~500 nm diámetros	Fibrillas cubriendo la cápside	5 capas	A través de un ostiol	Vermamoeba vermiformis	30 horas

Además, como se ha mencionado, el aislamiento de virus gigante se ha dado en lugares antes inimaginables, siendo el año de 2013 cuando Chantal Abergel y Jean-Michel Claverie hallarían un nuevo tipo de virus, uno muy diferente a los virus gigantes que estaban acostumbrados a encontrar, este virus se conocería como Pithovirus sibericum, el cual se aisló de una capa del permafrost siberiano que había estado congelada durante más de 30,000 años (Kou & Li, 2014) (Figura 6).

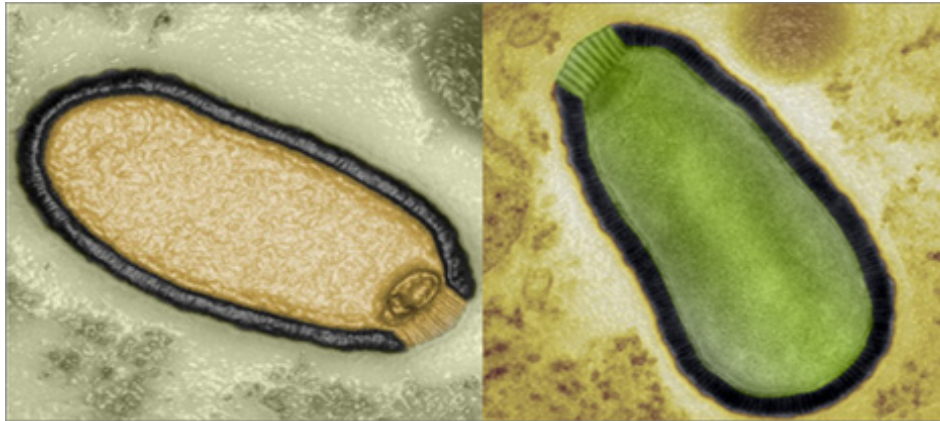


Figura 6. Pithovirus sibericum aislado del permafrost siberiano. Recuperada de (Arnold, 2014).

Interesantemente, este virus presenta ciertas cualidades peculiares que lo hacen un virus diferente, basta con mencionar que este virus gigante puede ser incluso más grande que algunos tipos de bacterias, de hecho, se considera el virus de mayor tamaño hasta el momento descubierto, llegando a medir hasta 1.5 micrómetros de largo (Figura 7) (Arnold, 2014). Aunque el tamaño de este virus ha sido el que ha llamado la atención de los investigadores, este presenta otras cualidades muy diferentes a lo que conocíamos acerca de los virus, por lo que este hallazgo no solo amplió la idea sobre lo que puede ser un virus, si no que impactaría directamente en las discusiones sobre los orígenes de la vida y como estos pudieron ser parte importante de la evolución.

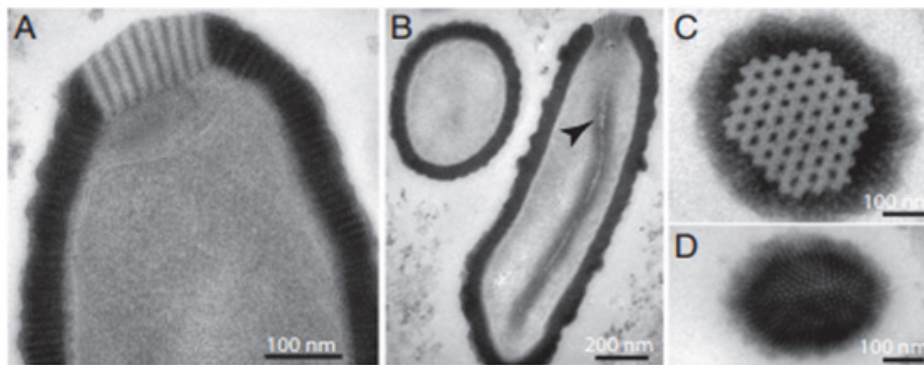


Figura 7. Morfología de Pithovirus sibericum observada mediante microscopía electrónica. A) Envoltura de 60 nm formada por una capa de franjas paralelas y la apertura de su ápice sellada por un corcho sobresaliente, elementos que encierran un espacio intracelular sin subestructuras, exceptuando a una estructura tubular; B) Vista perpendicular observada a partir de un corte transversal y longitudinal, en donde se identifica una estructura tubular paralela al eje largo de la partícula; C) Vista superior del virus donde se observa el corcho del ápice formado por una estructura hexagonal; D) Vista inferior de la envoltura con estructura estriada. Adaptada de Legendre et al., 2014.

