

# Ensamblando el puzle genético que regula la producción de antibióticos en *Streptomyces*

Ramón I Santamaría Sánchez, Margarita Díaz Martínez, Ricardo Sánchez de la Nieta Moreno, Carolina Riascos Cuero, Ana M. Martínez-Carrasco, Helena Morante Gómara, Clara Vega Zayas, Javier García Martín



Instituto de Biología Funcional y Genómica. CSIC/USAL. Salamanca



De izquierda a derecha: Ramón I Santamaría Sánchez, Ricardo Sánchez de la Nieta Moreno, Carolina Riascos Cuero, Ana M. Martínez Carrasco, Margarita Díaz Martínez, Helena Morante Gómara, Clara Vega Zayas, Javier García Martín

El grupo de investigación dirigido por los Dres. Ramón I. Santamaría Sánchez y Margarita Díaz Martínez tiene como objeto de estudio las bacterias del suelo del género *Streptomyces*. Estos microorganismos son muy importantes a nivel sanitario por ser los mayores productores de antibióticos conocidos.

En los últimos años nos hemos centrado en estudiar la conexión que hay entre los

estímulos que disparan la producción de antibióticos y los genes responsables de dicha producción en *Streptomyces coelicolor*, y que es mediada por los sistemas de dos componentes (TCS) (Rodríguez *et al.*, 2013). Hemos conseguido describir y caracterizar varios sistemas que regulan positivamente, AbrC (Rico *et al.*, 2014a; Rodríguez *et al.*, 2015) y Aor1 (Antoraz *et al.*, 2017), o negativamente, AbrA (Rico *et al.*, 2014b) y AbrB (Antoraz, 2018) y hemos descrito

un potente activador de la producción de antibióticos, Scr1/Scr2 (Santamaría *et al.*, 2018).

Además, buscamos la aplicación biotecnológica orientada a la producción de nuevos compuestos con actividad antimicrobiana sobreexpresando genes reguladores positivos en diferentes especies de *Streptomyces* (Rico *et al.*, 2014a; Becerril *et al.*, 2018), y generando nuevos hospedadores de produc-

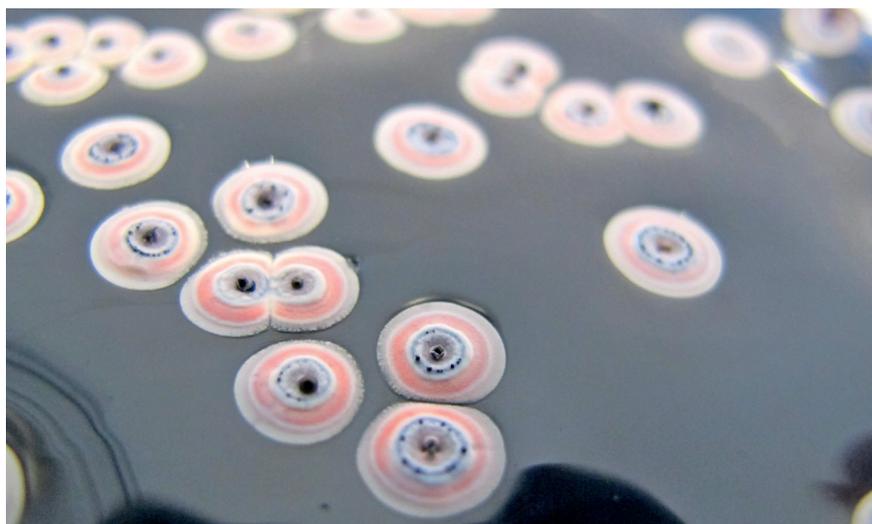
ción heteróloga eliminando los reguladores negativos (Antoraz, 2018).

Adicionalmente, hay que dar a conocer el problema de las resistencias a antibióticos y tratar de conseguir que nuestra juventud se ilusione por la investigación como clave en la resolución de los problemas importantes de este planeta. Por lo tanto, desde el 2017 participamos en el programa MicroMundo-SWI en Salamanca cuya coordinadora es la Dra. Beatriz Santos. Se realiza mediante una estrategia de Aprendizaje-Servicio (ApS) en la que los alumnos universitarios y no universitarios buscan nuevos microorganismos productores de antibióticos a partir del suelo (<https://swiusal.wixsite.com/micromundousal>). Ya hemos llegado a 8 centros y 164 alumnos de secundaria y han participado 23 alumnos de Grado. La iniciativa ha sido reconocida por la Universidad de Salamanca como buena práctica tanto en el eje de docencia como en el de responsabilidad social y se han recogido en el observatorio calidad de la USAL (<https://calidad.usal.es/observatorio-de-buenas-practicas-y-mejora-continua/>), además de presentarse en las I Jornadas de Buenas Prácticas de la USAL (Santos and Díaz, 2019a, 2019b).

