

# ANÁLISIS DE LA PROTEÍNA DE UNIÓN AL RECEPTOR (RBP) DEL BACTERIÓFAGO vB\_SauS\_BaqSau1 DE *Staphylococcus aureus*

Sheila Andrea Silva Espitia  
CC 1002159215  
Código estudiantil: 201912215524  
Correo: [sheila.silva@unisimonbolivar.edu.co](mailto:sheila.silva@unisimonbolivar.edu.co)

Trabajo de Investigación del Programa de Microbiología

Tutor:  
Dayan Lozano Solano

## Antecedentes:

*Staphylococcus aureus* es un patógeno que centra la atención desde 2017, cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una lista de patógenos ESKAPE, incluyendo a *S. aureus* con alta tasa de resistencia a la meticilina, vancomicina, así como la variedad de factores de virulencia que hacen de este microorganismo una amenaza para los sistemas de salud a nivel mundial. (Deghorain et al., 2012) (Tigabu & Getaneh, 2021) (Upreti et al., 2018) (OMS, 2017).

Esta problemática estimula el estudio de Bacteriófagos; sin embargo, el uso de un virión intacto no es tan beneficiosos en *S. aureus*, ya que los factores de virulencia y resistencia están codificados por elementos genéticos móviles y los bacteriófagos representan el mecanismo principal para la transferencia horizontal de genes que permite a la bacteria a evolucionar. En este sentido, los elementos derivados del bacteriófagos como enzimas líticas o proteínas de unión al receptor son una alternativa que no representar el riesgo de la transferencia de genes, siendo estas últimas las encargadas del reconocimiento y adhesión a la pared bacteriana, mediante fibras, cápside o cola. (Toasa et al., 2020) (Goerke et al., 2009) (Pantůček et al., 2004) (Lozano-Solano, 2020) (Drulis-Kawa et al., 2015).

## Objetivos:

Determinar la utilidad de la estructura de la proteína de unión al receptor (RBP) del bacteriófago BaqSau1 de *Staphylococcus aureus*.

- Analizar las características estructurales de la proteína RBP.
- Identificar las utilidades en los mecanismos de eyección del bacteriófago.

### **Materiales y Métodos:**

En este trabajo de investigación se utilizó el genoma de la proteína RBP del Bacteriófago vB\_SauS\_BaqSau1 de *Staphylococcus aureus*, previamente aislado de aguas residuales en Sahagún, Córdoba, Colombia. En relación con el análisis in Silico basado en el modelo de modelamiento por homología mediante la plataforma Swiss Model y HHpred en base de cristalografía de la RBP del Bacteriófago Phi11 con ID: 5 EFV en la base de datos de proteínas (PDB). (RCSB PDB-5EFV: El Dispositivo de Reconocimiento Del Fago Phi11 de *Staphylococcus Aureus*, n.d.). El análisis de la estructura se realizó mediante el uso del software UCSF Chimera para determinar cada una de las estructuras, sus átomos y los residuos. (UCSF Chimera, n.d.).

### **Resultados:**

Se determinó que la estructura RBP presente en la placa base del bacteriófago BaqSau1 está compuesta por tres monómeros llamados Chain A, B y C, formando así un stem, una plataforma propeller y una tower domain. La RBP está compuesta por átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre, también presenta residuos de H<sub>2</sub>O alrededor, además presenta dos extremos terminales (N-t y C-t) y un residuo de hierro. (Koç et al., 2016).

#### **Stem**

Esta estructura se conforma de tres triples hélices alfa enrolladas, que presentan tres interrupciones, esas interrupciones representan una la separación, por ello entre los tripletes 2 y 3 de las hélices se identifica una hinge (bisagra) siendo esta la interrupción más doblada dentro de la stem; también se identificó un residuo y un N-t. (Koç et al., 2016).

#### **Plataform propeller**

Esta estructura se conforma de tres complejos de hélices los cuales a su vez se conforman de cinco hélices cortas. (Koç et al., 2016).

#### **Tower domain**

Se conforma por dos subdominios los cuales se encuentran unidos, siendo en el segundo subdominio donde se identifica un C-terminal. Estos dos dominios tienen una estructura muy similar respecto a las hélices y los subdominios. (Koç et al., 2016).

#### **Residuo Fe<sup>3+</sup>**

Este motivo de hierro se encuentra entre la primera y segunda interrupción del stem, desempeña un papel en la flexibilidad del dominio helicoidal; este hierro se

encuentra unido a las Chain A, B y C por interacción de un catión y un hidrógeno en la posición 683 y 675. (Koç et al., 2016).

### **Conclusiones:**

Esta investigación resalta la aplicabilidad de las herramientas bioinformáticas en el estudio y entendimiento de los microorganismos, su entorno y biología. El estudio de la relación Fago-Bacteria es muy importante para dilucidar los mecanismos de la infección del fago y la respuesta de la bacteria para el control microbiano.

