Ce a fost mai întâi: virusul sau celula?

Nicolae Sfetcu

29.09.2020

Sfetcu, Nicolae, "*Ce a fost mai întâi: virusul sau celula?*", SetThings (29 septembrie 2020), DOI: DOI: 10.13140/RG.2.2.31315.81446, URL = https://www.telework.ro/ro/ce-a-fost-mai-intai-virusul-sau-celula/

Email: nicolae@sfetcu.com

Acest articol este licențiat sub Creative Commons Attribution-NoDerivatives 4.0 International. Pentru a vedea o copie a acestei licențe, vizitați http://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/.

Abstract

O retrospectivă a dezbaterilor privind originea vieții: virusul sau celula? Virusul are nevoie de celulă pentru replicare, în schimb celula este o formă mai evoluată pe scara evoluționistă a vieții. Virușii par să fi jucat un rol în evenimente precum originea vieții celulare și evoluția mamiferelor. Chiar și cea mai simplă bacterie este mult prea complexă pentru a fi apărut spontan la începutul evoluției. Ulterior, evoluția a putut produce sisteme din ce în ce mai complexe. Prima celulă adevărată este posibil să fi fost deja un produs al evoluției, rezultată din o comunitate primordială.

Cuvinte cheie: virus, celulă, virion, replicare, originea vieții

Virușii se reproduc doar în interiorul celulelor vii ale organismelor, (Wu 2020) fiind cunoscute până în prezent mai mult de 6.000 de specii de viruși. (International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) 2020) Când infectează o celulă, virușii o forțează să producă rapid mii de copii identice ale virusului original.

O concepție greșită relativ comună despre ceea ce este de fapt un virus biologic constă în noțiunea că un virus se referă adesea doar la capsidele protectoare formate de proteine, care conțin informații genomice virale în mediul extracelular. (Jacob și Wollman 1961) Această particulă este un virion și, în general, este considerat mort. Matti Jalasvuori (Jalasvuori 2012) evidențiază diferența dintre un virus și un virion, care ne permite să apreciem virușii ca jucători evolutivi sau chiar ca organisme vii. (Forterre și Prangishvili 2009)

Virionii sunt viruși externi, autonomi, constând din materialul genetic (molecule de ADN sau ARN) care codifică structura proteinelor, un strat proteic (*capsida*), și, uneori, un înveliș exterior de lipide.

Virușii sunt mult prea mici pentru a putea fi vizualizați cu ajutorul microscopului obișnuit, cu diametre între 20 și 300 nanometri. (B. W. j Mahy 1998) Primele imagini ale acestora au fost obținute prin microscopie electronică în 1931 de către inginerii germani Ernst Ruska și Max Knoll. (Fraengsmyr și Ekspong 1993) Rosalind Franklin a descoperit structura completă a virusului în 1955. (Creager și Morgan 2008)

Virușii par să fi jucat un rol în evenimente precum originea vieții celulare (Koonin, Senkevich, și Dolja 2006) și evoluția mamiferelor. (Gifford 2012)

Originea virușilor este neclară (au existat de la prima evoluție a celulelor vii (Iyer et al. 2006)). Există trei ipoteze principale care explică originea virușilor: (Shors 2016)

1. Ipoteza regresivă („ipoteza degenerării”, (Dimmock, Easton, și Leppard 2007) sau „ipoteza reducerii”: (B. W. J. Mahy și Regenmortel 2009) provin din celule mici care parazitau mai demult celule mai mari.
2. Ipoteza originii celulare („ipoteza vagabondajului”, (B. W. j Mahy 1998) sau „ipoteza evadării”: (B. W. J. Mahy și Regenmortel 2009) provin din biți de ADN sau ARN care „au scăpat” din genele unui organism mai mare. (Shors 2016)
3. Ipoteza co-evoluției („prima ipoteză a virusului”: (B. W. J. Mahy și Regenmortel 2009) provin din molecule complexe de proteine și acid nucleic apărând simultan cu celulele de care ar fi fost dependenți.

O ipoteză susține că virușii au apărut probabil de mai multe ori în trecut prin unul sau mai multe mecanisme. (B. W. J. Mahy și Regenmortel 2009)

Chiar și cea mai simplă bacterie este mult prea complexă pentru a fi apărut spontan la începutul evoluției. Ulterior, evoluția a putut produce sisteme din ce în ce mai complexe. Matti Jalasvuori concluzionează că prima celulă adevărată trebuie să fi fost deja un produs al evoluției, (Jalasvuori 2012) rezultată din o comunitate primordială. (Doolittle 2000) Comunitatea ar fi evoluat în principal pe orizontală prin schimbarea informațiilor genetice între protocelule, mai degrabă decât într-o manieră „darwiniană”, trecând genele pe verticală la descendenți. (Koonin și Martin 2005) Rezultă că protocelulele în sine nu erau entități genetice coerente, ci colecții mai mult sau mai puțin aleatorii de replicatori genetici independenți, care au evoluta colectiv menținând astfel codul genetic comun. (Vetsigian, Woese, și Goldenfeld 2006) Întrucât virușii sau replicatorii asemănători virusului se consideră a fi capabili să vină cu gene noi, atunci aceștia ar fi putut fi unul dintre elementele din acea comunitate primordială.

