



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

**Corso di Laurea
SCIENZE BIOLOGICHE**

TITOLO TESI

Meccanismi di resistenza ai batteriofagi

Bacteriophage resistance mechanisms

Tesi di laurea di:

Federica Rocco

Docente Referente

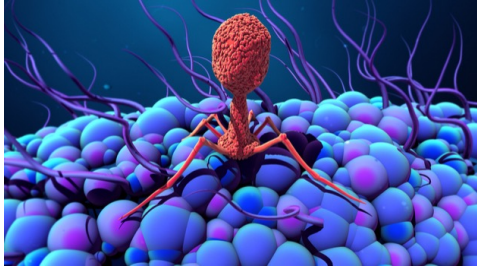
Chiar.ma Prof. Carla Vignaroli

Sessione Autunnale Dicembre 2023

Anno Accademico 2022/2023

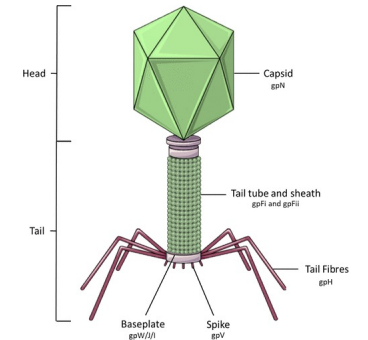
BACTERIOPHAGE RESISTANCE MECHANISMS

Labrie, Simon J., Julie E. Samson, and Sylvain Moineau. "Bacteriophage resistance mechanisms." *Nature Reviews Microbiology* 8.5 (2010): 317-327.



<https://www.biospace.com/article/are-phages-the-wave-of-the-future-using-viruses-to-treat-bacterial-diseases/>

RIASSUNTO



<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsynbio.1c00629>

I batteriofagi sono i virus parassiti dei batteri, che possono differenziarsi per forma, dimensione, composizione macromolecolare, spettro d'ospite e capacità genetiche.

Si distinguono in **fagi virulenti** (batteriofago modello: T4) e **fagi temperati** (batteriofago modello: λ).

Possono andare incontro a 1) ciclo litico che causa la lisi della cellula con il rilascio di numerosi fagi replicati; 2) ciclo lisogenico in cui la cellula batterica rimane integra ma con il genoma del fago integrato.

I fagi sono i microrganismi più abbondanti sulla terra e si diversificano grazie ai diversi meccanismi di adattamento.

Sono in grado di evitare i meccanismi di resistenza batterica attraverso varie modalità.

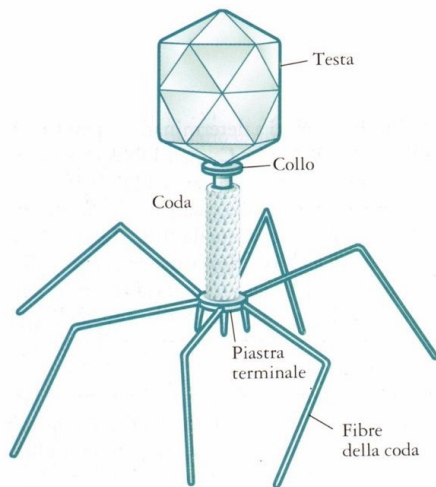
Le cellule batteriche per prevenire l'infezione fagica mettono in atto dei sistemi per prevenire l'adsorbimento fagico e l'ingresso del DNA fagico e adottano sistemi di infezione abortiva.

COSA SONO I BATTERIOFAGI?

I batteriofagi sono i virus parassiti dei batteri, che possono differenziarsi per forma, dimensione, composizione macromolecolare, spettro d'ospite e capacità genetica

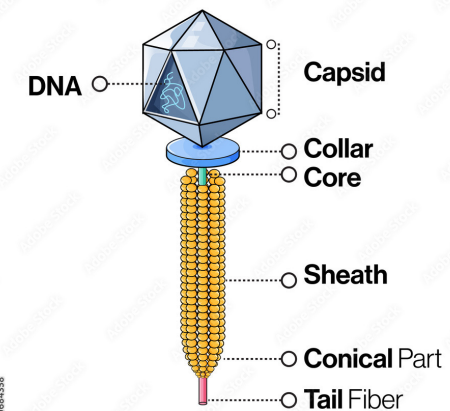
Si dividono in:

Fagi virulenti (modello fago T4)



<https://www.microbiologiaitalia.it/virologia/batteriofagi/>

Fagi temperati (modello fago λ)

