

València, 12 de gener de 2024

Els virus de bacteris adapten la seua estratègia d'infecció per una xarxa d'interaccions amb el seu hoste

- **L'Institut de Biomedicina de València (CSIC) descobreix que el mecanisme que marca el cicle vital dels fags després d'infectar els bacteris és més complex del que es pensava i requereix participació de l'hoste**
- **El seu treball, publicat en 'Nature Microbiology', aprofundeix en el sistema de comunicació entre fags, el control de la qual podria utilitzar-se com a eina per a aplicacions biotecnològiques i biomèdiques**

Un equip internacional d'investigació liderat per l'Institut de Biomedicina de València (IBV), del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC), ha descobert que uns certs fags, els virus dels bacteris, decideixen la seua estratègia d'infecció i el seu cicle vital per un sistema de comunicació molt més sofisticat i complex del que es creia. En un treball publicat a l'inici de l'any en la revista *Nature Microbiology*, l'equip d'investigació revela que aquest sistema de comunicació involucra una complexa xarxa d'interaccions antagonistes entre proteïnes pròpies del fag i del bacteri hoste. La troballa aprofundeix en el coneixement del sistema de comunicació dels fags, una eina prometedora per a lluitar contra les superbacteris resistents a antibiòtics.

Els fags tenen una sorprenent vida social. En 2017 es va descobrir que empraven un sistema de comunicació denominat *arbitrium*, que utilitzen per a decidir quin cicle vital adopten després de la infecció del seu hoste, lític o lisogènic. El lític genera múltiples còpies del virus dins del bacteri, acabant amb la mort del bacteri infectat (lisis) i alliberant així els fags. Durant el cicle lisogènic, el material genètic del fag s'integra en el cromosoma del bacteri i així, mantenint-se quiescent, és copiat i transmés a la descendència quan el bacteri es duplica.

Fins ara es creia que aquest sistema *arbitrium* funcionava només amb dues proteïnes i un xicotet ARN. Una proteïna és un regulador (AimR) i l'altra un senyalitzador (AimP), que s'acumula en funció de la població (a més cèl·lules infectades per fags, més senyalitzador). La producció del xicotet ARN (AimX) és decisiva per a decidir quin cicle vital seguirà el fag. "Si hi ha poques cèl·lules infectades hi haurà poc senyalitzador i molt ARN, per la qual cosa el fag inicia el cicle lític, generant moltes còpies i lisant el bacteri

perquè els fags alliberats puguen infectar a unes altres”, descriu **Alberto Marina**, professor d'investigació del CSIC a l'IBV i un dels autors principals de l'estudi.

Per contra, “si hi ha molts fags, i per tant es genera molt senyalitzador, és difícil que els nous troben bacteris lliures i no els convé multiplicar-se. En aquestes condicions és millor integrar-se en el genoma del bacteri i mantindre's quiescents fins que haja de nou una ràtio bacteri-fag alta”, continua l'investigador valencià. En la seua opinió, això només és el ‘pic de l'iceberg’ d'altres mecanismes de comunicació més complexos entre fags i bacteris. Ara, juntament amb els investigadors **José R. Penadés** (Imperial College de Londres) i **Avigdor Eldar** (Universitat de Tel Aviv), Marina desenvolupa el projecte TalkingPhages per a aprofundir en aquests sistemes de comunicació microbiana.

Al costat de **Wilfried J. J. Meijer**, del Centre de Biologia Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM), els equips de Marina i Penadés acaben de publicar en *Nature Microbiology* un treball que revela que la descripció inicial de *arbitrium* presentava un model molt simplificat. “Ara hem posat de manifest que més proteïnes del fag i, sobretot, proteïnes pròpies del bacteri, intervenen en la decisió del cicle vital”, destaca Alberto Marina. En el model actualitzat, “la decisió entre un cicle vital o un altre s'estableix a través d'una complexa xarxa d'interaccions antagonistes en la qual participen proteïnes del fag com SroB, descrita en un article anterior, i YosL, així com un sistema toxina-antitoxina MazE-MazF del bacteri, que, de fet, és el jugador clau en la decisió”.

Utilitats biotecnològiques i biomèdiques

En resum, “el balanç entre totes aquestes proteïnes regula el cicle vital del fag, la qual cosa mostra que aquesta decisió és altament complexa i que també requereix la participació de l'hoste”, sosté l'investigador de l'IBV-CSIC. “Això implicaria que el fag i el seu hoste tenen una interrelació més profunda i que els fags no són agents egoistes que només intenten multiplicar-se a costa dels seus hostes”, finalitza Marina. És el que volen comprovar amb el projecte TalkingPhages, que ha rebut més de 8 milions d'euros en una de les últimes Synergy Grants de l'European Research Council (ERC). Ara estan descobrint les bases moleculars del sistema *arbitrium* en el seu context amb la cèl·lula hoste.

L'ús de fags pot tindre utilitats biotecnològiques i biomèdiques importants. De fet, és una de les estratègies que s'estudien per a lluitar contra els bacteris resistents a antibiòtics, les conegudes com superbacteris, un problema de salut apressant que podria convertir-se en la primera causa de mort per malaltia en 2050 segons l'Organització Mundial de la Salut. Així, intervindre el cicle vital de fags podria generar aplicacions en el camp de la salut a mitjà o llarg termini.

Referències:

Zamora-Caballero, S., Chmielowska, C., Quiles-Puchalt, N. et al. ***Antagonistic interactions between phage and host factors control arbitrium lysis–lysogeny decision***. *Nat Microbiol* 9, 161–172 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41564-023-01550-4>

Guler, P., Bendori, S.O., Borenstein, T. et al. ***Arbitrium communication controls phage lysogeny through non-lethal modulation of a host toxin–antitoxin defence system***. *Nat Microbiol* 9, 150–160 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41564-023-01551-3>



Recreació d'un fag infectant un bacteri. Crèdits: Vicente Cases Arrué (CSIC Comunitat Valenciana).