

## Fagolandia. El mundo de los virus bacterianos

Por *Ismael Velasco González* y *Mercedes Martín Cereceda*



Los **bacteriófagos**, o simplemente **fagos** para los amigos, son en realidad todo menos simples. Nada es simpleza en lo que hacen, cómo lo hacen y, mucho menos, cuántos de ellos lo hacen.

### Empecemos por definirlos

Los **fagos** son un tipo de virus. Y los **virus**, como sabéis, son unidades microscópicas no celulares que necesitan de un organismo para multiplicarse y que causan enfermedades en distintos seres vivos, como por ejemplo a nosotros (gripe, sida, fiebre hemorrágica del ébola, son algunas de las enfermedades causadas por virus en humanos). El «apetito» de los virus fagos es solo por las bacterias, porque infectan y se multiplican únicamente en ellas, nunca causan enfermedad en los seres humanos.

### ¿Quieres conocer un poco más sobre estos virus?

La historia comenzó hace aproximadamente un siglo. De hecho, los científicos han considerado el año 2015 como el centenario del descubrimiento del fago, porque fue en 1915 cuando el bacteriólogo británico Frederick Twort registró por primera vez la actividad bacteriolítica (destructiva) de los fagos, aunque realmente no llegó a aislarlos, observarlos o definirlos como tales. En 1917, el microbiólogo canadiense Felix d'Herelle utilizó por primera vez el término bacteriófago, derivado del griego *phagētón*, que en castellano es «alimento, comida». O sea, **bacteriófago** significa «comedor de bacterias».

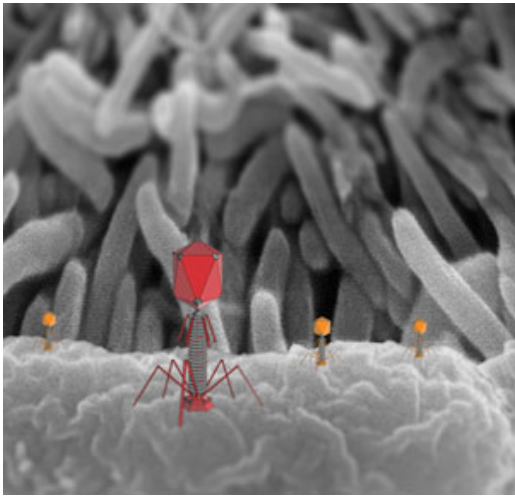
Pero fijaros, conseguir una foto de los fagos para ver cómo eran llevó más de veinte años, hasta 1939, cuando el médico alemán Helmut Ruska los observó al microscopio electrónico. Con esto ya os podéis imaginar que los fagos son muy pequeños, mucho más que las bacterias. No se pueden ver al microscopio óptico, sino que precisan de la resolución de un microscopio electrónico, con el que se puede obtener un aumento alrededor de 5000 veces más potente que el del mejor microscopio óptico.

Y fue precisamente la microscopía electrónica la que mostró lo increíble que es la forma (estructura) de los fagos. Mirad la figura.

Se parece a uno de esos personajes destructores creados para un videojuego ¿verdad? Pues es que este es el aspecto, aunque no todos, de la mayoría de los bacteriófagos descritos hasta ahora. Presentan una cubierta, una especie de casco proteico, que se

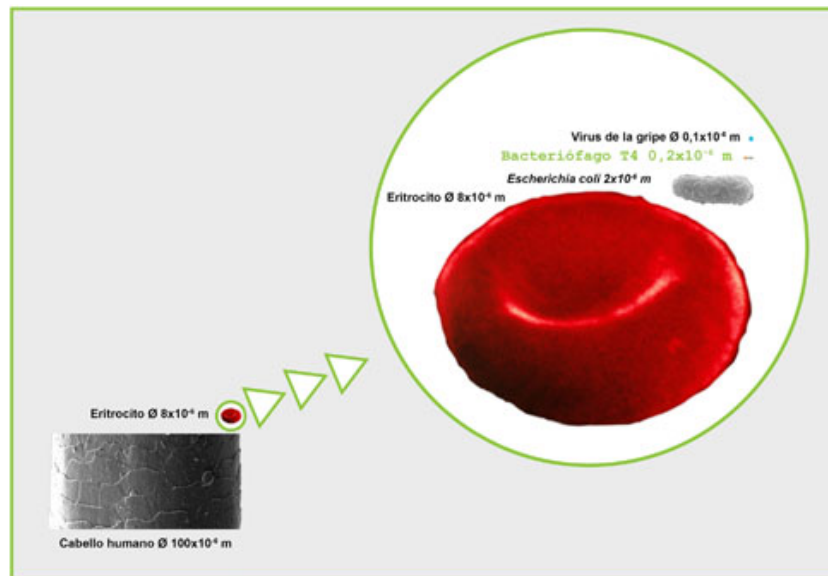
denomina **cápsida**. Este casco protege al ácido nucleico del fago, es decir, su información genética, que puede ser DNA o en algunas ocasiones RNA. A la estructura conjunta del casco y ácido nucleico se la conoce como **nucleocápsida** o **cabeza**. Dicha cabeza se continúa con un cuello que une la cabeza con la **cola**, hecha de proteínas a veces contráctiles y otras veces no. La cola acaba en una especie de plato con pinchos (**placa basal**) donde se apoyan las denominadas **fibras** de la cola, también de naturaleza proteica. Todo un figurín el señor fago. Y si os decimos que todas estas estructuras una vez formadas se «autoensamblan», es decir, se asocian de manera espontánea para crear el **virión** o virus completo, vamos, es que entonces puede ser ya