Matti Jalasvuori afirmă că virușii oferă o posibilă explicație pentru evoluția orizontală a vieții timpurii, întrucât virionii sunt în esență structuri codificate genetic care mediază transferul de la celulă la celulă a informațiilor genetice. Pe măsură ce sistemul primordial a avansat, unii dintre primii viruși să fi stabilit o rezidență permanentă în unele dintre protocelule. (Jalasvuori 2012)

Scott Podolsky (Podolsky 1996) a descris rolurile diferite ale virușilor în teoretizarea originii vieții din anii 1920 până în anii 1960. (Kostyrka 2016) Acesta a observat că virușii au fost integrați în scenariile originii vieții caracterizate printr-o „abordare nucleocentrică", spre deosebire de o „abordare citoplasmatică" . Abordarea nucleocentrică a definit viața pe baza autoduplicării. (Podolsky 1996, 80) Abordarea citoplasmatică s-a concentrat asupra citoplasmei ca model pentru a defini viața și a înțelege originea acesteia, concepută ca autoreglare.

Podolsky a identificat trei roluri majore ale virușilor în scenariile originii vieții timpurii. (1) ca „metaforă" a vieții (conceptualizat ca o imagine a vieții primitive), ca „model operațional" (oferă, prin analogie, o reprezentare conceptuală a posibilelor mecanisme), și rolul lor filogenetic, care conferă argumente nucleocentrice centrate pe virus cu un adevărat „sentiment al istoricității". (Podolsky 1996, 84) Astfel, virușii ar putea fi văzuți ca „descendenții relativ nemodificați ai precursorului primordial al tuturor formelor de viață ulterioare". (Podolsky 1996, 84)

Conform lui Gladys Kostyrka în *What roles for viruses in origin of life scenarios?*, (Kostyrka 2016) conceptualizarea virușilor ca produse inerte de celule sau agenți extracelulari vii a avut implicații puternice pentru rolurile pe care virușii le-ar putea juca în scenariile originii vieții. Divergența dintre un „stil de gândire endogen" și un „stil de gândire exogen" a fost deosebit de puternică în dezbateri. Felix d'Herelle (Félix d' Hérelle 1926) a propus un scenariu virocentric al originii vieții. Pentru d'Herelle, virușii nu sunt forme de viață primitive, (F. d'Hérelle 1928, 540)

deoarece sunt paraziți ai celulelor. Dar virușii ar putea reprezenta descendenți relativ nemodificați ai formelor de viață primitive (rol filogenetic), și ar putea servi și ca metaforă a vieții (rol metaforic). (F. d'Hérelle 1928, 538) Pe baza unei metafore virale a vieții, d'Herelle a emis ipoteza că cele mai simple forme de viață nu sunt celulare, ci micelare.

Scenariul propus de Alexander și Brigdes în 1928 diferă în multe privințe de scenariul lui d'Herelle. (Alexander și Bridges 1928) Abordarea lor este nucleocentrică, deoarece ei concep virusul ca un exemplu de viață Ei consideră virușii ca forme de viață simple („ultrabionți"), dar mai complecși decât cei fundamentali („moleculobioniți").

J. B. S. Haldane a oferit un alt exemplu de concepție a vieții care, la fel ca la d'Herelle, nu este strict nucleocentrică, dar conferă totuși virușilor roluri importante în originile vieții. Dar Haldane a refuzat să numească virușii „vii" și i-a descris mai degrabă ca modele pentru a înțelege primele „molecule pe jumătate vii" (Haldane 1929) care ar fi putut exista înainte de formarea primei celule.

Rolurile filogenetice ale virușilor au fost deosebit de contestate. Virușii ar fi mai degrabă rezultatul evoluției reductive a celulelor. (Laidlaw 2014) Ipoteza Green-Laidlaw sau ipoteza retrogradă pentru originea virușilor a convins mulți biologi. (Podolsky 1996, 101–3)

Ipotezele originii vieții datorată virușilor au crescut în anii 2000 și 2010. (Koonin și Dolja 2013) Conform lui Gladys Kostyrka, (Kostyrka 2016) următorul silogism ar fi probabil acceptat de mulți biologi:

1. Virușii depind de celule (niciun virus nu ar fi putut exista înainte de celule),
2. Căutarea originii vieții este urmărirea apariției primei celule,
3. Prin urmare, virușii sunt excluși din discuțiile despre originile vieții.

Acest silogism pare să împiedice rolul filogenetic sau istoric al virușilor în originile vieții. Totuși, Patrick Forterre (Forterre 2006) a emis ipoteza că virușii au apărut înainte de celulele ADN și înainte de LUCA (Ultimul Strămoș Celular Universal), rezultând un rol filogenetic pentru viruși. Conform lui Forterre, virușii ancestrali nu au contribuit la apariția vieții celulare; viața celulară trebuie să fi existat înainte, deoarece virușii au nevoie de celule pentru a se replica. Dar virușii ar fi contribuit la originea celulelor ADN. O versiune simplificată a scenariului pentru apariția ADN-ului este că virușii ARN au apărut în interiorul celei de-a doua epoci a lumii ARN, deoarece celulele ARN existau deja și puteau fi parazitate. (Kostyrka 2016) (Forterre 2005)

Confirmarea rolului filogenetic al virușilor ar putea, prin urmare, să explice coexistența problematică a două modalități distincte de replicare a ADN-ului în lumea vie. Acest scenariu oferă și virușilor un rol operațional. Virușii, pentru Forterre, au roluri filogenetice și operaționale, dar nu sunt metafore ale vieții primitive. (Forterre 2016)