Como pudimos ver, para la mayor parte de virus gigantes aislados generalmente se ha seguido el mismo camino, es decir, comúnmente se han aislado de ambientes acuáticos, sobre todo debido a sus hospederos, que en su mayoría son amebas, por lo que la mayoría de las muestras son obtenidas de ríos; por ejemplo, Río Negro en Brasil (Campos et al., 2014), o se obtienen del océano, como el Océano Atlántico (Andreani et al., 2018), o el océano pacifico occidental, específicamente la zona de la Fosa de las Marianas que es considerado como el hábitat más profundo de la tierra (profundidad de aproximadamente 11,000 metros). Entre los resultados obtenidos se detectó la existencia de una comunidad viral en el hábitat del sedimento hadal, así como su composición, que hasta ese momento era una pregunta sin respuesta. En relación a su composición, se observó una concentración de virus gigantes relativamente alta a comparación de otros tipos de virus, específicamente se logró el aislamiento de Mimiviridae, Phycodnaviridae,

Iridoviridae, Pithoviridae, entre otros; los cuales se muestran en la Figura 8, marcados con una estrella roja (Chen et al., 2021). Como hemos mencionado, aunque la presencia de estos virus gigantes ya se había comprobado anteriormente en diferentes ambientes marinos, este estudio llama la atención debido a las características del ambiente en que se encuentran, es decir, estos seres soportan presiones extremadamente altas, bajas temperaturas, e incluso bajos niveles de nutrientes y oxígeno, características que son de interés al tratarse de agentes patógenos.

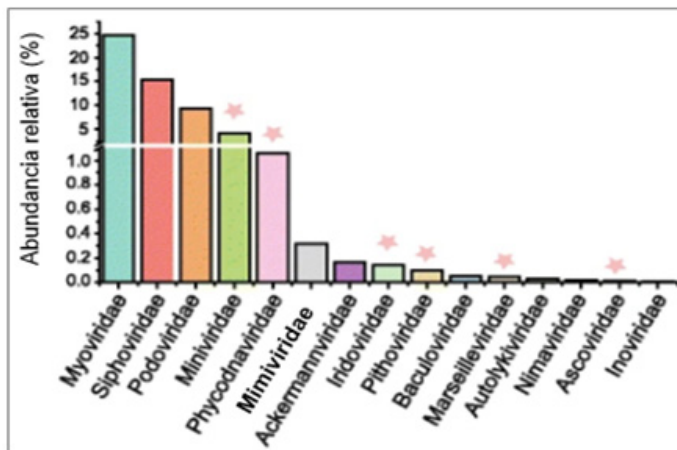


Figura 8. Composición de comunidad vírica y abundancia relativa de las principales familias de virus presentes en la Fosa de las Marianas. Familias de virus gigantes marcadas con una estrella roja. Adaptada de Chen et al., 2021.

Por otro lado, ecosistemas acuáticos más inusuales incluyen lugares como el drenaje de una mina de pirita, donde se identificaron Mimivirus, Cedratvirus y Phitovirus (Andreani et al., 2018), a partir de lodos de una planta de tratamiento de aguas residuales en Inglaterra (Gaze et al., 2011), en donde se observaron partículas similares un Mimivirus infectando a Acanthamoebae (Figura 9A,B). O bien el lugar conocido como “Castillo de Loki” ubicado en el lecho marino; este lugar, es un campo submarino con cinco ventilas hidrotermales activas encontradas en medio del océano atlántico (Figura 9C), en donde existe una gran diversidad de microorganismos primitivos, muchos de ellos sin identificar. En estudios recientes al castillo ha destacado los virus Phitovirus, Merseillevirus y Mimivirus (Bäckström et al., 2019).

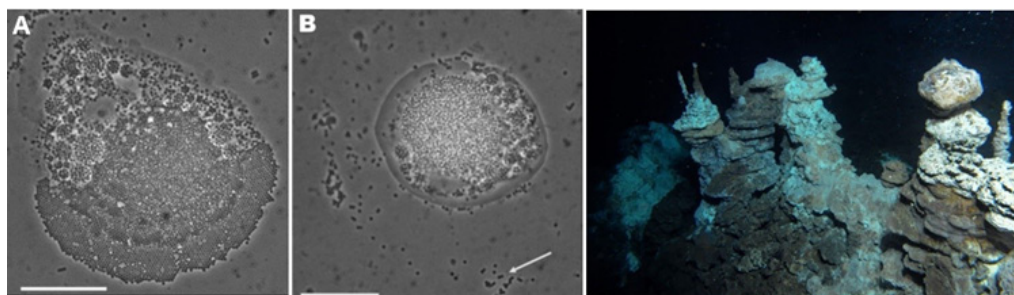


Figura 9. Imágenes de Acanthamoebae infectadas con partículas similares a Mimivirus; A) Presencia de alta densidad de partículas dentro de Acanthamoebae; B) Vacuola llena de partículas virales, se indican con flechas blancas a las partículas virales libres (Gaze et al., 2011); C) Fotografía del “Castillo de Loki” (RB Pedersen – Centro de Geobiología, Bergen, Noruega)

