

Diversité et infectivité de Schizotetraquatrovirus, des phages qui ont pris la grosse tête

Frédérique Le Roux

Département de microbiologie, infectiologie et immunologie

Faculté de Médecine, UdeM

La dégradation de l'environnement (pollution, baisse de la diversité) joue un rôle clé dans l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques. Mais l'environnement est aussi source d'espoir pour découvrir des solutions thérapeutiques plus respectueuses de la nature. Par exemple, les bactériophages (ou phages), prédateurs viraux naturels des bactéries, sont très abondants dans les milieux aquatiques et constituent une alternative éco-responsables aux antibiotiques. Avant d'envisager l'utilisation des phages en thérapie, il est **important** de comprendre les mécanismes impliqués dans l'infection et la résistance des bactéries. Ces mécanismes déterminent la spécificité du phage (ou spectre d'hôte), celui-ci doit infecter uniquement les bactéries pathogènes et ce, de manière durable.

L'infection implique l'adsorption du phage à la membrane au niveau d'un (des) récepteur(s) spécifique(s), l'injection de son génome dans le cytoplasme, la réplication, la production et la libération de particules virales. La résistance bactérienne peut cibler chacune de ces étapes, mutation ou répression du récepteur et défenses intracellulaires. Dans un jeu de course aux armements (coévolution antagoniste), le phage peut s'adapter à cette résistance en changeant de récepteur, en modifiant la composition chimique de son génome (épigénétique) ou en acquérant des gènes d'anti-défense (génétique). Une **question** importante que nous voulons résoudre est la conséquence de l'adaptation du phage sur sa virulence et spécificité.

Nous disposons d'une collection de 18 phages appartenant à la famille des Schizotetraquatrovirus. La plupart de ces phages sont capables d'infecter diverses espèces de vibrios, mais ils semblent produire très peu de particules infectieuses après infection ('burst size'). Ce résultat serait en accord avec la théorie d'un '**cout du généralisme**' qui prévoit qu'un spectre d'hôte plus étendu se traduit par une baisse de la virulence. Nous avons identifié un récepteur de ces phages, la protéine de membrane externe (OmpK) qui très conservée au sein des vibrios. Deux isolats ont cependant retenu notre attention car ils sont capables d'infecter des mutants possédant une délétion du gène *ompK*. Ces phages utilisent un autre récepteur, la maltoporine (LamB) et semblent plus spécifiques.

L'objectif de ce projet est de comparer le spectre d'hôte et le cycle infectieux de Schizotetraquatrovirus utilisant le récepteur OmpK ou LamB (voir résumé graphique). **Au cours de ce stage**, nous re-évaluerons quantitativement le spectre d'hôte de ces phages. Nous étudierons leur capacité à s'adsorber et à se répliquer dans des souches sauvages ou mutées ($\Delta ompK$, $\Delta lamB$, $\Delta ompK \Delta lamB$). Nous comparerons des paramètres clé de leur cycle infection (temps de latence, 'burst size') et leur stabilité (pH, température).

L'origine évolutive et la biologie des Schizotetraquatrovirus pourront être étudiées au cours d'un stage de **maitrise** puis d'un **doctorat**. Ces phages présentent une grande capsid, un grand génome contenant de multiple tRNA et de potentiels gènes d'anti-défense, questionnant sur le lien entre la taille et le contenu de ces génomes avec leur généralisme. Nous comparerons la spécificité et la virulence de ces phages en fonction de l'hôte utilisé pour les produire afin d'évaluer si des modifications épigénétiques améliorent leur performance. On tentera aussi d'améliorer la performance de ces phages au laboratoire (évolution expérimentale), afin d'évaluer si des phages évolués présentant un plus grand 'burst' perdent leur généralisme.

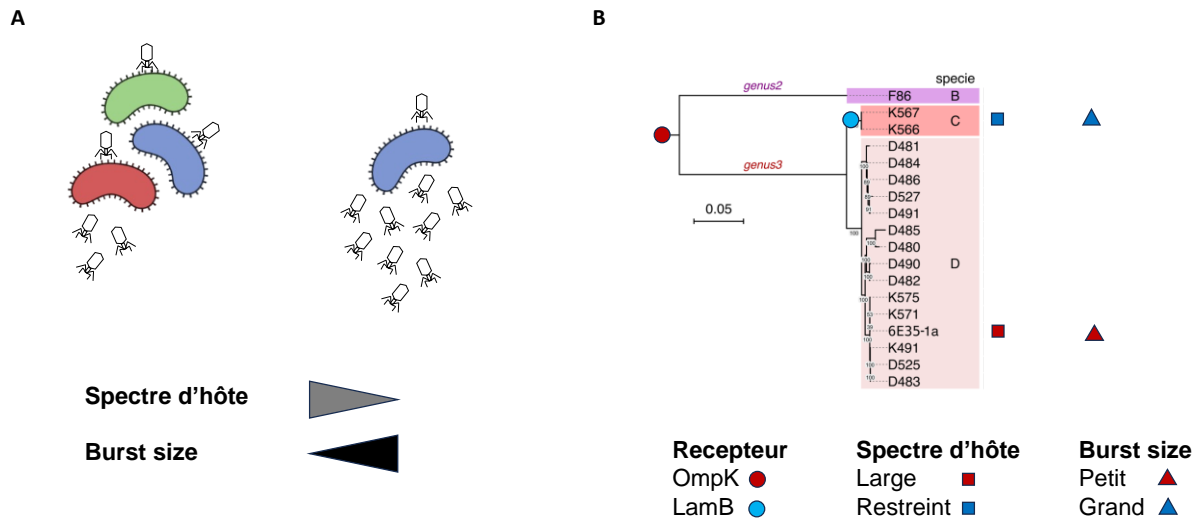


Figure 1. Validation de la théorie du cout du généralisme par l'étude de Schizotetraquatrovirus. **A-** Cette théorie prévoit que si un phage est capable d'infecter diverses souches bactériennes, ceci s'accompagne par une mauvaise performance pour d'autres traits, comme la quantité de particules produites (Burst size). **B-** Nous disposons d'une collection de phages et d'hôtes (*Vibrio* sp.) pour évaluer cette hypothèse chez les Schizotetraquatrovirus. Notre prototype, le phage 6E35.1 présente un large spectre d'hôte en raison de la grande conservation de son récepteur chez les vibrios. Son burst size est particulièrement petit (7 particules produites par cellule). Au sein de cette famille nous avons identifié deux phages (K567 et 566) qui utilisent un autre récepteur, LamB et leur spectre d'hôte semble plus restreint. Nous désirons valider ce résultat sur une plus grande diversité d'hôtes et évaluer la relation spécificité et burst size.

Bibliographies de référence

- Piel et al. 2022. Phage-host coevolution in natural populations. *Nature Microbiology*.
- de Jonge et al. 2019. Molecular and Evolutionary Determinants of Bacteriophage Host Range. *Trends Microbiol*.
- Miller. 2003. Complete genome sequence of the broad-host-range vibriophage KVP40: comparative genomics of a T4-related bacteriophage. *J Bacteriol*.