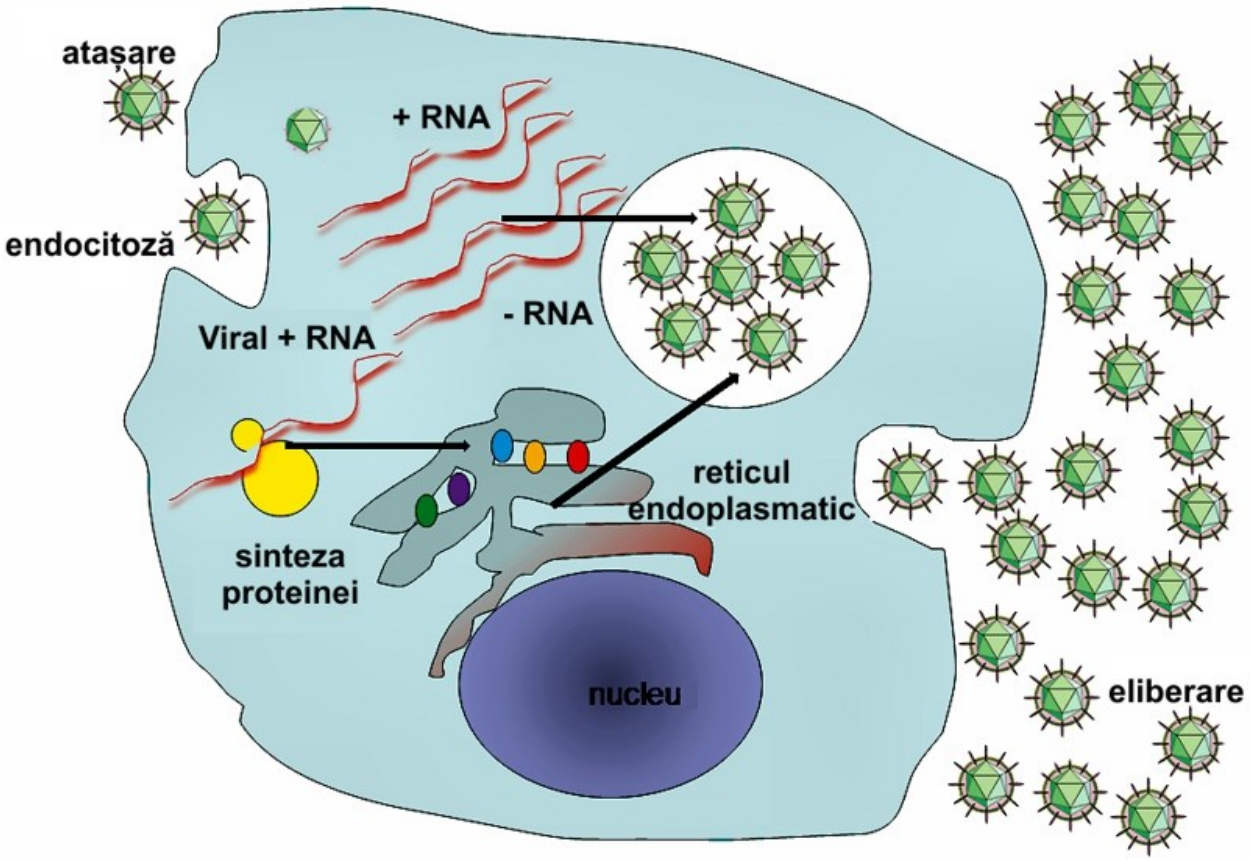
Eugene Koonin dezvoltă un scenariu virocentric pentru originea vieții („scenariul lumii virusului primordial", (Koonin 2009)). Koonin presupune și el că virușii au apărut în timpul celei de-a doua lumi a ARN-ului, dar respinge existența presupusă a celulelor ARN, în principal din cauza instabilității ARN. (Koonin, Senkevich, și Dolja 2006, 10) A susținut că primele celule trebuie să fi fost celule ADN, deci virușii trebuie să fi apărut într-o lume fără celule. Astfel, Koonin respinge presupunerea comună că virușii nu pot exista fără celule. (Koonin și Dolja 2013, 550) În 2006, Koonin a formulat „ipoteza lumii antice virale", conformn căreia nicio genă nu este împărtășită de toate speciile de viruși - nu există un strămoș comun al tuturor virușilor, virușii au origini multiple. Pentru a explica prezența acestor gene în virușii existenți, Koonin presupune că acestea au provenit dintr-o lume virală primordială și au fost conservate. (Koonin 2009, 60)

Koonin susține că rolul filogenetic, care constă în a face posibilă trecerea de la ARN la ADN nu este atribuit doar virușilor. (Koonin și Dolja 2014, 289) El atribuie un rol filogenetic tuturor componentelor virușilor. Într-o oarecare măsură, această ipoteză oferă și o metaforă a vieții. (Koonin și Martin 2005)

Originalitatea scenariului virocentric al lui Koonin se bazează pe concepția subiacentă a virușilor. Spre deosebire de Forterre, Koonin susține că virușii pot exista și se pot replica fără celule. Astfel, Koonin contestă și premisa 1 a silogismului. Mai mult, lumea virală „în niciun caz nu se limitează la virușii tipici care codifică capsidele". (Koonin și Dolja 2013)