Se han estudiado otros ambientes para hallar este tipo de virus, algunos de estos menos comunes, existiendo aún una diferencia notable entre la cantidad de información y aislamientos de los nichos ecológicos, que se debe en parte a que el medio de cultivo para aislar estos virus son generalmente co-cultivos de amebas. Sin embargo, esto no ha impedido su identificación en el suelo. Como se sabe el suelo es hábitat de una gran diversidad de organismos, por lo que sería obvio pensar que podríamos encontrar aquí mismo a algún virus gigante. En este caso solo hizo falta que, en el 2018, alguien decidiera realizar un estudio metagenómico, pero esta vez con la finalidad de encontrar a este tipo de virus. Se encontraron 16 genomas provenientes de una muestra de suelo del bosque en la universidad de Harvard (Schulz et al., 2018), demostrando una vez más la enorme extensión y el gran número de virus gigantes que aún quedan por descubrir.

Ciertamente, los virus gigantes se han aislado de una gran número de lugares extraños, pero además de encontrarse en diferentes ambientes y nichos ecológicos, debido a la naturaleza propia de este grupo, es decir que pueden ser agentes patógenos de diferentes células eucariotas, no tardamos mucho en averiguar que



también se encuentran dentro de humanos, una investigación de 2015 arrojó como resultado la identificación de estos como parte de la microbiota gastrointestinal, en donde se cree puedan ser estar implicados dentro de diferentes patologías, como neumonía y diarrea en niños (Scarpellini et al., 2015). Por otro lado, también se ha indicado la presencia de estos tipos de virus en condiciones no patológicas, siendo aislados en diferentes sistemas del cuerpo humano, como son el tracto digestivo, tracto respiratorio, la sangre, tegumentos y el sistema genitourinario (Popgeorgiev et al., 2013).

Si bien, ha sido muy grande el impacto que ha presentado el aislamiento de estos virus gigantes a partir de diferentes ecosistemas y ambientes, la realidad es que estos son solo un paso más del largo camino para la comprensión total de estos seres, debido a que se espera que a partir del estudio de muestras ambientales de diferentes locaciones antes inexploradas puedan ser aislados una gran variedad de virus gigantes, como lo fue Pithovirus sibericum, que ayudarían a la resolución de diferentes preguntas e hipótesis encaminadas hacia el entendimiento de la naturaleza que estos seres presentan y el papel que estos jugaron en el desarrollo de la vida.

## ¿Podrían los virus gigantes ser el origen de la vida en la Tierra? Lugar dentro de la evolución

Con los numerosos aislamientos y el descubrimiento de nuevos virus gigantes ha surgido la interrogante acerca del lugar que estos seres presentan dentro de la cadena evolutiva, incluso llegando a considerar si estos megavirus podrían ser un eslabón clave en el desarrollo de la vida en la tierra. Los virus ya son considerados por algunos autores como pasos esenciales en la emergencia de la vida en la tierra, y para explicar su relación con el origen y desarrollo de la vida hay que conocer las hipótesis sobre el origen de los virus, que no son excluyentes del todo, puesto que análisis filogenéticos de los virus respaldan varios orígenes (Krupovic & Bamford, 2011) (Bamford et al., 2005). Aunque cabe aclarar que las diversas hipótesis tienen sus contraargumentos, por ejemplo “virus primero” ha sido refutada por varios autores que subrayan una característica esencial del virus que es la replicación de sus viriones (partículas virales) gracias a la acción de ribosomas, por lo que no deberían poder haber existido antes de células que contuviera ribosomas (Forterre & Krupovic, 2012). Una de la hipótesis más respaldada para el origen de los virus es la que propone que provienen de material genético tan bueno para replicarse que fue capaz de desarrollar una replicación semi autónoma y tener la suficiente movilidad para escapar de las células que lo hospedaban (Forterre & Krupovic, 2012), este se refiere a al ARN y los retrotransposones de los que probablemente tienen origen los virus de acuerdo con la hipótesis. Por otra parte, la hipótesis regresiva

postula que los virus son en realidad remanentes de parásitos primitivos, que se volvieron tan “flojos” para vivir por su cuenta que terminaron simplificando hasta convertirse en las partículas mínimas para heredar el material genético solo que esta vez sería en forma de partículas virales que infectan otras células (Bândeá, 1983), aunque, y es aquí donde vuelven a intervenir los virus gigantes, su descubrimiento vendría a encender la discusión respecto a esta hipótesis, ya que, los virus gigantes contienen una característica sumamente inusual, algunos de estos contienen proteomas más complejos solo vistos para organismos bióticos; un ejemplo de lo anterior son los genes que codifican para factores de transcripción, sintetasas de ARN transportador, proteínas ribosomales e incluso proteínas reparadoras de ADN encontradas en CroV; un mimivirus aislado del Golfo de México que es capaz de infectar algas (Fischer et al., 2010) (Garza & Suttle, 1995). Este tipo de descubrimiento en los virus gigantes replantea la hipótesis regresiva, puesto que se suma un nuevo argumento donde este tipo de genes sólo podrían provenir de células eucariontes. Si bien es cierto que el descubrimiento de estos ha puesto en la mesa diferentes ideas, es necesario aclarar que aún es largo el camino por dilucidar, y los argumentos presentados aún se consideran como hipótesis o teorías. Sin embargo, a continuación profundizaremos en las particularidades del proteoma que ha resultado ser mucho más complejo de lo que se creía posible.