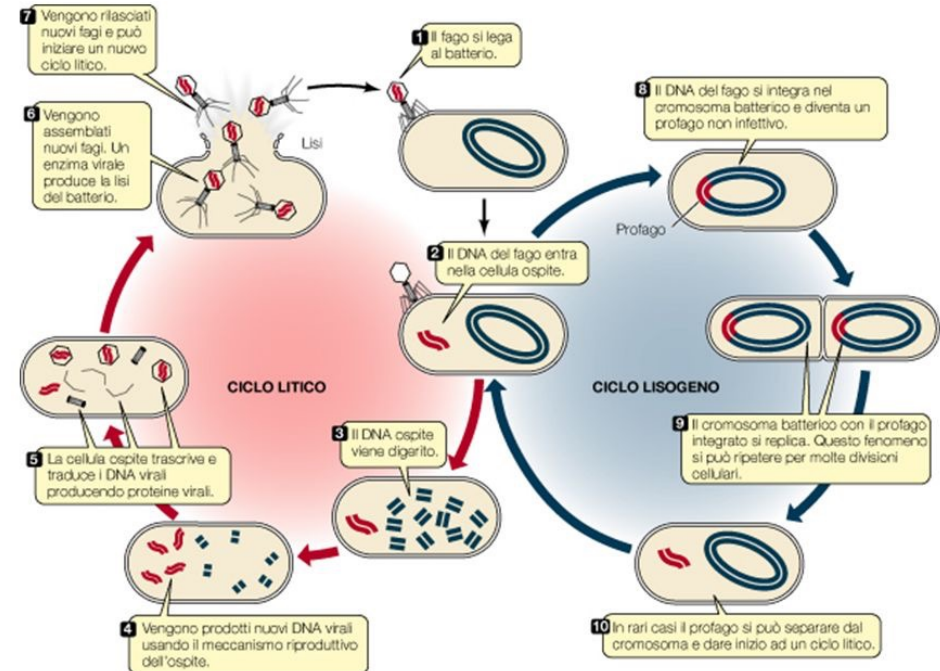


Bacteriophage Lambda

<https://stock.adobe.com/cz/images/structure-of-lambda-bacteriophage/430684358>

I BATTERIOFAGI POSSONO ANDARE INCONTRO:

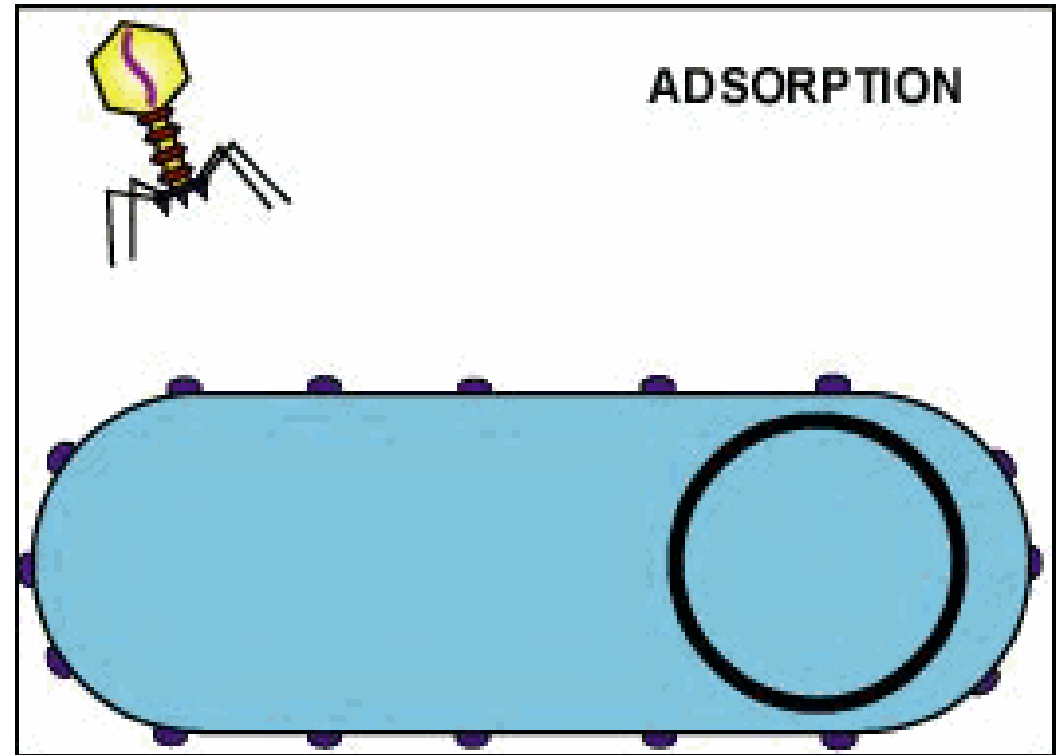
- -Ciclo litico: che causa la lisi della cellula ospite con il rilascio di numerosi fagi replicati
- -Ciclo lisogenico: in cui la cellula batterica rimane integra ma con il genoma del fago integrato nel cromosoma



