

¿SE COMUNICAN LOS VIRUS?

ARE THE VIRUSES COMMUNICATED?

por JUAN J. BORREGO

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA. FACULTAD DE CIENCIAS. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

JJBORREGO@UMA.ES

Palabras clave: Sistema arbitrium, bacteriófagos, comunicación, lisogenia

Enviado: 20/06/2019

Keywords: Arbitrium system, bacteriophages, communications, lysogenic cycle

Aceptado: 29/07/2019

En 2017 investigadores israelíes demostraron que algunos virus bacterianos, denominados bacteriófagos o simplemente fagos, mostraban una colaboración para desarrollar un proceso de «toma de decisión». En este caso, la comunicación intracelular se produce por un péptido vírico, denominado *arbitrium*, y además, están implicados dos péptidos más, un receptor intracelular y un regulador negativo. El sistema *arbitrium* representa un elegante mecanismo para que una partícula fágica estime la cantidad de progenie vírica de un previo proceso infectivo y así poder decidir si produce un ciclo lítico o lisogénico en la célula hospedadora. La comunicación intracelular entre virus no ha sido descrita previamente, y este estudio aclara mecanismos de replicación vírica desconocidos hasta ahora.

In 2017, several israeli virologists have demonstrated that bacterium-targeting viruses, known as bacteriophages or phages, showed a collaborative aspect to a developmental decision-making process. In this case, intercellular communication occurs through the use of a viral peptide, named arbitrium and, in addition, two gene-products are involved, an intracellular-receptor and a negative regulator. The arbitrium system provides an elegant mechanism for a phage particle to estimate the amount of recent previous infections and hence decide whether to employ the lytic or lysogenic cycle. Intercellular molecular communication between viruses had not been observed before, and the study described here illuminates a previously unknown mechanism of viral action.

En los primeros estudios realizados sobre bacteriófagos en 1940, un modelo experimental adoptado por los Premios Nobel, Max Delbrück (1906-1981) y Salvatore Luria (1912-1991), ya se advertía que una infección viral podía aparecer espontáneamente en células bacterianas en apariencia no infectadas. Estas células se denominaron lisogénicas por su capacidad, en determinado momento, de generar un ciclo de lisis celular que se extiende a las células vecinas. Se descubrió que la lisogenia era debido a la capacidad de ciertos virus bacterianos (bacteriófagos moderados o atemperados) de establecer una relación duradera con la célula hospedadora (ciclo lisogénico) y permanecer latente durante muchas generaciones celulares antes de iniciar un ciclo de replicación productiva. Los descubrimientos sobre lisogenia fueron realizados por también el premio Nobel André Lwoff (1902-1994), quien irradió cultivos bacterianos lisogenizados con luz ultravioleta, consiguiendo la lisis completa de las bacterias del cultivo por inducción del fago integrado^[1].

El ciclo lisogénico, se caracteriza por presentar dos fases idénticas al del ciclo lítico, la fase de adsorción y la fase de penetración. En la fase de eclipse, el ácido nucleico viral (ADN bicatenario) se recombina con el ADN bacteriano y permanece inactivo o «silencioso». Esta forma viral se denomina «profago» y la célula infectada se denomina célula lisogénica, que es «inmune»

a una posterior infección por el mismo bacteriófago. El profago puede mantenerse, en ese estado, durante varios ciclos de reproducción de su célula hospedadora. Un cambio en el medio extracelular, ya puede llevar consigo un cambio del ciclo lisogénico y, consiguientemente la liberación del profago (proceso de inducción), convirtiéndose en un virus activo que continuará con el ciclo lítico (fases de replicación, maduración y liberación) que desemboca generalmente a la lisis de la célula hospedadora.

Los factores que influyen en la decisión de lisis o lisogenia han sido muy estudiados, en especial en el binomio fago lambda-*Escherichia coli*, demostrándose que está influenciado por el estado nutricional de la célula bacteriana y por el número de partículas fágicas co-infectantes^[2]. Sin embargo, recientemente en 2017 un artículo publicado en Nature (Vol. 541: 488-493) se demuestra que en la decisión entre lisis y lisogenia en bacteriófagos de *Bacillus* está mediada por la participación de pequeñas moléculas de comunicación codificadas por los fagos y secretadas por la bacteria infectada que alertan a sus vecinas de la infección por bacteriófagos^[3].

Durante la infección de *Bacillus* por 4 fagos diferentes: phi 29, phi 105, rho 14 y phi 3T se induce la síntesis de un péptido de comunicación que se libera al medio. En infecciones subsecuentes, la progenie de