## BIBLIOGRAFÍA

**Antoraz, S.** (2018) Mejora genética de cepas de *Streptomyces coelicolor* para la producción de metabolitos secundarios mediante el estudio de su regulación por sistemas de dos componentes. In: University of Salamanca. Spain, p. Doctoral Thesis.

**Antoraz, S., Rico, S., Rodríguez, H., Sevillano, L., Alzate, J.F., Santamaría, R.I. et al.** (2017) The Orphan Response Regulator Aor1 Is a New Relevant Piece in the Complex Puzzle of *Streptomyces coelicolor* Antibiotic Regulatory Network. *Front Microbiol* 8: 2444. doi: 10.3389/fmicb.2017.02444



Producción de antibióticos por *Streptomyces coelicolor*. En rojo: undecylprodigiosina (RED); en azul: actinorrodina (ACT). Se aprecian las gotas de producción de ACT.

**Becerril, A., Álvarez, S., Braña, A.F., Rico, S., Díaz, M., Santamaría, R.I. et al.** (2018) Uncovering production of specialized metabolites by *Streptomyces argillaceus*: Activation of cryptic biosynthesis gene clusters using nutritional and genetic approaches. *PLoS One* 13: e0198145. 10.1371/journal.pone.0198145

**Rico, S., Santamaría, R.I., Yepes, A., Rodríguez, H., Laing, E., Bucca, G. et al.** (2014a) Deciphering the Regulon of *Streptomyces coelicolor* AbrC3, a Positive Response Regulator of Antibiotic Production. *Applied and Environmental Microbiology* 80: 2417-2428. doi: 10.1128/AEM.03378-13

**Rico, S., Yepes, A., Rodríguez, H., Santamaría, J., Antoraz, S., Krause, E.M. et al.** (2014b) Regulation of the AbrA1/A2 two-component system in *Streptomyces coelicolor* and the potential of its deletion strain as a heterologous host for antibiotic production. *PLoS one* 9: e109844. 10.1371/journal.pone.0109844

**Rodríguez, H., Rico, S., Díaz, M., and Santamaría, R.I.** (2013) Two-component systems in *Streptomyces*: key regulators of antibiotic complex pathways. *Microbial cell factories* 12: 127. doi: 10.1186/1475-2859-12-127

**Rodríguez, H., Rico, S., Yepes, A., Franco-Echevarría, E., Antoraz, S., Santamaría, R.I. et al.** (2015)

The two kinases, AbrC1 and AbrC2, of the atypical two-component system AbrC are needed to regulate antibiotic production and differentiation in *Streptomyces coelicolor*. *Front Microbiol* 6: 450. doi: 10.3389/fmicb.2015.00450

**Santamaría, R.I., Sevillano, L., Martín, J., Genilloud, O., González, I., and Díaz, M.** (2018) The XRE-DUF397 Protein Pair, Scr1 and Scr2, Acts as a Strong Positive Regulator of Antibiotic Production in *Streptomyces*. *Front Microbiol* 9: 10.3389/fmicb.2018.02791

**Santos, B., and Díaz, M.** (2019a) MicroMundo@Salamanca (SWI). Búsqueda de nuevos microorganismos productores de antibióticos mediante una estrategia de ApS. Fomento de la actitud investigadora. In *Buenas Prácticas en Calidad de la Universidad de Salamanca: recopilación de las primeras jornadas*. Salamanca, E.U.d. (ed). Salamanca, pp. 25-26.

**Santos, B., and Díaz, M.** (2019b) Micromundo@Salamanca (SWI): búsqueda de nuevos microorganismos productores de antibióticos mediante una estrategia de ApS. In *Buenas Prácticas en Calidad de la Universidad de Salamanca: recopilación de las primeras jornadas*. Salamanca, E.U.d. (ed). Salamanca, pp. 53-54.