<https://slideplayer.it/slide/9157700/>

CICLO REPLICATIVO

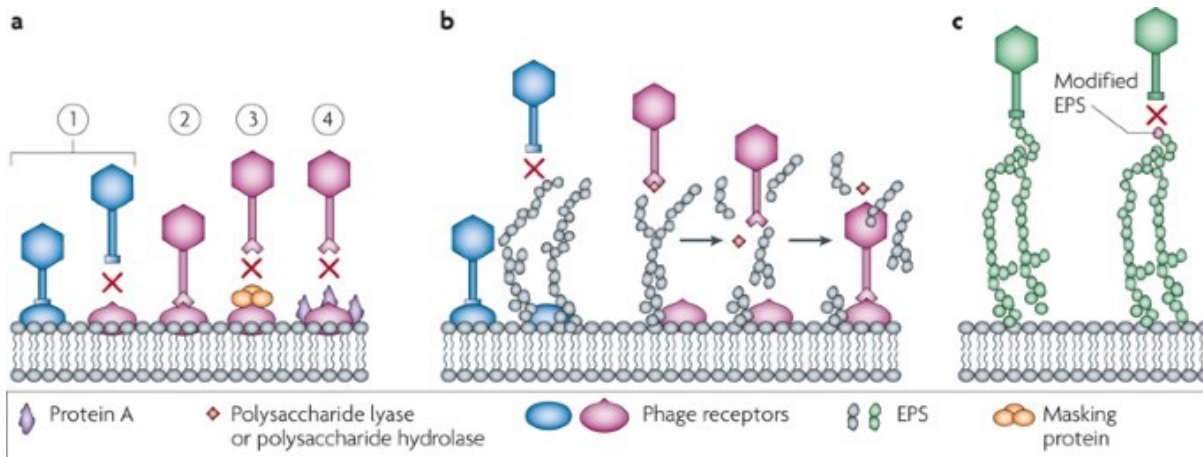
- I fagi virulenti presentano un ciclo in cui entra solo il genoma nella cellula batterica ospite. La prima fase dell'infezione è l'adsorbimento



<https://www.vialattea.net/content/845/>

COME PREVENIRE L'ADSORBIMENTO DEI FAGI

- **Blocco dei recettori fagici**



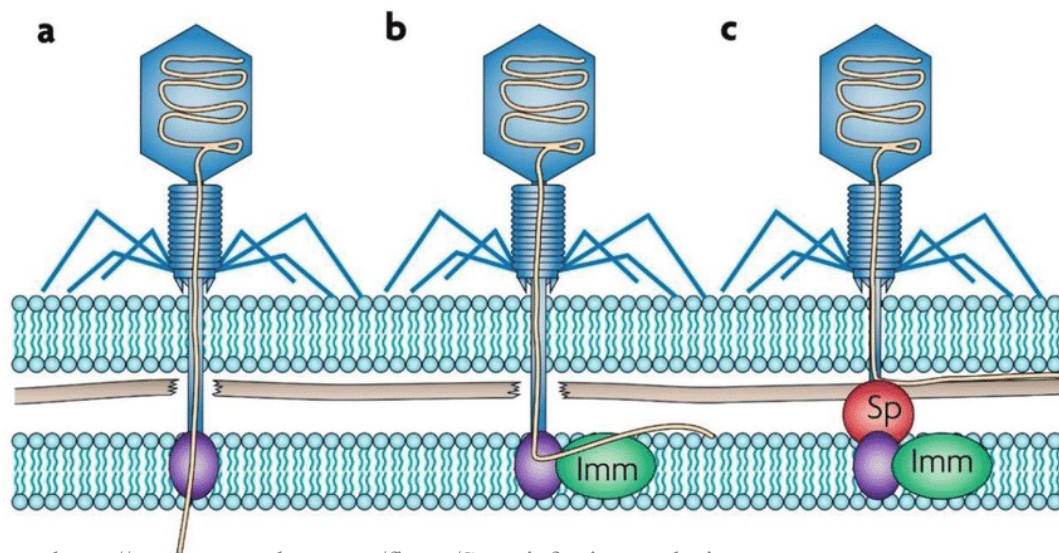
- **Produzione di matrice extracellulare:**

La produzione di matrice extracellulare permette la sopravvivenza, permettendo ai batteri di proteggersi da condizioni ambientali difficili, fornendo anche una vera e propria barriera tra i fagi e i loro recettori.