Este trabajo de investigación se centró principalmente en la ampliación del conocimiento de la estructura y composición de la proteína de unión al receptor de BaqSau1 resaltando la utilidad de los bacteriófagos y sus proteínas derivadas para el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas a los medicamentos convencionales. (Moyano, 2019) (Gobernado & López-Hontangas, 2003) (Deghorain et al., 2012).

**Palabras clave:** Bacteriófagos, Receptores de Bacteriófagos, Terapia con Bacteriófagos, Factores de virulencia, Ácido teicoico.

### **ABSTRACT**

#### **Background:**

*Staphylococcus aureus* is a pathogen that has focused attention since 2017, when the World Health Organization (WHO) published a list of ESKAPE pathogens, including *S. aureus* with a high rate of resistance to methicillin, vancomycin, as well as the variety of virulence factors that make this microorganism a threat to health systems worldwide. (Deghorain et al., 2012) (Tigabu & Getaneh, 2021) (Upreti et al., 2018) (OMS, 2017).

This problem stimulates the study of Bacteriophages; however, the use of an intact virion is not as beneficial in *S. aureus*, since virulence and resistance factors are encoded by mobile genetic elements and bacteriophages represent the main mechanism for horizontal gene transfer that allows the bacterium to evolve. In this sense, the elements derived from bacteriophages such as lytic enzymes or receptor binding proteins are an alternative that do not represent the risk of gene transfer, the latter being responsible for the recognition and adhesion to the bacterial wall, through fibers, capsid or tail. (Toasa et al., 2020) (Goerke et al., 2009) (Pantůček et al., 2004) (Lozano-Solano, 2020) (Drulis-Kawa et al., 2015).

#### **Objective:**

To determine the usefulness of the structure of the receptor binding protein (RBP) of the *Staphylococcus aureus* bacteriophage BaqSau1.

- Analyze the structural characteristics of the RBP protein.
- Identify the utilities in the bacteriophage ejection mechanisms.

#### **Materials and Methods:**

In this research work, the genome of the RBP protein of the Bacteriophage vB\_SauS\_BaqSau1 of *Staphylococcus aureus*, previously isolated from wastewater in Sahagún, Córdoba, Colombia, was used. In relation to the in Silico analysis based on the homology modeling model using the Swiss Model platform and HHpred based on crystallography of the RBP of the Bacteriophage Phi11 with ID: 5 EFV in the protein database (PDB). (RCSB PDB-5EFV: El Dispositivo de Reconocimiento Del Fago Phi11 de *Staphylococcus Aureus*, n.d.). Structure analysis was performed by using UCSF Chimera software to determine each of the structures, their atoms, and residues. (UCSF Chimera, n.d.).

### **Results:**

It was determined that the RBP structure present in the base plate of the bacteriophage BaqSau1 is composed of three monomers called Chain A, B and C, thus forming a stem, a propeller platform and a tower domain. The RBP is composed of carbon, nitrogen, oxygen and sulfur atoms, it also has H<sub>2</sub>O residues around it, it also has two terminal ends (N-t and C-t) and an iron residue. (Koç et al., 2016).

### **Stem**

This structure is made up of three coiled alpha triple helices, which present three interruptions, these interruptions represent a separation, therefore between triplets 2 and 3 of the helices a hinge is identified, this being the most folded interruption within the helix. stem; a residue and an N-t were also identified. (Koç et al., 2016).

### **Propeller platform**

This structure is made up of three helix complexes which in turn are made up of five short helices. (Koç et al., 2016).

### **Tower domain**

It is made up of two subdomains which are joined, being in the second subdomain where a C-terminal is identified. These two domains have a very similar structure with respect to helices and subdomains. (Koç et al., 2016).

### **Fe<sup>3+</sup> residue**

This iron motif is found between the first and second interruptions of the stem, it plays a role in the flexibility of the helical domain; this iron is bound to Chain A, B and C by interaction of a cation and a hydrogen at position 683 and 675. (Koç et al., 2016).

### **Conclusions:**

This research highlights the applicability of bioinformatics tools in the study and understanding of microorganisms, their environment and biology. The study of the

Phage-Bacteria relationship is very important to elucidate the mechanisms of phage infection and the response of bacteria for microbial control.

This research work focused mainly on expanding the knowledge of the structure and composition of the BaqSau1 receptor-binding protein, highlighting the usefulness of bacteriophages and their derived proteins for the development of new therapeutic alternatives to conventional drugs. (Moyano, 2019) (Gobernado & López-Hontangas, 2003) (Deghorain et al., 2012).