una historia de ciencia ficción.



### ¿Y cuánto pensáis que miden estos aparentes alienígenas?

Pues el tamaño de un fago como el de la figura anterior es de alrededor 200 nanómetros de longitud (un **nanómetro** son  $10^{-9}$  metros, mil millones de veces más pequeño que un metro), mientras que el de una bacteria típica como *Escherichia coli* es, aproximadamente, de 2 micrómetros ( $10^{-6}$  metros); o sea, 10 veces más grande que un fago típico como el T4. En la figura de abajo podéis ver la escala de tamaño de un fago en comparación con otras estructuras conocidas.



Para desgracia de las bacterias, los fagos son «pequeñitos pero matones»... Un fago puede adherirse con sus fibras a la superficie de una célula de *E. coli*, como una nave espacial lo hace en la superficie de la Luna, introducir su ácido nucleico en la bacteria, multiplicarse en su interior para formar nuevos viriones, matar a la bacteria y, salir de ella, ¡en un tiempo record de poco más de 20 minutos! ¡Houston, tenemos un problema..!

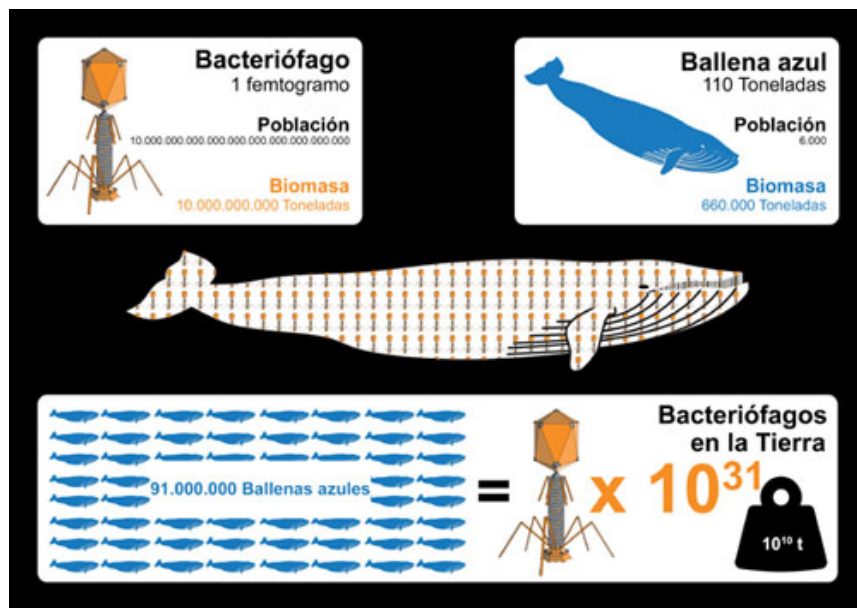
A este ciclo de multiplicación del virus se le denomina **ciclo lítico**, porque finaliza con la rotura y muerte (lisis) de la bacteria. Los fagos no tienen boca, entonces ¿por qué se dice que «comen» y «matan» bacterias?, ¿cómo lo hacen? En realidad no se las comen, sino que cuando entran en ellas las controlan gracias a pequeñas señales moleculares coordinadas que permiten que el fago se adueñe de la maquinaria celular bacteriana y ponga a todo el ejército de ribosomas, enzimas y otras proteínas de la bacteria y del propio fago a trabajar a su mando y servicio, hasta que destruye a la bacteria.

