

Laboratorio de “Señalización celular y producción de antibióticos en fitobacterias”

MIGUEL A. MATILLA

Departamento de Biotecnología y Protección Ambiental. Estación Experimental del Zaidín, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 18008, Granada

✉ miguel.matilla@eez.csic.es

El laboratorio “Señalización celular y producción de antibióticos en fitobacterias” se encuentra integrado en el Departamento de Biotecnología y Protección Ambiental de la Estación Experimental del Zaidín (EEZ-CSIC, Granada) y se constituyó en el año 2020 tras la incorporación al grupo de “Microbiología Ambiental y Biotecnología” del Dr. Miguel A. Matilla como Científico Titular.

Los microorganismos fitopatógenos representan uno de los principales problemas a la hora de proteger la producción agrícola. El control de estas infecciones se basa fundamentalmente en el uso de plaguicidas químicos, cuyo empleo y comercialización están sometidos a unas crecientes restricciones legislativas. Además, el uso excesivo de fertilizantes químicos en las labores agrícolas afecta negativamente a la salud de los suelos, afectando a las interacciones entre microorganismos y sus hospedadores vegetales – asociaciones que son fundamentales para la promoción del crecimiento vegetal, el estado nutricional y la salud de las plantas en sus entornos naturales. Entre las estrategias utilizadas para el control racional de enfermedades vegetales se encuentra el empleo de agentes de biocontrol, así como la identificación y desarrollo de nuevos antibióticos basados en productos naturales de origen microbiano.

Dicho lo cual, el objetivo fundamental del laboratorio “Señalización celular y producción de antibióticos en fitobacterias” es comprender los mecanismos moleculares por los que las bacterias asociadas a plantas promueven el crecimiento vegetal y protegen frente a fitopatógenos. En particular, nuestras investigaciones se enfocan al estudio de la biosíntesis de metabolitos secundarios con propiedades antibióticas sintetizados por diversas bacterias rizosféricas. Entre estos antibióticos se encuentran policétidos y péptidos de sín-

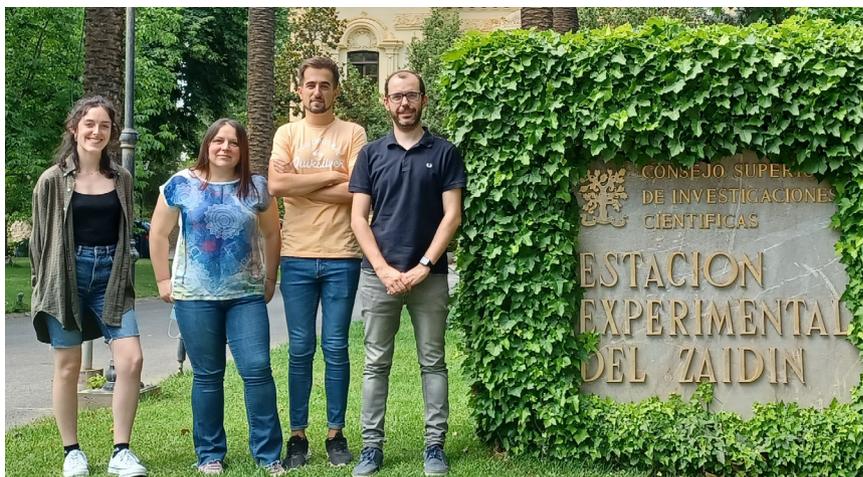


Foto de grupo: Integrantes del Grupo de Miguel A. Matilla en la Estación Experimental del Zaidín, Granada.

tesis no ribosómica como las “oocidinas”, “zeaminas”, “andrimid” y “prodigiosinas”. Estos metabolitos secundarios presentan elevadas actividades biológicas frente a un amplio espectro de microorganismos fitopatógenos, incluyendo hongos (ej. *Verticillium dahliae*, *Fusarium oxysporum*, *Gaeumannomyces graminis*), oomicetos (ej. *Pythium ultimum*, *Phytophthora parasitica*) y bacterias (ej. *Agrobacterium tumefaciens*, *Dickeya solani*, *Xanthomonas campestris*), así como frente a nematodos (**Figura 1A**). Es habitual que los conjuntos génicos implicados en la producción de metabolitos secundarios se adquieran mediante transferencia genética horizontal. Es por ello que también analizamos el papel de bacteriófagos en este proceso (**Figura 1B**).