# El Proteoma de los virus gigantes difumina el límite de lo vivo y no vivo.

Como se mencionó anteriormente, los genomas de estos virus poseen una sobresaliente longitud, y es que, los virus gigantes poseen una enorme variedad de genes, que quiebra el esquema de un virus común, donde se reducen a los genes necesarios para la infección y la producción de viriones, como el virus SARS-coV-2 con un genoma de sólo 15 genes (GISAID - hCoV-19 Reference Sequence, 2021); en cambio, los virus gigantes como mencionamos anteriormente podían tener más de 2,500 genes.

Ahora bien, revisemos los genes presentes que causan tanta impresión, de acuerdo con los últimos estudios al respecto se pueden hallar genes que se traducen en factores de traducción, sintetasas de ARN transportador, iniciadores de la traducción, factores de elongación y ARN transportador que modifica enzimas (Schulz et al., 2017). Estas enzimas no son útiles para la replicación de un virus (Abrahão et al., 2017) y se considera como un límite para distinguir genomas virales, pero resultan encontrarse en distintos tipos de virus gigantes.

CroV es el mejor ejemplo para mencionar más genes que están relacionados a procesos bióticos, algunos de estos son genes que codifican para proteínas involucradas en reparación de daño molecular, chaperonas (Barik, 2018) y el sistema de ubiquitina-proteosoma (Yutin et al., 2013). Es necesario hacer énfasis en que este tipo de genes es extraño encontrarlos en virus, aunque los virus sean material inerte sin un verdadero objetivo, su éxito natural por su extendida presencia se debe gracias a su gran capacidad infectiva y la simplicidad de su composición facilita su reproducción, por lo que poseer más genes de los necesarios es una cualidad contradictoria a nuestro concepto.

Por si no fuera poco, también se han hallado remanentes de genes que codifican para proteínas implicadas en procesos metabólicos como la glucólisis, el ciclo del ácido carboxílico o Ciclo de Krebs (Aherfi et al., 2021), metabolismo del nitrógeno (Monier et al., 2017), fermentación (Schvarcz & Steward, 2018) y biosíntesis de esfingolípidos (Vardi et al., 2012). Estos genes se cree se encuentran en los virus para sabotear los sistemas metabólicos de la célula hospedera, sin embargo no existe evidencia al respecto (Aherfi et al., 2021). Hablando de una familia de los virus gigantes, los Pandoravirus cuentan con características especiales como no contener genes que codifican para la cápside, pero si cuentan con este tipo de genes mencionados, y lo que es más extraordinario, se han encontrado gradientes de protones (normalmente son asociados con la obtención de energía o movilidad en células vivas) en virus maduros de Pandoravirus massiliensis (Aherfi et al., 2021).

Aparte de estas extraordinarias características, se halló un análogo de uno de los mecanismos de defensa por excelencia de bacterias; se le conoce como MIMIVIRE, este es un mecanismo de defensa contra otros virus que consiste en un conjunto de genes que codifican para proteínas análogas al sistema CRISPR y estas proteínas se encargan de identificar y cortar el material genético invasor, como lo realiza CRISPR-Cas en las bacterias (Levasseur et al., 2016). Funciona contra la infección de virus concretos llamados virofagos, estos son partículas víricas que únicamente parasitan a los virus gigantes, el primero en descubrirse se agrupó dentro de la familia Sputnik. Estos tipos de virus no pueden infectar a la célula por sí solos, en cambio, necesitan de los mecanismos de los virus gigantes, ya que ni siquiera contienen genes para su propia replicación; para introducirse a la célula se unen a los "spikes" que le permiten a los mimivirus introducirse a la célula hospedera. Una vez dentro se ha observado que los virus gigantes no pueden producir copias adecuadas de ellos mismo, pero sí producen las copias de los virofagos (Levasseur et al., 2016). Otro tipo de virofago es Sputnik 2, este también se le denomina pro-virofago ya que este se introduce primero a la célula hospedera y es traducido cuando existe una infección de virus gigante (Desnues et al., 2012).

## ¿Qué implicaciones trae consigo el surgimiento de nuevos virus gigantes y su riesgo para la salud?

Más allá de la importancia del descubrimiento de nuevos agentes víricos gigantes, y sus implicaciones en el desarrollo de nuevas teorías acerca del inicio de la vida y el esclarecimiento de la naturaleza de los virus, se ha considerado que estos podrían llegar a ser un problema social que desencadenaría en diferentes riesgos para la salud pública (Kou & Li, 2014).