No todos los fagos siguen siempre un ciclo lítico, sino que también su ácido nucleico puede quedarse escondido en el interior de la bacteria, por lo general insertándose en el ácido nucleico bacteriano y permaneciendo allí por varias generaciones. A este ciclo del fago se le llama **ciclo lisogénico**. Y quizás te preguntarás el por qué un fago querría quedarse dentro de la bacteria sin matarla cuando la muerte de ésta es lo que le da «la vida» al fago. ¿Os acordáis del cuento de Hansel y Gretel cuando la bruja no echa a Hansel en la cazuela sino que lo encierra en una jaula y espera a que engorde para comérselo? Pues salvando las distancias, el principio que regula la relación fago-bacteria es parecido: si una bacteria está demasiado flaca, porque por ejemplo no hay suficientes nutrientes en el medio en el que vive, el virus opta por esperar a que el estado nutricional de la misma mejore, de tal manera que su ataque sea más efectivo y pueda multiplicarse con éxito. Para ello, se queda dentro de la bacteria, sin hacer ruido, oculto en sus genes y copiándose cuando la bacteria se divide. Otra explicación al ciclo lisogénico es cuando hay muy pocas bacterias en comparación con fagos en un determinado ambiente; en ese caso, los virus tampoco quieren destruir a las bacterias de inmediato porque no podrían seguir su multiplicación, y permanecen dentro de ellas esperando tiempos mejores. Y es que lo de los fagos con las bacterias es algo así como una relación de amor-odio, un ni contigo pero un ni sin ti.

Vamos a seguir hablando de otras cosas muy fascinantes de los fagos. Porque ahora que sabéis un poco más de ellos, quizás os vayan surgiendo preguntas como *¿dónde puede uno encontrárselos?* *¿hay muchos?*

Como os podéis imaginar, si infectan bacterias, los fagos estarán presentes en todos los ambientes donde las bacterias están, eso

quiere decir que los hay ¡prácticamente en todos los sitios! Fijaros, por ejemplo, en el suelo se han estimado entre 10 y 1000 millones ( $10^7 - 10^9$ ) por gramo; en el intestino de los mamíferos pueden haber hasta  $10^{15}$  fagos y, en los océanos —donde se cree que los fagos podrían destruir por día del 20 al 40% de las bacterias que allí viven— ¡se han llegado a determinar entre 1 y 1000 millones de fagos por mililitro! Imaginad la de fagos que uno podría tragarse con una vuelta de ola de la mar salada. Si con estas cifras no os habéis hecho aún una idea de lo abundantes que son, os diremos que se considera que todos los virus del mar, la mayor parte de los cuales son fagos, contienen aproximadamente el carbono que tendrían 75 millones de ballenas azules... ¡increíble! Pues más números increíbles: ¿sabéis que se cree que hay al menos  **$10^{31}$  fagos en la Tierra?** Sí, eso, ¡un uno seguido de 31 ceros!, que equivale a 100 millones de veces más fagos en los ecosistemas terrestres que estrellas hay en el universo.



Todos estos datos han llevado a que los investigadores hablen de los **fagos** como la **estructura biológica más abundante en la Tierra**, y a darse cuenta de la importancia que tienen en reciclar la materia orgánica e inorgánica en los ecosistemas. Esto quiere decir que los fagos permiten que el carbono, nitrógeno y distintos nutrientes que se liberan cuando matan a las bacterias vuelvan a estar disponibles como alimento para nuevas bacterias y otros microorganismos. No hay mal que por bien no venga.

A estas alturas de la historia, quizás alguno de vosotros os estaréis preguntando que si tan eficaces parecen los fagos en destruir las bacterias, ¿no se podrían utilizar en el tratamiento de enfermedades e infecciones bacterianas?

Bien pensado, porque así ocurrió desde poco después de su descubrimiento. Precisamente Felix d'Herelle utilizó fagos en la Primera Guerra Mundial para tratar a soldados franceses enfermos de disentería bacteriana, que es una infección que afecta al intestino produciendo graves diarreas. D'Herelle preparó una mezcla de fagos que él mismo probó antes de dársela a los soldados enfermos para asegurarse que no les perjudicaría. El éxito del tratamiento le animó a preparar nuevos «cócteles» de fagos para tratar miles de enfermos de cólera y de peste en la India y, pronto, varios fabricantes vendían ya fagos para curar algunas infecciones bacterianas de la piel y del sistema respiratorio.

Pero entonces, alguien y algo se cruzaron en el camino a la fama que aguardaba al fago... Fue el médico escocés **Alexander Fleming\***, quien en 1928 observó que una sustancia natural producida por el hongo *Penicillium* destruía muy eficazmente las bacterias. ¡La penicilina, el primer antibiótico, había sido descubierta! A partir de 1940 la era de los antibióticos comenzó, dejando prácticamente en el olvido a nuestros protagonistas. Los fagos solo siguieron utilizándose en algunos países del este de Europa, como en la antigua Unión Soviética.