Gladys Kostyrka concluzionează că Forterre și Koonin susțin amândoi posibilele analogii între căile reale de replicare virală și cele care ar fi putut exista în primele etape ale evoluției vieții, și că virușii au jucat un rol filogenetic important în apariția ADN-ului și, mai general, în evoluția mecanismelor de replicare. Dar Forterre susține că virușii ar fi putut exista doar dacă există celule, deoarece virușii sunt paraziți intracelulari. Astfel, rolul filogenetic al virușilor ar fi avut loc după apariția vieții celulare. Dimpotrivă, concepția lui Koonin despre viruși contrazice definiția virușilor ca paraziți intracelulari. Pentru Koonin, virușii sunt elemente genetice fundamental egoiste înconjurate de o capsidă. (Kostyrka 2016)

Cum ar putea juca virusul un rol în apariția vieții dacă existența celulelor este o condiție prealabilă pentru existența virușilor? Gladys Kostyrka propune mai multe strategii. O primă strategie importantă pentru introducerea virușilor în scenariile originii vieții constă în definirea vieții ca acelulară. O strategie foarte diferită de a introduce viruși în scenariile originii vieții se bazează pe redefinirea vieții celulare. (Kostyrka 2016)



Un ciclu tipic de replicare a virusului

În replicarea virușilor există șase etape de bază: (B. W. j Mahy 1998)

1. Atașamentul: legarea între proteinele capsidei virale și receptorii specifici de pe suprafața celulară gazdă. (Más și Melero 2013)
2. Penetrarea: virionii intră în celula gazdă prin endocitoză mediată de receptor sau prin fuziune membranară. (Dimmock, Easton, și Leppard 2007)
3. Dezvelirea: se elimină capsida virală. (Blaas 2016)
4. Replicarea virușilor: multiplicarea genomului. (Isomura și Stinski 2013)
5. Asamblarea: apare o modificare a proteinelor (maturizare) după ce virusul a fost eliberat din celula gazdă. (Barman et al. 2001)
6. Eliberarea - prin liză, un proces care de obicei ucide celula prin spargerea membranei și a peretelui celular. (Dimmock, Easton, și Leppard 2007)

Virușii facilitează transferul orizontal de gene, crescând diversitatea genetică. (Canchaya et al. 2003) Există o dezbatere în curs în ce măsură virușii sunt o formă de viață, sau sunt „organisme la marginea vieții", (Rybicki 1990) și auto-replicatori. (Koonin și Starokadomskyy 2016)

Virușii suferă modificări genetice prin mai multe mecanisme. În deriva antigenică (atunci când există o schimbare majoră în genomul virusului) bazele individuale din ADN sau ARN mutează la alte baze - aceste modificări pot conferi avantaje evolutive, cum ar fi rezistența la medicamente antivirale. (Sandbulte et al. 2011) Atunci când poate fi rezultatul recombinării sau reasortării, virușii gripali pot provoca pandemii. (Hampson și Mackenzie 2006) Virușii ARN există adesea ca cvasispecii sau roiuri de viruși din aceeași specie, dar cu secvențe nucleozidice ale genomului ușor diferite. Astfel de cvasispecii sunt o țintă principală pentru selecția naturală. (Metzner 2006) În recombinarea genetică un ADN este rupt și apoi unit cu capătul unei molecule de ADN diferite. Recombinarea apare de obicei când virușii infectează celulele simultan. (Worobey și Holmes 1999)

Multe organisme adăpostesc o varietate de gene necunoscute științei. (Mocali și Benedetti 2010) O bună parte din aceste gene noi se găsesc în genomi virali. (Yin și Fischer 2008)

Virușii ar putea fi considerați modificanți genetici . Virușii în sine nu evoluează, dar sunt evoluați de celule. (Moreira și Lopez-Garcia 2009) Dar multe gene virale par să nu aibă omologi celulari. (Yin și Fischer 2008) Virușii par să aibă gene care produc proteine conservate structural și funcțional, care nu au strămoși aparenți celulari. (Keller et al. 2009)

Infecțiile virale provoacă de obicei un răspuns imun care elimină virusul. Aceste răspunsuri imune pot fi provocate de vaccinuri specifice. Există viruși, precum cei care provoacă SIDA, și hepatita virală, care reușesc să evite aceste răspunsuri imune determinând infecții cronice.

Unii viruși nu provoacă modificări aparente ale celulei infectate, asimptomatice (Sinclair 2008) (latență), o caracteristică a virușilor herpetici. (Whitley și Roizman 2001) Acești viruși latenți pot fi uneori benefici, crescând imunitatea împotriva agenților patogeni bacterieni. (Barton et al. 2007) Alte infecții persistă pe tot parcursul vieții, (Bertoletti și Gehring 2007) persoanele infectate astfel fiind cunoscute sub numele de purtători, deoarece servesc drept rezervoare de viroze infecțioase. (Rodrigues et al. 2001)