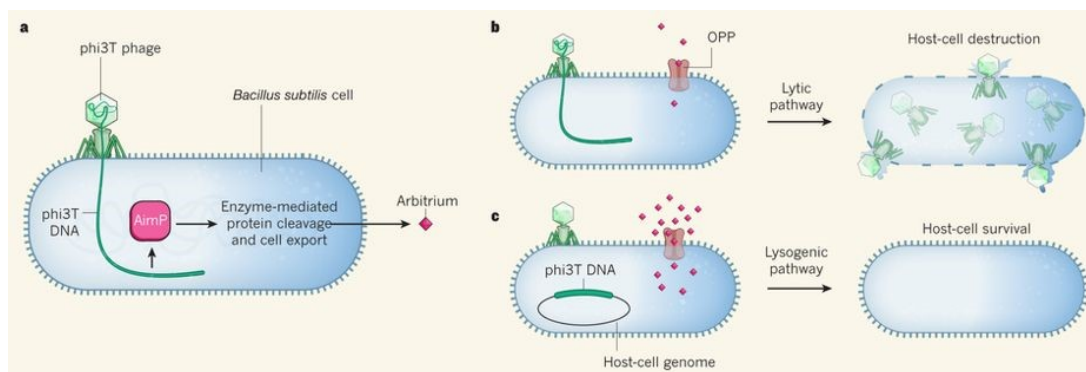


Figura 1: Dinámica de la actuación del péptido *arbitrium* durante la infección de un cultivo bacteriano por fagos (tomado de Erez et al., 2017, *Nature*, 541: 488-496).

fagos mide la concentración de este péptido y lisogeniza si la concentración es suficientemente alta. Erez y colaboradores, investigadores de diferentes centros de investigación de Israel, demostraron también que hay diferentes versiones del péptido de comunicación codificados en genes de los fagos, lo que indica una comunicación específica del bacteriófago en cuestión, denominada «comunicación *arbitrium*» (del latín que significa decisión). Hasta el momento, se han implicado en este sistema de comunicación *arbitrium* a tres genes fágicos: *aimP*, que codifica el péptido *arbitrium*; *aimR*, que codifica para un receptor intracelular; y *aimX*, un regulador negativo de la lisogenia. El sistema *arbitrium* posibilitaría a la progenie de nuevos bacteriófagos a «comunicarse» con su parental, es decir, estimar la cantidad de las recientes y previas infecciones fágicas, y de ahí, decidir si se utiliza el ciclo lítico o el lisogénico. Este proceso de comunicación entre bacteriófagos es diferente al proceso de comunicación entre bacterias, fenómeno conocido como *quorum sensing*, que implica la secreción bacteriana de pequeños péptidos que inducen cambios en la expresión génica de una célula vecina. Una de las diferencias entre estos procesos de comunicación (entre virus o entre bacterias) lo constituye el hecho de que la comunicación *arbitrium* entre virus no es un mecanismo absoluto, ya que a la máxima concentración del péptido de comunicación sólo el 50 % de las bacterias se lisogenizan, y la ausencia total del péptido no induce obligatoriamente al bacteriófago a entrar en un ciclo lítico.

Erez et al. (2017) encontraron, que durante la infección bacteriana por el phi3T, la bacteria infectada secretaba el péptido AimP (péptido *arbitrium*), que era captado por otras bacterias vecinas a través de la proteína OPP (una permeada transportadora). El péptido *arbitrium* (AimP) se une a una proteína fágica intracelular (AimR) e inhibe su actividad, consistente en activar la transcripción del gen *aimX*, que promueve el ciclo lítico. De esta forma, la célula con el péptido *arbitrium* incrementa la probabilidad de que si es infectada por el fago phi3T, se produzca un ciclo lisogénico. Así, cuan-

do hay altas concentraciones del péptido *arbitrium* el ciclo lítico fágico se reduce o incluso se suprime, siendo sustituido por el ciclo lisogénico (Figura 1).

Una vez identificada esta molécula de la comunicación en un bacteriófago, estos investigadores encontraron moléculas similares en docenas de bacteriófagos, descubriendo que cada virus codifica una molécula de comunicación ligeramente diferente. Es como si cada especie de virus difunde una «frecuencia» o «código de comunicación» molecular específica que pueda ser «leída» por los virus de su propia especie, pero no por otros bacteriófagos.

Este mecanismo constituye una estrategia evolutiva de los bacteriófagos moderados o atemperados, ya que cuando hay un gran número de presas, es decir células bacterianas susceptibles, los bacteriófagos prefieren desarrollar un ciclo lítico. En los estadios tardíos de este proceso de infección lítica productiva, el número de bacterias desciende significativamente hasta el punto en que la progenie vírica tiene el riesgo de no tener un nuevo hospedador a infectar. En ese momento el ciclo de infección de estos bacteriófagos cambia al modelo lisogénico para preservar la oportunidad de una replicación viable.

Es posible que los virus que infectan a humanos también se comuniquen entre sí y que tengan una estrategia similar a la descubierta en los bacteriófagos. Si esto es así, se podría aprender a interceptar estos mensajes y conseguir que los virus queden en estado de latencia, en vez de infectar a células humanas.

Referencias

- [1] Lwoff, A. (1966). The prophage and me. In *Phage and the Origins of Molecular Biology*, Cold Spring Harbor Laboratory, USA.
- [2] Davidson A.R (2017). Phages make a group decision. *Nature*, 541: 466-467.
- [3] Erez, Z., Steinberger-Levy, I., Shamir, M. y otros (2017). Communication between viruses guides lysis-lysogeny decisions. *Nature*, 541: 488-493.