Sin embargo, la historia de los fagos para tratar enfermedades bacterianas no ha acabado. Os contamos por qué. ¿Habéis oído hablar de las **superbacterias**, aquellas bacterias patógenas que se han hecho tan fuertes que no hay forma de matarlas porque son **resistentes a la mayoría de los antibióticos** que existen? Por esta razón, en los últimos años se ha vuelto a pensar en los fagos como alternativa a los antibióticos, los nuevos «mata-bacterias-patógenas». En Europa y en EE.UU. varias empresas ya están fabricando medicinas basadas en fagos. El camino hasta que los fagos puedan ser recetados por los doctores, comprados en la farmacia y tomados con un vaso de leche cuando estamos enfermos por culpa de bacterias, quizás sea muy largo o incluso solo un sueño; y es que los fagos podrían tener un lado oscuro... Al tener ácido nucleico y ser capaces de multiplicarse dentro de una bacteria (los antibióticos no tienen esa capacidad), preocupa que sus genes puedan cambiar, es decir mutar, o que pasen información genética de una bacteria patógena a otra que no lo es. En los últimos años, los investigadores andan enfrascados en optimizar el uso de los fagos como medicinas y se está avanzando mucho.

Lo que sin duda está claro es que nuestros amigos, los fagos, se han ganado ya el ser auténticos protagonistas del mundo que nos rodea. Y eso que aún no hay acuerdo en si se les considera vivos o no. Pero eso ya es otra historia.

\* De hecho fue el médico francés Ernest Duchesne en 1897 el primero en observar que algunos hongos podían matar bacterias, pero su investigación no trascendió a la comunidad científica.

## Información complementaria y para el profesor

- En el link <http://www.2015phage.org/> creado por la *State University* de San Diego para conmemorar el centenario del descubrimiento de los fagos, se puede encontrar información muy detallada sobre su historia, numerosas charlas grabadas de especialistas y un libro completo actualizado que se puede descargar gratis.
- Sobre el ciclo de infección y multiplicación de los fagos hay mucha información recogida en animaciones en 3D y vídeos. Algunos de los que os recomendamos:

<https://www.youtube.com/watch?v=uFXuxGuT7H8>

<https://www.youtube.com/watch?v=jjMZVly0ggo>

<https://www.youtube.com/watch?v=Ms2xhuKqmDI>

- Para saber más del instituto de investigación pionero en el uso de los fagos como agentes en el tratamiento de enfermedades os dejamos estos vídeos:

<https://www.youtube.com/watch?v=2kz62O7dg60>

<https://www.youtube.com/watch?v=d-v8uSG2ewk>

### Algunos artículos de interés:

- Dalmasso M., Hill C., Ross RP. 2014. Exploiting gut bacteriophages for human health. *Trends in Microbiology* 22(7):399-405.
- Parfitt T. 2005. Georgia : an unlikely stronghold for bacteriophage therapy. *Lancet* 365 (9478):2166-2167.
- Pietilä MK., Demina TA., Atanasova NS., Oksanen HM., Bamford DH. 2014. Archaeal viruses and bacteriophages: comparisons and contrasts. *Trends in Microbiology* 22(6):334-344.
- Weinbauer, MG. 2004. Ecology of prokaryotic virus. *FEMS Microbiology Reviews* 28:127-181.

## Otras curiosidades

- En el link <http://www.2015phage.org/> encontraréis una preciosa historia ilustrada de los fagos desde su descubrimiento hasta su investigación futura. En esa misma página web podréis disfrutar de música inspirada en los genomas de los fagos y de exposiciones sobre estos virus que abrazan arte y ciencia.
- Aquí, <http://www.redbubble.com/shop/bacteriophage+kids-clothes>, podréis encontrar camisetas en varios colores para adultos, niños e incluso bebés con diseños de bacteriófagos. También venden pegatinas...



**Este recurso ha sido preparado por Ismael Velasco González**, técnico de laboratorio en el Departamento de Ciencias Básicas de la Salud de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos (URJC) y por **Mercedes Martín Cereceda**, profesora en el Departamento de Microbiología de la Facultad de Biología de la Universidad Complutense de Madrid (UCM).

## Otros recursos en este CHISPAS DE LA CIENCIA:

- [Aula de Física en el Parque de Atracciones de Madrid](#)
- ["Que no te engañen: ¡Son matemáticas!"](#)

[Volver al sumario CHISPAS DE LA CIENCIA](#)

[ENCIENDE](#) | [Aviso legal](#) | [Contacto](#)