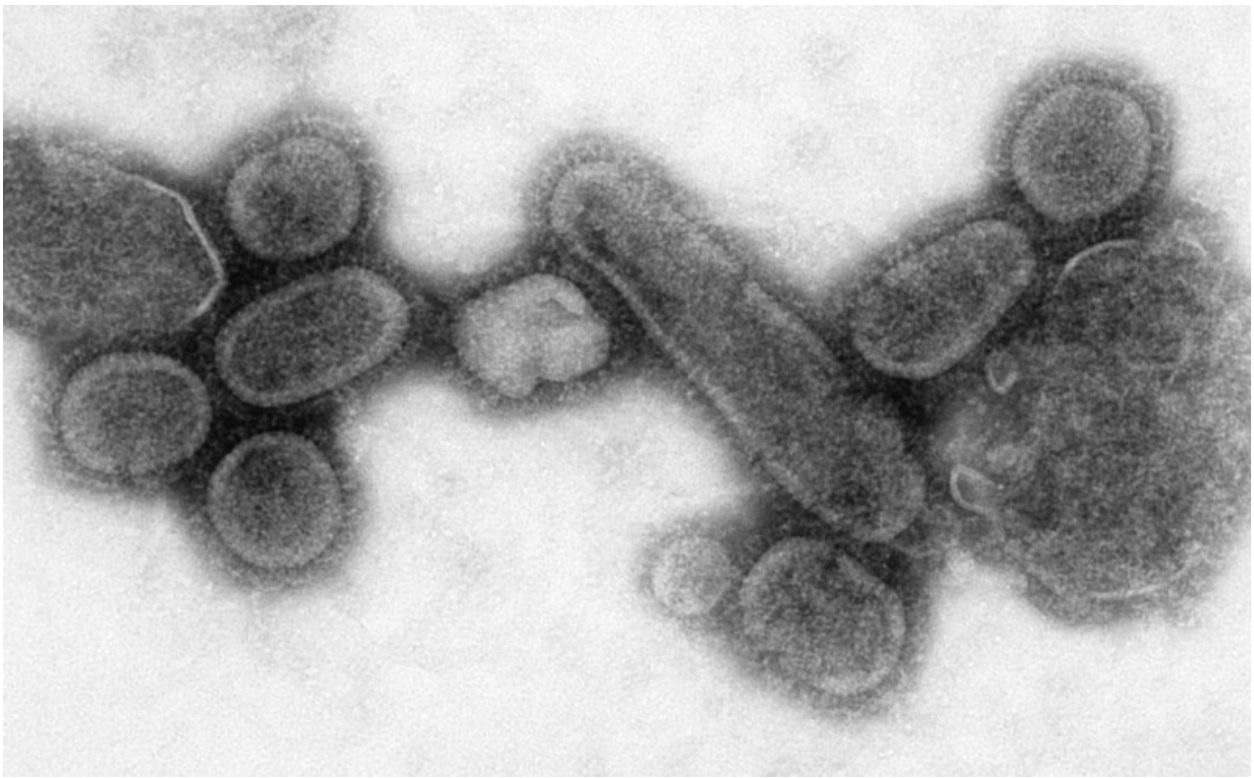
Transmiterea virușilor poate fi verticală (de ex., de la mamă la copil), sau orizontală (de la persoană la persoană). Transmiterea orizontală este cel mai comun mecanism de răspândire a virușilor. (Antonovics et al. 2017) Epidemiologia este utilizată pentru a sparge lanțul infecției la populații în timpul focarelor de boli virale, (Shors 2016) cunoscând sursa focarului și identificând virusul. Întreruperea se poate face prin vaccinuri, sau izolare (carantină), igienizare și dezinfectare. Vaccinurile pot consta din viruși atenuați sau proteine virale (antigene). (Palese 2006)

Matti Jalasvuori atrage atenția că, chiar dacă infecțiile virale pot face gazda rezistentă la infecții ulterioare prin tipuri similare de viruși, nu este o simbioză ereditară. Suntem imuni la varicelă după o infecție, dar copiii noștri încă trebuie să se infecteze singuri pentru a deveni rezistenți. (Jalasvuori 2012)

În timpul răspândirii unei epidemii de virus, această integrare a unui virus în celulele germinale ar putea oferi un avantaj unei persoane. (Jern și Coffin 2008) Este posibil să se ca virusul să stabilească o relație reciproc benefică cu gazda sa. Acest parteneriat simbiotic ar exista în principal la nivelul informațiilor genetice, (Ryan 2009) dar poate apărea totuși printr-o fuziune a două entități distincte de reproducere genetică. Chiar dacă virușii ar putea fi considerați că formează relații simbiotice prin orice mecanisme, Matti Jalasvuori evidențiază câteva aspecte interesante: Cum afectează acest virus integrat evoluția ulterioară a gazdelor lor? Virusul endogen

modifică compoziția genetică a cromozomilor și poate, de exemplu, regla expresia genelor gazdă. (Jern și Coffin 2008) Unele gene derivate par să fi rămas active timp de zeci de milioane de ani. (Katzourakis și Gifford 2010) Dar chiar și atunci, este dificil de spus cu certitudine cât de importanți au fost acești viruși în evoluția gazdelor lor. (Jalasvuori 2012)

Virușii sunt un mijloc natural important de transfer al genelor între diferite specii, crescând diversitatea genetică și ajutând evoluția, (Canchaya et al. 2003) fiind considerați unul dintre cele mai mari rezervoare de diversitate genetică neexplorată de pe Pământ. (Suttle 2007) De asemenea, pot fi utilizați pentru a manipula și investiga funcțiile celulelor, (B. W. j Mahy 1998) fiind folosiți ca vectori pentru a introduce gene în celulele care se studiază. Viroterapia folosește virușii ca vectori pentru a trata diferite boli, inclusiv în tratamentul cancerului și în terapia genică. (Jefferson, Cadet, și Hielscher 2015)