Basta con observar cómo fue el proceso mediante el cual se logró el aislamiento del Pithovirus sibericum, un virus ancestral de hace 300 siglos que quedó congelado en el permafrost, medio que conservaría a este ser en perfectas condiciones manteniéndolo en estado latente y listo para su activación apenas se encuentren las condiciones adecuadas. Este es un claro ejemplo de que, si este tipo de megavirus pudo ser liberado a partir del descongelamiento del Permafrost y posteriormente reactivado, existe la posibilidad de que esto pueda suceder para otros agentes virales conservados en antiguas capas congeladas, dejando expuestos a estos seres a causa de actividades como la minería industrial, el cambio climático y el deshielo (Abergel & Claverie, 2014).

Legendre et al. (2014) asume que, en gran parte, el cambio climático ha sido el responsable de la liberación de nuevos microorganismos, afectando principalmente en el deshielo de capas superficiales del permafrost; circunstancias actuales que podrían aumentar el ritmo en que nuevos agentes víricos sean

expuestos, reactivados y lleguen al ambiente. Debido al creciente interés sobre si estos pudieran desarrollar diferentes patologías, se ha estudiado la presencia que estos virus gigantes podrían tener en humanos, llegando a considerar que estos seres gigantes pueden ser comunes en muestras humanas, e incluso algunos de estos ser patógenos emergentes para los seres humanos, como por ejemplo, los Mimiviridae (Colson et al., 2013; Scarpellini et al., 2015). En humanos, sólo dos tipos de virus gigantes han sido relacionados con patologías de la salud, los cuales son del tipo Poxviridae y Mimiviridae, pero de igual manera podemos encontrar virus como los Phycodnaviridae, Iridoviridae o Marseilleviridae en condiciones no patológicas (Popgeorgiev et al., 2013).

Algunos de los tipos de muestras en donde se ha identificado este tipo de virus no patológicos van desde el intestino humano de niño y adultos; muestras de heces, en donde se ha aislado a Marseilleviridae (Lagier et al., 2012); además, se ha evidenciado la presencia de distintos tipos de virus gigantes en la sangre humana, el primero de estos, un virus gigante de tipo de Marseilleviridae conocido como Marseilleviridae de sangre gigante (GMB, por sus siglas en inglés) que fue aislado a partir de muestras de sangre humana, el cual no infecta a amebas, más bien infectan y se replican mediante células T humanas (Nikolay Pop-

# Agradecimientos

Agradecemos especialmente al Dr. Enrique González Vergara quien en todo momento estuvo en la disposición de apoyarnos en el desarrollo de este proyecto y realizar las correcciones debidas para obtener los mejores resultados. De igual manera agradecer a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por las numerosas herramientas de búsqueda bibliográfica que presta al servicio de académicos y estudiantes.

## Referencias

- Abergel, C., & Claverie, J.-M. (2014). Pithovirus sibericum : réveil d'un virus géant de plus de 30 000 ans. *Médecine/Sciences*, 30(3), 329–331. <https://doi.org/10.1051/medsci/20143003022>
- Abergel, C., Legendre, M., & Claverie, J. M. (2015). The rapidly expanding universe of giant viruses: Mimivirus, Pandoravirus, Pithovirus and Mollivirus. *FEMS Microbiology Reviews*, 39(6), 779–796. <https://doi.org/10.1093/FEMSRE/FUV037>
- Abrahão, J. S., Araújo, R., Colson, P., & La Scola, B. (2017). The analysis of translation-related gene set boosts debates around origin and evolution of mimiviruses. *PLoS Genetics*, 13(2). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PGEN.1006532>
- Abrahão, J., Silva, L., Santos Silva, L., Yaacoub Bou Khalil, J., Rodrigues, R., Arantes, T., Assis, F., Boratto, P., Andrade, M., Geessien Kroon, E., Ribeiro, B., Bergier, I., Seligmann, H., Ghigo, E., Colson, P., Levasseur, A., Kroemer, G., Raoult, D., & La Scola, B. (n.d.). Tailed giant Tupanvirus possesses the most complete translational apparatus of the known virosphere. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03168-1>
- Aherfi, S., Belhaouari, D. B., Pinault, L., Baudoin, J. P., Decloquement, P., Abrahao, J., Colson, P., Levasseur, A., Lamb, D. C., Chabriere, E., Raoult, D., & La Scola, B. (2021). Incomplete tricarboxylic acid cycle and proton gradient in Pandoravirus massiliensis: is it still a virus? *The ISME Journal* 2021, 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41396-021-01117-3>
- Andreani, J., Verneau, J., Raoult, D., Levasseur, A., & La Scola, B. (2018). Deciphering viral presences: two novel partial giant viruses detected in marine metagenome and in a mine drainage metagenome. *Virology Journal*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/S12985-018-0976-9>
- Arnold, C. (2014). Hints of Life's Start Found in a Giant Virus. <https://www.quantamagazine.org/were-giant-viruses-the-first-life-on-earth-20140710/>
- Arslan, D., Legendre, M., Seltzer, V., Abergel, C., & Claverie, J. M. (2011). Distant Mimivirus relative with a larger genome highlights the fundamental features of Megaviridae. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(42), 17486–17491. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1110889108/-/DCSUPPLEMENTAL>
- Bäckström, D., Yutin, N., Jørgensen, S. L., Dharamshi, J., Homa, F., Zaremba-Niedwiedzka, K., Spang, A., Wolf, Y. I., Koonin, E. V., & Ettema, T. J. G. (2019). Virus Genomes from Deep Sea Sediments Expand the Ocean Megavirome and Support Independent Origins of Viral Gigantism. *MBio*, 10(2), e02497-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.02497-18>
- Bamford, D. H., Grimes, J. M., & Stuart, D. I. (2005). What does structure tell us about virus evolution? *Current Opinion in Structural Biology*, 15(6), 655–663. <https://doi.org/10.1016/J.SBI.2005.10.012>
- Bândeă, C. I. (1983). A new theory on the origin and the nature of viruses. *Journal of Theoretical Biology*, 105(4), 591–602. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(83\)90221-7](https://doi.org/10.1016/0022-5193(83)90221-7)
- Barik, S. (2018). A Family of Novel Cyclophilins, Conserved in the Mimivirus Genus of the Giant DNA Viruses. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 16, 231–236. <https://doi.org/10.1016/J.CSBJ.2018.07.001>