- **Produzione di inibitori competitivi**

PREVENIRE L'INGRESSO DI DNA FAGICO

Sono presenti una serie di sistemi di esclusione della superinfezione, detti **SIE**.



https://www.researchgate.net/figure/Superinfection-exclusion-systems-preventing-phage-DNA-entry-in-Gram-negative-Escherichia_fig2_337215140

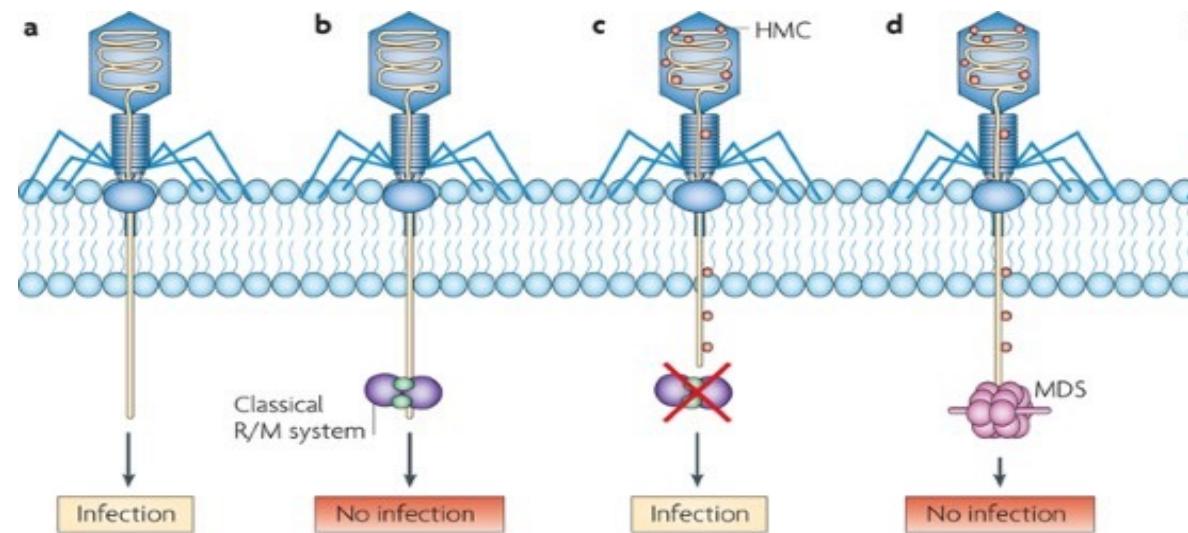
I sistemi SIE sono presenti sia in batteri gram-negativi che gram-positivi.

- **Sistemi SIE in gram-negativi:**
Il fago T4, presenta due sistemi SIE codificati da **Imm** (Immunity to superinfection) e **Sp** (Spackle periplasmic).
- **Sistemi SIE in gram-positivi:**
Identificato in *Lactococcus lactis*, sistema **SIE₂₀₀₉**.

TAGLIO DEGLI ACIDI NUCLEICI DEI FAGI

Sistemi restrizione-modificazione

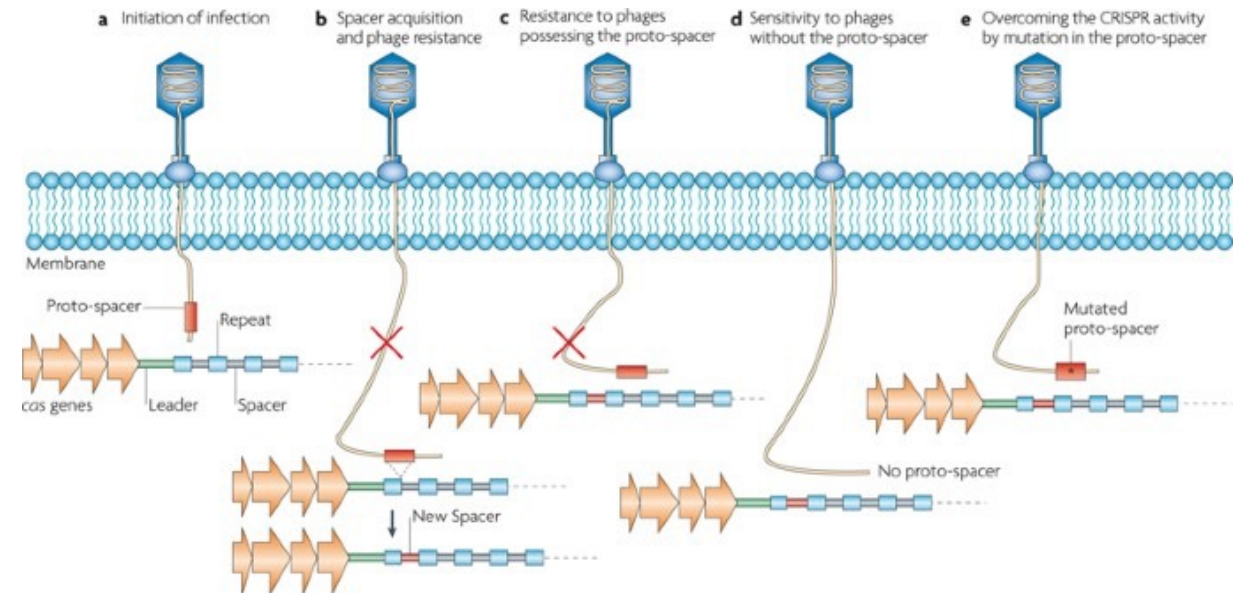
Molti batteri presentano una serie di sistemi di restrizione-modificazione (R-M), la cui funzione principale è quella di proteggere la cellula dall'invasione del DNA.