Imagine cu microscop electronic de transmisie a unui virus gripal din 1918 recreat

Mulți viruși pot fi sintetizați „de la zero”. Primul virus sintetic a fost creat în 2002. (Cello, Paul, și Wimmer 2002) Această tehnologie este utilizată pentru a investiga noi strategii de vaccinare. (Coleman et al. 2008) Rezultă că virușii nu mai pot fi considerați dispăruți, atâta timp cât informațiile secvenței genomului lor sunt cunoscute și sunt disponibile celule permisive.

Capacitatea virușilor de a provoca epidemii a determinat îngrijorări privind posibilitatea folosirii lor în un război biologic. De curând a fost recreat cu succes virusul gripal din 1918 într-un laborator. (Zilinskas 2017) Există doar două centre în lume autorizate de OMS să păstreze stocurile de virus al variolei, care poate fi folosit ca armă, deoarece vaccinul pentru variolă a avut uneori efecte secundare severe, și nu mai este utilizat în mod obișnuit în nicio țară. (Artenstein și Grabenstein 2008)

Bibliografie

Alexander, J., și C. B. Bridges. 1928. „Some physico-chemical aspects of life, mutation, and evolution”. *Biology and medicine* II: 9–58.

Antonovics, Janis, Anthony J. Wilson, Mark R. Forbes, Heidi C. Hauffe, Eva R. Kallio, Helen C. Leggett, Ben Longdon, Beth Okamura, Steven M. Sait, și Joanne P. Webster. 2017. „The Evolution of Transmission Mode”. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 372 (1719). https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0083.

Artenstein, Andrew W., și John D. Grabenstein. 2008. „Smallpox Vaccines for Biodefense: Need and Feasibility”. *Expert Review of Vaccines* 7 (8): 1225–37. https://doi.org/10.1586/14760584.7.8.1225.

Barman, Subrata, Ayub Ali, Eric K. -W. Hui, Lopa Adhikary, și Debi P. Nayak. 2001. „Transport of Viral Proteins to the Apical Membranes and Interaction of Matrix Protein with Glycoproteins in the Assembly of Influenza Viruses”. *Virus Research* 77 (1): 61–69. https://doi.org/10.1016/S0168-1702(01)00266-0.

Barton, Erik S., Douglas W. White, Jason S. Cathelyn, Kelly A. Brett-McClellan, Michael Engle, Michael S. Diamond, Virginia L. Miller, și Herbert W. Virgin. 2007. „Herpesvirus Latency Confers Symbiotic Protection from Bacterial Infection”. *Nature* 447 (7142): 326–29. https://doi.org/10.1038/nature05762.

Bertoletti, Antonio, și Adam Gehring. 2007. „Immune Response and Tolerance during Chronic Hepatitis B Virus Infection”. *Hepatology Research* 37 (s3): S331–38. https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2007.00221.x.

Blaas, Dieter. 2016. „Viral Entry Pathways: The Example of Common Cold Viruses”. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 166 (7): 211–26. https://doi.org/10.1007/s10354-016-0461-2.

Canchaya, Carlos, Ghislain Fournous, Sandra Chibani-Chennoufi, Marie-Lise Dillmann, și Harald Brüssow. 2003. „Phage as Agents of Lateral Gene Transfer". *Current Opinion in Microbiology* 6 (4): 417–24. https://doi.org/10.1016/S1369-5274(03)00086-9.

Cello, Jeronimo, Aniko V. Paul, și Eckard Wimmer. 2002. „Chemical Synthesis of Poliovirus CDNA: Generation of Infectious Virus in the Absence of Natural Template". *Science (New York, N.Y.)* 297 (5583): 1016–18. https://doi.org/10.1126/science.1072266.

Coleman, J. Robert, Dimitris Papamichail, Steven Skiena, Bruce Futcher, Eckard Wimmer, și Steffen Mueller. 2008. „Virus Attenuation by Genome-Scale Changes in Codon Pair Bias". *Science (New York, N.Y.)* 320 (5884): 1784–87. https://doi.org/10.1126/science.1155761.

Creager, Angela N. H., și Gregory J. Morgan. 2008. „After the Double Helix". *Isis* 99 (2): 239–72. https://doi.org/10.1086/588626.

Dimmock, Nigel J., Andrew J. Easton, și Keith N. Leppard. 2007. *Introduction to Modern Virology*. 6th Edition. Malden, MA: Wiley-Blackwell.

Doolittle, W. F. 2000. „The Nature of the Universal Ancestor and the Evolution of the Proteome". Current Opinion in Structural Biology. Curr Opin Struct Biol. iunie 2000. https://doi.org/10.1016/s0959-440x(00)00096-8.

Forterre, Patrick. 2005. „The Two Ages of the RNA World, and the Transition to the DNA World: A Story of Viruses and Cells". Biochimie. Biochimie. octombrie 2005. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2005.03.015.

———. 2006. „The Origin of Viruses and Their Possible Roles in Major Evolutionary Transitions". Virus Research. Virus Res. aprilie 2006. https://doi.org/10.1016/j.virusres.2006.01.010.