Barthelemy, R.-M., Faure, E., & Goto, T. (2019). Serendipitous Discovery in a Marine Invertebrate (Phylum Chaetognatha) of the Longest Giant Viruses Reported till Date. *Virology: Current Research*, 3(1). <https://www.omicsonline.org/>

Campos, R. K., Boratto, P. V., Assis, F. L., Aguiar, E. R. G. R., Silva, L. C. F., Albarnaz, J. D., Dornas, F. P., Trindade, G. S., Ferreira, P. P., Marques, J. T., Robert, C., Raoult, D., Kroon, E. G., La Scola, B., & Abrahão, J. S. (2014). Samba virus: a novel mimivirus from a giant rain forest, the Brazilian Amazon. *Virology Journal*, 11(1), 95. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-11-95>

Chen, P., Zhou, H., Huang, Y., Xie, Z., Zhang, M., Wei, Y., Li, J., Ma, Y., Luo, M., Ding, W., Cao, J., Jiang, T., Nan, P., Fang, J., & Li, X. (2021). Revealing the full biosphere structure and versatile metabolic functions in the deepest ocean sediment of the Challenger Deep. *Genome Biology*, 22(1), 207. <https://doi.org/10.1186/s13059-021-02408-w>

Colson, P., La Scola, B., & Raoult, D. (2013). Giant Viruses of Amoebae as Potential Human Pathogens. *Inter-virology*, 56(6), 376–385. <https://doi.org/10.1159/000354558>

Colson, P., La Scola, B., & Raoult, D. (2017). Giant Viruses of Amoebae: A Journey Through Innovative Research and Paradigm Changes. <https://doi.org/10.1146/Annurev-Virology-101416-041816>, 4, 61–85. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-VIROLOGY-101416-041816>

DeBaldo, A. C. (2005). Virus. *Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry*. <https://doi.org/10.1002/0471740039.VEC2630>

Desnues, C., La Scola, B., Yutin, N., Fournous, G., Robert, C., Azza, S., Jardot, P., Monteil, S., Campocasso, A., Koonin, E. V., & Raoult, D. (2012). Proviruses and transpovirons as the diverse mobilome of giant viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(44), 18078–18083. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1208835109/-/DCSUPPLEMENTAL/SAPP.PDF>

Fischer, M. G., Allen, M. J., Wilson, W. H., & Suttle, C. A. (2010). Giant virus with a remarkable complement of genes infects marine zooplankton. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(45), 19508–19513. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1007615107/-/DCSUPPLEMENTAL>

Forterre, P. (2016). To be or not to be alive: How recent discoveries challenge the traditional definitions of viruses and life. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 59, 100–108. <https://doi.org/10.1016/J.SHPSC.2016.02.013>

Forterre, P., & Krupovic, M. (2012). The Origin of Virions and Virocells: The Escape Hypothesis Revisited. *Viruses: Essential Agents of Life*, 9789400748996, 43–60. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-4899-6\\_3](https://doi.org/10.1007/978-94-007-4899-6_3)