**KeyWords:** Bacteriophages, Bacteriophage Receptors, Phage Therapy, Virulence factors, Teichoic acid.

## REFERENCIAS

- BioRender*. (n.d.). Retrieved November 2, 2022. URL: <https://biorender.com/>.
- Deghorain, M., Bobay, L. M., Smeesters, P. R., Bousbata, S., Vermeersch, M., Perez-Morga, D., Drèze, P. A., Rocha, E. P. C., Touchon, M., & van Melderen, L. (2012). Characterization of novel phages isolated in coagulase-negative staphylococci reveals evolutionary relationships with *Staphylococcus aureus* phages. *Journal of Bacteriology*, 194(21), 5829–5839. <https://doi.org/10.1128/JB.01085-12>.
- Drulis-Kawa, Z., Majkowska-Skrobek, G., & Maciejewska, B. (2015). Bacteriophages and phage-derived proteins—application approaches. *Current Medicinal Chemistry*, 22(14), 1757–1773. DOI: <https://doi.org/10.2174%2F0929867322666150209152851>.
- Gobernado, M., & López-Hontangas, J. L. (2003). PRESENTE Y FUTURO DE LA MICROBIOLOGÍA CLÍNICA Identificación bacteriana. In *Enferm Infecc Microbiol Clin* (Vol. 21, Issue 2). <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-epub-13059086>.
- Goerke, C., Pantucek, R., Holtfreter, S., Schulte, B., Zink, M., Grumann, D., Bröker, B. M., Doskar, J., & Wolz, C. (2009). Diversity of Prophages in Dominant *Staphylococcus aureus* Clonal Lineages. *Journal of Bacteriology*, 191(11), 3462. DOI: <https://doi.org/10.1128/JB.01804-08>.
- Koc, C., Xia, G., Kühner, P., Spinelli, S., Roussel, A., Cambillau, C., & Stehle, T. (2020). *Full PDB X-ray Structure Validation Report i O Title: The host-recognition device of Staphylococcus aureus phage Phi11*. URL: <https://www.wwpdb.org/validation/2017/XrayValidationReportHelp>.
- Koç, C., Xia, G., Kühner, P., Spinelli, S., Roussel, A., Cambillau, C., & Stehle, T. (2016). Structure of the host-recognition device of *Staphylococcus aureus* phage Φ11. *Scientific Reports*, 6. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep27581>.
- La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. (2017, February 27). URL: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.

- Leprince A, N. M. M. J. (2022). Viral Proteins Involved in the Adsorption Process of Deep-Purple, a Siphovirus Infecting Members of the *Bacillus cereus* Group. *Appl Environ Microbiol.*, 88(10) (e0247821). DOI: <https://doi.org/10.1128/aem.02478-21>.
- Lozano-Solano, D., R.-G. J., C. H. W., R. R. R., & A.-H. A. J. (2020). Genome Sequence of the Siphoviridae *Staphylococcus aureus* Phage vB\_SauS\_BaqSau1. *Microbiology Resource Announcements*, 9(15) (e00147-20). DOI: <https://doi.org/10.1128/MRA.00147-20>.
- Moyano, M. S. R. (2019). *Bioinformática aplicada a la caracterización genómica y clasificación de bacteriófagos de Staphylococcus aureus*. URI: <http://hdl.handle.net/2133/21267>.
- OMS. (2017). *Un informe de la OMS confirma que el mundo se está quedando sin antibióticos*. URL: <https://www.who.int/es/news/item/20-09-2017-the-world-is-running-out-of-antibiotics-who-report-confirms>.
- Página de inicio de UCSF Chimera. (n.d.). Retrieved November 2, 2022. URL: <https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>.
- Pantůček, R., Doškař, J., Růžicková, V., Kašpárek, P., Oráčová, E., Kvardová, V., & Rosypal, S. (2004). Identification of bacteriophage types and their carriage in *Staphylococcus aureus*. *Archives of Virology*, 149(9), 1689–1703. DOI: <https://doi.org/10.1007/S00705-004-0335-6>.
- RCSB PDB - 5EFV: El dispositivo de reconocimiento del huésped del fago Phi11 de *Staphylococcus aureus*. (n.d.). Retrieved November 2, 2022. URL: <https://www.rcsb.org/structure/5EFV>.
- Tigabu, A., & Getaneh, A. (2021). *Staphylococcus aureus*, ESKAPE Bacteria Challenging Current Health Care and Community Settings: a Literature Review. *Clinical Laboratory*, 67(7), 1539–1549. DOI: <https://doi.org/10.7754/CLIN.LAB.2020.200930>
- Toasa, A. G. N., Montoya, F. A. M., Anchundia, G. M. A., & Coloma, J. B. P. (2020). *Staphylococcus aureus* resistente a meticilin. *RECIMUNDO*, 4(3), 94–101(3). URL: [Staphylococcus aureus resistente a meticilin | RECIMUNDO](https://doi.org/10.1128/MRA.00147-20).
- Upreti, N., Rayamajhee, B., Sherchan, S. P., Choudhari, M. K., & Banjara, M. R. (2018). Prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, multidrug resistant and extended spectrum  $\beta$ -lactamase producing gram negative bacilli causing wound infections at a tertiary care hospital of Nepal 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences 11 Medical and Health Sciences 1108 Medical Microbiology. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 7(1). DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00531.x>