———. 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 Biological and Biomedical Sciences. Stud Hist Philos Biol Biomed Sci. octombrie 2016. https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2016.02.013.

Forterre, Patrick, și David Prangishvili. 2009. „The Origin of Viruses". *Research in Microbiology* 160 (7): 466–72. https://doi.org/10.1016/j.resmic.2009.07.008.

Fraengsmyr, Tore, și Goesta Ekspong. 1993. „Nobel lectures in physics 1981-1990". *Singapore: World Scientific, |c1993, edited by Fraengsmyr, Tore; Ekspong, Goesta*. http://adsabs.harvard.edu/abs/1993nlp..book.....F.

Gifford, Robert J. 2012. „Viral Evolution in Deep Time: Lentiviruses and Mammals". *Trends in Genetics: TIG* 28 (2): 89–100. https://doi.org/10.1016/j.tig.2011.11.003.

Haldane, J. B. S. 1929. „The origin of life". *The Rationalist Annual*, nr. 148: 3–10.

Hampson, Alan W., și John S. Mackenzie. 2006. „The Influenza Viruses". *Medical Journal of Australia* 185 (S10): S39–43. https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00705.x.

Hérelle, F. d'. 1928. „Bacteriophage, a living colloidal micell". *Colloid chemistry, theoretical and applied* II: 535–41.

Hérelle, Félix d' . 1926. „Le bactériophage et son comportement. (Book, 1926) [WorldCat.org]". 1926. https://www.worldcat.org/title/bacteriophage-et-son-comportement/oclc/11981307.

International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). 2020. „Virus Taxonomy: 2019 Release". 2020. https://talk.ictvonline.org/taxonomy/.

Isomura, H., și M Stinski. 2013. „Coordination of Late Gene Transcription of Human Cytomegalovirus with Viral DNA Synthesis: Recombinant Viruses as Potential Therapeutic Vaccine Candidates". Expert Opinion on Therapeutic Targets. Expert Opin Ther Targets. februarie 2013. https://doi.org/10.1517/14728222.2013.740460.

Iyer, Lakshminarayan M., S. Balaji, Eugene V. Koonin, și L. Aravind. 2006. „Evolutionary Genomics of Nucleo-Cytoplasmic Large DNA Viruses". *Virus Research*, Comparative Genomics and Evolution of Complex Viruses, 117 (1): 156–84. https://doi.org/10.1016/j.virusres.2006.01.009.

Jacob, F., și E. L. Wollman. 1961. „Viruses and Genes". *Scientific American* 204 (iunie): 93–107.

Jalasvuori, Matti. 2012. „Viruses: Essential Agents of Life". ResearchGate. 2012. https://www.researchgate.net/publication/278720857_Viruses_Essential_Agents_of_Life.

Jefferson, Artrish, Valerie E. Cadet, și Abigail Hielscher. 2015. „The Mechanisms of Genetically Modified Vaccinia Viruses for the Treatment of Cancer". *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 95 (3): 407–16. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.04.001.

Jern, Patric, și John M. Coffin. 2008. „Effects of Retroviruses on Host Genome Function". *Annual Review of Genetics* 42: 709–32. https://doi.org/10.1146/annurev.genet.42.110807.091501.

Katzourakis, Aris, și Robert J. Gifford. 2010. „Endogenous Viral Elements in Animal Genomes". *PLoS Genetics* 6 (11): e1001191. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001191.

Keller, J., N. Leulliot, N. Soler, B. Collinet, R. Vincentelli, P. Forterre, și H. van Tilbeurgh. 2009. „A Protein Encoded by a New Family of Mobile Elements from Euryarchaea Exhibits Three Domains with Novel Folds". *Protein Science: A Publication of the Protein Society* 18 (4): 850–55. https://doi.org/10.1002/pro.73.

Koonin, Eugene V. 2009. „On the Origin of Cells and Viruses: Primordial Virus World Scenario". *Annals of the New York Academy of Sciences* 1178 (1): 47. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04992.x.

Koonin, Eugene V., și Valerian V. Dolja. 2013. „A Virocentric Perspective on the Evolution of Life". *Current Opinion in Virology* 3 (5): 546. https://doi.org/10.1016/j.coviro.2013.06.008.

———. 2014. „Virus World as an Evolutionary Network of Viruses and Capsidless Selfish Elements". *Microbiology and Molecular Biology Reviews : MMBR* 78 (2): 278–303. https://doi.org/10.1128/MMBR.00049-13.

Koonin, Eugene V., și William Martin. 2005. „On the Origin of Genomes and Cells within Inorganic Compartments". *Trends in Genetics: TIG* 21 (12): 647–54. https://doi.org/10.1016/j.tig.2005.09.006.

Koonin, Eugene V., Tatiana G. Senkevich, și Valerian V. Dolja. 2006. „The ancient Virus World and evolution of cells". *Biology Direct* 1 (1): 29. https://doi.org/10.1186/1745-6150-1-29.

Koonin, Eugene V., și Petro Starokadomskyy. 2016. „Are Viruses Alive? The Replicator Paradigm Sheds Decisive Light on an Old but Misguided Question". *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 59 (octombrie): 125–34. https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2016.02.016.

Kostyrka, Gladys. 2016. „What Roles for Viruses in Origin of Life Scenarios?" *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 59 (octombrie): 135–44. https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2016.02.014.