Garza, D. R., & Suttle, C. A. (1995). Large double-stranded DNA viruses which cause the lysis of a marine heterotrophic nanoflagellate (*Bodo* sp.) occur in natural marine viral communities. *Aquatic Microbial Ecology*, 9(3), 203–210. <https://doi.org/10.3354/ame009203>

Gaze, W. H., Morgan, G., Zhang, L., & Wellington, E. M. H. (2011). Mimivirus-like particles in acanthamoebae from Sewage Sludge. *Emerging Infectious Diseases*, 17(6), 1127–1129. <https://doi.org/10.3201/eid1706.101282>

GISAID. (n.d.). GISAID - hCoV-19 Reference Sequence. GISAID. Retrieved November 29, 2021, from <https://www.gisaid.org/references/hcov-19-reference-sequence/>

Graham, B. J. (2020). Virus | NHGRI. National Human Genome Research Institute. <https://www.genome.gov/>

es/genetics-glossary/Virus

Handelsman, J., Rondon, M. R., Brady, S. F., Clardy, J., & Goodman, R. M. (1998). Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. *Chemistry & Biology*, 5(10), R245–R249. [https://doi.org/10.1016/S1074-5521\(98\)90108-9](https://doi.org/10.1016/S1074-5521(98)90108-9)

Koonin, E. V., & Starokadomskyy, P. (2016). Are viruses alive? The replicator paradigm sheds decisive light on an old but misguided question. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 59, 125. <https://doi.org/10.1016/J.SHPSC.2016.02.016>

Koonin, E. V., & Yutin, N. (2019). Evolution of the Large Nucleocytoplasmic DNA Viruses of Eukaryotes and Convergent Origins of Viral Gigantism. *Advances in Virus Research*, 103, 167–202. <https://doi.org/10.1016/BS.AIVIR.2018.09.002>

Koonin, E. V., & Yutin, N. (2018). Multiple evolutionary origins of giant viruses. *F1000Research*, 7. <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.16248.1/DOI>

Kou, Z., & Li, T. (2014). Pithovirus: a new giant DNA virus found from more than 30,000-year-old sample. *Virologica Sinica*, 29(2), 71–73. <https://doi.org/10.1007/s12250-014-3451-9>

Krupovic, M., & Bamford, D. H. (2011). Double-stranded DNA viruses: 20 families and only five different architectural principles for virion assembly. In *Current Opinion in Virology* (Vol. 1, Issue 2, pp. 118–124). *Curr Opin Virol*. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.06.001>

La Scola, B., Audic, S., Robert, C., Jungang, L., De Lamballerie, X., Drancourt, M., Birtles, R., Claverie, J. M., & Raoult, D. (2003). A giant virus in amoebae. *Science (New York, N.Y.)*, 299(5615), 2033. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1081867>

Lagier, J.-C., Armougom, F., Million, M., Hugon, P., Pagnier, I., Robert, C., Bittar, F., Fournous, G., Gimenez, G., Maraninchi, M., Trape, J.-F., Koonin, E. V., La Scola, B., & Raoult, D. (2012). Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 18(12), 1185–1193. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12023>

Lefkowitz, E. J., Dempsey, D. M., Hendrickson, R. C., Orton, R. J., Siddell, S. G., & Smith, D. B. (2018). Virus taxonomy: The database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). *Nucleic Acids Research*, 46(D1), D708–D717. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx932>

Legendre, M., Bartoli, J., Shmakova, L., Jeudy, S., Labadie, K., Adrait, A., Lescot, M., Poirot, O., Bertaux, L., Bruley, C., Coute, Y., Rivkina, E., Abergel, C., & Claverie, J.-M. (2014). Thirty-thousand-year-old distant relative of giant icosahedral DNA viruses with a pandoravirus morphology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(11), 4274–4279. <https://doi.org/10.1073/pnas.1320670111>

Levasseur, A., Bekliz, M., Chabrière, E., Pontarotti, P., La Scola, B., & Raoult, D. (2016). MIMIVIRE is a defence system in mimivirus that confers resistance to virophage. *Nature*, 531(7593), 249–252. <https://doi.org/10.1038/NATURE17146>

Levasseur, A., Bekliz, M., Chabrière, E., Pontarotti, P., La Scola, B., & Raoult, D. (2016). MIMIVIRE is a defence system in mimivirus that confers resistance to virophage. *Nature* 2016 531:7593, 531(7593), 249–252. <https://doi.org/10.1038/nature17146>