La síntesis de metabolitos secundarios representa un enorme coste para las bacterias productoras. Por lo tanto, no es de extrañar que la expresión de los correspondientes conjuntos biosintéticos esté altamente regulada tanto a nivel transcripcional como post-transcripcional. Las investigaciones que desarrollamos en nuestro

laboratorio están también enfocadas al estudio de la regulación de la producción de metabolitos secundarios con propiedades antibióticas. En este sentido, hemos determinado el papel que juegan distintos estímulos ambientales (ej. temperatura, pH, nutrientes específicos) en la modulación de la producción de “oocidinas”, “zeaminas”, “andrimid” y “prodigiosinas”. Asimismo, hemos identificado también distintos reguladores transcripcionales y post-transcripcionales que juegan un papel en la modulación de la producción de estos antibióticos. Entre ellos, se encuentran diversas proteínas sensoras. Es por ello nuestro interés en identificar las moléculas señal implicadas en estos procesos regulatorios. Por ejemplo, nuestros estudios han demostrado que el ácido indolacético controla la síntesis de antibióticos en una bacteria rizosférica a través del reconocimiento específico de esta auxina por un regulador transcripcional (**Figura 1C**).

Paralelamente a lo mencionado con anterioridad, es también nuestro interés explorar los mecanismos implicados en

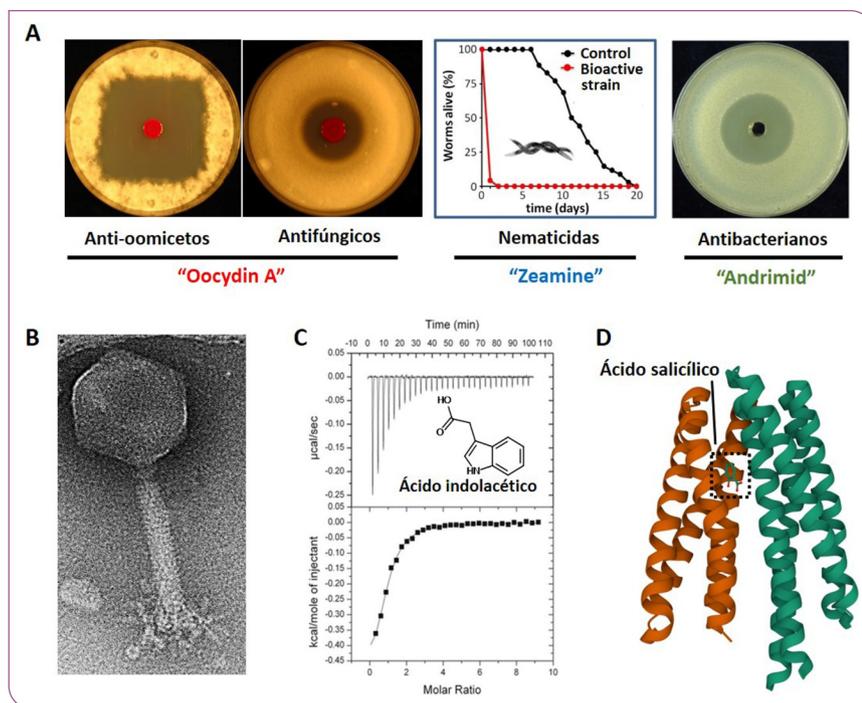


Figura 1. Representación de las distintas actividades experimentales del laboratorio “Señalización celular y producción de antibióticos en fitobacterias”. A. Producción de distintos antibióticos por bacterias rizosféricas empleadas como modelo en el laboratorio de Miguel A. Matilla. B. Micrografía electrónica de transmisión del bacteriófago transductor ϕ MAM1. C. Titulación microcalorimétrica del regulador transcripcional AdmX del agente de biocontrol *Serratia plymuthica* con ácido indolacético; D. Estructura tridimensional del dominio sensor del quimiorreceptor PcaY_PP de la bacteria promotora de crecimiento y agente de biocontrol *Pseudomonas putida* KT2440 con ácido salicílico unido.