<https://www.nature.com/articles/nrmicro2315>

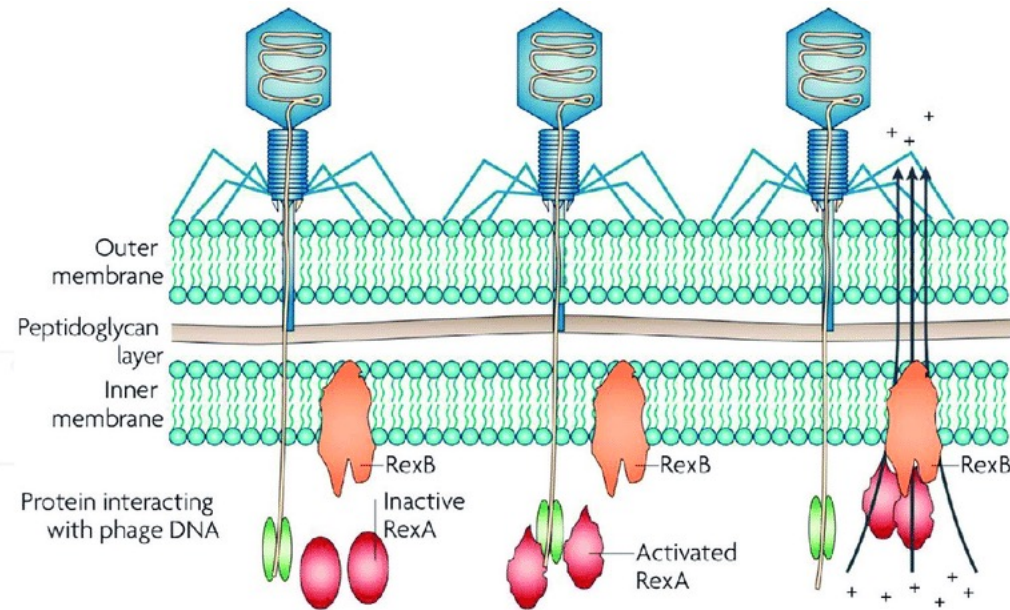
IL SISTEMA CRISPR-CAS

- I *loci* CRISPR-Cas sono stati descritti per la prima volta nel 1987. CRISPR sono costituite da sequenze ripetute dirette di 21-48 bp intervallate da sequenze spaziatrici, non ripetute, di lunghezza simile (26–72 bp) e di solito fiancheggiate da un numero variabile di geni *cas* (tra 4 e 20 se presenti)



SISTEMI DI INFEZIONE ABORTIVA

- I batteri presentano molte proteine che forniscono resistenza attraverso l'aborto dell'infezione fagica. I sistemi di infezione abortiva (Abi) possono portare anche alla morte della cellula infetta.



Il sistema Rex è un esempio di un sistema di infezione abortiva a due componenti che opera in *Escherichia coli*.

https://www.researchgate.net/figure/Abortive-infection-Abi-systems-in-Escherichia-coli-The-Rex-system-is-a-two-component_fig6_337215140

CONCLUSIONI

- ❑ I fagi hanno un ruolo ecologico fondamentale in diversi ecosistemi.
- ❑ E' sempre più importante comprendere al meglio le interazioni tra i fagi e la cellula batterica per capire al meglio i meccanismi di resistenza da parte della cellula ospite e il ruolo dei fagi come potenziale antimicrobico.

La terapia fagica, rappresenta una svolta nella lotta contro l'antibiotico-resistenza