- Lwoff, B. A. (1957). The Concept of Virus The Third Marjory Stephenson Memorial Lecture. *Journal of General Microbiology* Was Issued On, 17(1), 239–253.
- Méthot, P. O. (2016). Writing the history of virology in the twentieth century: Discovery, disciplines, and conceptual change. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 59, 145–153. <https://doi.org/10.1016/J.SHPSC.2016.02.011>
- Monier, A., Chambouvet, A., Milner, D. S., Attah, V., Terrado, R., Lovejoy, C., Moreau, H., Santoro, A. E., Derelle, É., & Richards, T. A. (2017). Host-derived viral transporter protein for nitrogen uptake in infected marine phytoplankton. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(36), E7489–E7498. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1708097114>
- Moreira, D., & Brochier-Armanet, C. (2008). Giant viruses, giant chimeras: the multiple evolutionary histories of Mimivirus genes. *BMC Evolutionary Biology*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2148-8-12>
- Mougari, S., Sahmi-Bounsiar, D., Levasseur, A., Colson, P., & Scola, B. La. (2019). Virophages of Giant Viruses: An Update at Eleven. *Viruses*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/V11080733>
- Nasir, A., Romero-Severson, E., & Claverie, J. M. (2020). Investigating the Concept and Origin of Viruses. *Trends in Microbiology*, 28(12), 959–967. <https://doi.org/10.1016/J.TIM.2020.08.003>
- Popgeorgiev, N., Temmam, S., Raoult, D., & Desnues, C. (2013). Describing the Silent Human Virome with an Emphasis on Giant Viruses. *Intervirology*, 56(6), 395–412. <https://doi.org/10.1159/000354561>
- Popgeorgiev, N., Boyer, M., Fancello, L., Monteil, S., Robert, C., Rivet, R., Nappez, C., Azza, S., Chiaroni, J., Raoult, D., & Desnues, C. (2013). Marseillevirus-Like Virus Recovered From Blood Donated by Asymptomatic Humans. *The Journal of Infectious Diseases*, 208(7), 1042–1050. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit292>
- Raoult, D., & Forterre, P. (2008). Redefining viruses: Lessons from Mimivirus. *Nature Reviews Microbiology*, 6(4), 315–319. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1858>
- Rodrigues, R. A. L., Andrade, A. C. d. S. P., Oliveira, G. P., & Abrahão, J. S. (2021). Giant Viruses and Their Virophage Parasites. In *Encyclopedia of Virology* (pp. 372–381). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20924-2>
- Rodrigues, R. A. L., Abrahão, J. S., Drumond, B. P., & Kroon, E. G. (2016). Giants among larges: how gigantism impacts giant virus entry into amoebae. *Current Opinion in Microbiology*, 31, 88–93. <https://doi.org/10.1016/J.MIB.2016.03.009>
- Santos López, G., Borraz Arguello, M., & Reyes Leyva, R. J. (2004). La naturaleza e importancia de los virus. *Elementos: Ciencia y Cultura*, 11(53), 25–31.
- Scarpellini, E., Ianiro, G., Attili, F., Bassanelli, C., De Santis, A., & Gasbarrini, A. (2015). The human gut microbiota and virome: Potential therapeutic implications. *Digestive and Liver Disease*, 47(12), 1007–1012. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.07.008>
- Schulz, F., Alteio, L., Goudeau, D., Ryan, E. M., Yu, F. B., Malmstrom, R. R., Blanchard, J., & Woyke, T. (2018). Hidden diversity of soil giant viruses. *Nature Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/S41467-018-07335-2>
- Schulz, F., Yutin, N., Ivanova, N. N., Ortega, D. R., Lee, T. K., Vierheilig, J., Daims, H., Horn, M., Wagner, M.,



Jensen, G. J., Kyrpides, N. C., Koonin, E. V., & Woyke, T. (2017). Giant viruses with an expanded complement of translation system components. *Science*, 356(6333), 82–85. [https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAL4657/SUPPL\\_FILE/SCHULZ.SM.PDF](https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAL4657/SUPPL_FILE/SCHULZ.SM.PDF)

Schvarcz, C. R., & Steward, G. F. (2018). A giant virus infecting green algae encodes key fermentation genes. *Virology*, 518, 423–433. <https://doi.org/10.1016/J.VIROL.2018.03.010>

Siddell, Stuart; Davison, A. (2020, July). What is the point of virus taxonomy? International Science Council. <https://council.science/current/blog/whats-the-point-of-virus-taxonomy/>

Vardi, A., Haramaty, L., Van Mooy, B. A. S., Fredricks, H. F., Kimmance, S. A., Larsen, A., & Bidle, K. D. (2012). Host-virus dynamics and subcellular controls of cell fate in a natural coccolithophore population. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(47), 19327–19332. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1208895109/-/DCSUPPLEMENTAL>

Wommack, K. E., Williamson, K. E., Helton, R. R., Bench, S. R., & Winget, D. M. (2009). Methods for the isolation of viruses from environmental samples. *Methods in Molecular Biology* (Clifton, N.J.), 501, 3–14. [https://doi.org/10.1007/978-1-60327-164-6\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-60327-164-6_1)

Yutin, N., Colson, P., Raoult, D., & Koonin, E. V. (2013). Mimiviridae: clusters of orthologous genes, reconstruction of gene repertoire evolution and proposed expansion of the giant virus family. *Virology Journal*, 10. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-106>