la interacción planta-bacteria y que participan en la colonización de hospedadores vegetales por fitobacterias beneficiosas y patógenas. En particular, en esta área de investigación analizamos el papel de moléculas señal derivadas de plantas en la modulación de la formación de biopelículas y motilidad bacteriana. Nos centramos especialmente en el estudio de las respuestas quimiotácticas en diferentes modelos bacterianos que incluyen promotores del crecimiento vegetal, agentes de biocontrol y fitopatógenos. Las investigaciones de nuestro laboratorio han contribuido a identificar y caracterizar múltiples quimiorreceptores. Entre ellos, los implicados en la modulación de respuestas quimioatrayentes a aminoácidos, ácidos orgánicos, compuestos aromáticos, poliaminas, aminas cuaternarias, compuestos inorgánicos y fitohormonas (Figura 1D). Así, el laboratorio ha participado en la caracterización de los primeros quimiorreceptores que responden a nitrato, histamina, acetilcolina, poliaminas y ácido indolacético. Nuestro laboratorio también ha avanzado en el análisis del papel de las vías de quimioseñalización que modulan los niveles de segundos mensajeros en la colonización de tejidos vegetales por fitobacterias.

Para llevar a cabo los objetivos mencionados, el laboratorio emplea una amplia variedad de aproximaciones experimentales que incluyen ensayos *in vivo* en plantas,

genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, técnicas biofísicas y biología molecular y estructural, entre otras. Para acometer este abordaje multidisciplinar, el laboratorio colabora con un buen número de grupos de reconocido prestigio, tanto a nivel nacional como internacional. Los resultados del laboratorio abren perspectivas para la identificación de nuevos compuestos antibióticos y su uso en biocontrol. Asimismo, la identificación de moléculas señal implicadas en la interacción planta-bacteria permitirá sentar las bases para, por ejemplo, optimizar la capacidad colonizadora de plantas por bacterias promotoras del crecimiento, así como una estrategia alternativa al uso de antibióticos para combatir bacterias patógenas.

Diez publicaciones relevantes del laboratorio

- ▶ Matilla MA, Velando F, Tajuelo A, Martín-Mora D, Xu W, Sourjik V, Gavira JA y Krell T. (2022). Chemotaxis of the human pathogen *Pseudomonas aeruginosa* to the neurotransmitter acetylcholine. *mBio* 13: e0345821.
- ▶ Rico-Jiménez M, Roca A, Krell T y Matilla MA. (2022). A bacterial chemoreceptor that mediates chemotaxis to two different plant hormones. *Environ Microbiol*. En prensa. doi: 10.1111/1462-2920.16002.

- ▶ Gumerov VM, Andrianova EP, Matilla MA, Page KM, Dolphin AC, Cascales EM, Krell T y Zhulin IB. (2022). Amino acid sensor conserved from bacteria to humans. *Proc Nat Acad Sci USA* 119: e2110415119.
- ▶ Krell T y Matilla MA. (2022). Antimicrobial resistance: progress and challenges in antibiotic discovery and anti-infective therapy. *Microb Biotechnol* 15: 70-78.
- ▶ Matilla MA, Velando F, Martín-Mora D, Monteagudo-Cascales E y Krell T. (2022). A catalogue of signal molecules that interact with sensor kinases, chemoreceptors and transcriptional regulators. *FEMS Microbiol Rev* 46: fuab043.
- ▶ Matilla MA y Krell T. (2018). The effect of bacterial chemotaxis on host infection and pathogenicity. *FEMS Microbiol Rev* 42: fux052.
- ▶ Matilla MA, Daddaoua A, Chini A, Morel B y Krell T. (2018). An auxin controls bacterial antibiotics production. *Nucleic Acids Res* 96: 11229-11238.
- ▶ Matilla MA, Nogellova V, Morel B, Krell T y Salmond GPC. (2016) Biosynthesis of the acetyl-CoA carboxylase-inhibiting antibiotic, andrimid, in *Serratia* is regulated by Hfq and the LysR-type transcriptional regulator, AdmX. *Environ Microbiol* 18: 3635-3650.
- ▶ Matilla MA, Leeper FJ y Salmond GPC. (2015). Biosynthesis of the antifungal haterumalide, oocydin A, in *Serratia*, and its regulation by quorum sensing, RpoS and Hfq. *Environ Microbiol* 17: 2993-3008.
- ▶ Matilla MA, Fang X y Salmond GPC. (2014). Viunalikeviruses are environmentally common agents of horizontal gene transfer in pathogens and biocontrol bacteria. *ISME J* 8: 2143-2147.