Laidlaw, Patrick P. 2014. „Virus Diseases and Viruses". Cambridge University Press. 2014. https://www.cambridge.org/us/academic/subjects/history/history-medicine/virus-diseases-and-viruses, https://www.cambridge.org/us/academic/subjects/history/history-medicine.

Mahy, Brian W. j. 1998. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections: Volume 1: Virology*. Ediție de Leslie Collier, Albert Balows, și Max Sussman. 9th Edition. London : New York: Hodder Education Publishers.

Mahy, Brian W. J., și Marc H. V. van Regenmortel, ed. 2009. *Desk Encyclopedia of Human and Medical Virology*. 1st Edition. Amsterdam: Academic Press.

Más, Vicente, și José A. Melero. 2013. „Entry of Enveloped Viruses into Host Cells: Membrane Fusion". În *Structure and Physics of Viruses: An Integrated Textbook*, ediție de Mauricio G. Mateu, 467–87. Subcellular Biochemistry. Dordrecht: Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-007-6552-8_16.

Metzner, Karin J. 2006. „Detection and Significance of Minority Quasispecies of Drug-Resistant HIV-1". *Journal of HIV Therapy* 11 (4): 74–81.

Mocali, Stefano, și Anna Benedetti. 2010. „Exploring Research Frontiers in Microbiology: The Challenge of Metagenomics in Soil Microbiology". *Research in Microbiology* 161 (6): 497–505. https://doi.org/10.1016/j.resmic.2010.04.010.

Moreira, D., și P. Lopez-Garcia. 2009. „Ten Reasons to Exclude Viruses from the Tree of Life. Nat Rev Microbiol 7: 306-311". ResearchGate. 2009. https://www.researchgate.net/publication/24186117_Moreira_D_Lopez-Garcia_P_Ten_reasons_to_exclude_viruses_from_the_tree_of_life_Nat_Rev_Microbiol_7_306-311.

Palese, Peter. 2006. „Making Better Influenza Virus Vaccines? - Volume 12, Number 1—January 2006 - Emerging Infectious Diseases Journal - CDC". https://doi.org/10.3201/eid1201.051043.

Podolsky, S. 1996. „The Role of the Virus in Origin-of-Life Theorizing". Journal of the History of Biology. J Hist Biol. Spring 1996. https://doi.org/10.1007/BF00129697.

Rodrigues, C., M. Deshmukh, T. Jacob, R. Nukala, S. Menon, și A. Mehta. 2001. „Significance of HBV DNA by PCR over Serological Markers of HBV in Acute and Chronic Patients". *Indian Journal of Medical Microbiology* 19 (3): 141–44.

Ryan, Frank. 2009. *Virolution*. Collins.

Rybicki, E. P. 1990. „The classification of organisms at the edge of life, or problems with virus systematics". *South African Journal of Science*, nr. 86: 182–86.

Sandbulte, Matthew R., Kim B. Westgeest, Jin Gao, Xiyan Xu, Alexander I. Klimov, Colin A. Russell, David F. Burke, Derek J. Smith, Ron A. M. Fouchier, și Maryna C. Eichelberger. 2011. „Discordant Antigenic Drift of Neuraminidase and Hemagglutinin in H1N1 and H3N2 Influenza Viruses". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108 (51): 20748–53. https://doi.org/10.1073/pnas.1113801108.

Shors, Teri. 2016. *Understanding Viruses*. 3rd Edition. Burlington, Massachusetts: Jones & Bartlett Learning.

Sinclair, John. 2008. „Human Cytomegalovirus: Latency and Reactivation in the Myeloid Lineage". *Journal of Clinical Virology*, CMV Special Issue, 41 (3): 180–85. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.11.014.

Suttle, Curtis A. 2007. „Marine Viruses--Major Players in the Global Ecosystem". *Nature Reviews. Microbiology* 5 (10): 801–12. https://doi.org/10.1038/nrmicro1750.

Vetsigian, K., C. Woese, și N. Goldenfeld. 2006. „Collective Evolution and the Genetic Code". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. Proc Natl Acad Sci U S A. 11 iulie 2006. https://doi.org/10.1073/pnas.0603780103.

Whitley, Richard J., și Bernard Roizman. 2001. „Herpes Simplex Virus Infections". *The Lancet* 357 (9267): 1513–18. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04638-9.

Worobey, Michael, și Edward C. Holmes. 1999. „Evolutionary Aspects of Recombination in RNA Viruses". *The Journal of General Virology* 80 (Pt 10) (octombrie): 2535–43. https://doi.org/10.1099/0022-1317-80-10-2535.

Wu, Katherine J. 2020. „There Are More Viruses than Stars in the Universe. Why Do Only Some Infect Us?" Science. 15 aprilie 2020. https://www.nationalgeographic.com/science/2020/04/factors-allow-viruses-infect-humans-coronavirus/.

Yin, Yanbin, și Daniel Fischer. 2008. „Identification and investigation of ORFans in the viral world". *BMC Genomics* 9 (ianuarie): 24. https://doi.org/10.1186/1471-2164-9-24.

Zilinskas, R. A. 2017. „A Brief History of Biological Weapons Programmes and the Use of Animal Pathogens as Biological Warfare Agents". *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)* 36 (2): 415–22. https://doi.org/10.20506/rst.36.2.2662.