

# Solanimycin: Biosynthesis and Distribution of a New Antifungal Antibiotic Regulated by Two Quorum-Sensing Systems

MIGUEL A. MATILLA<sup>A,B</sup>, RITA E. MONSON<sup>A</sup>, ANNABEL MURPHY<sup>C</sup>, MURIEL SCHICKETANZA<sup>A</sup>, ALISON RAWLINSON<sup>A</sup>, CAIA DUNCAN<sup>A</sup>, JUAN MATA<sup>A</sup>, FINIAN J. LEEPER<sup>C</sup>, GEORGE P. C. SALMOND<sup>A</sup>

<sup>A</sup>Department of Biochemistry, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.

<sup>B</sup>Department of Environmental Protection, Estación Experimental del Zaidín, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Granada, Spain.

<sup>C</sup>Yusuf Hamied Department of Chemistry, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.

✉ miguel.matilla@eez.csic.es

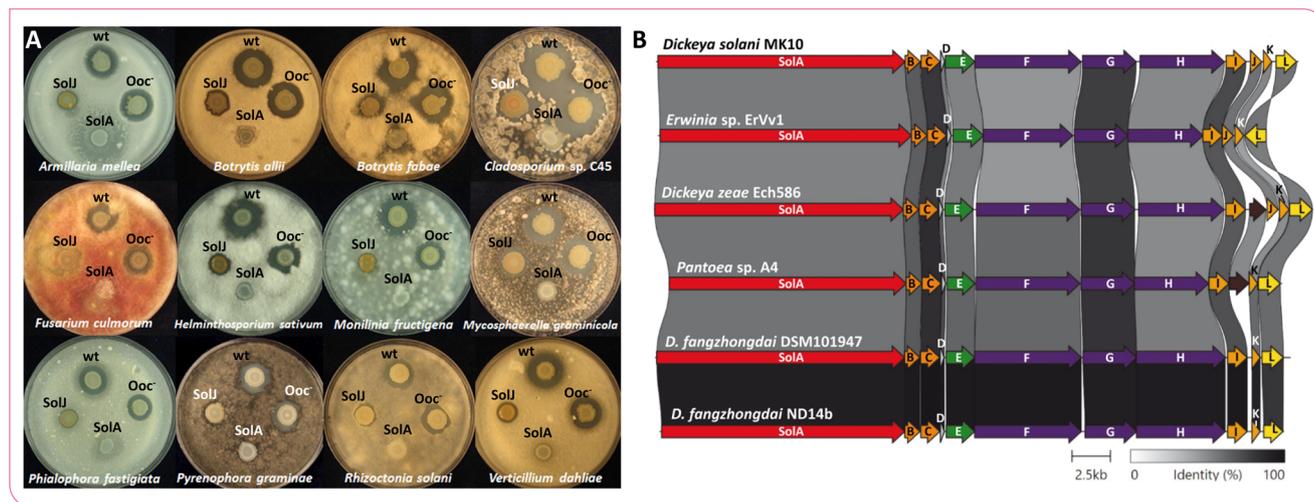


Figura 1. Actividades biológicas de “solanimycin” y distribución de su conjunto biosintético. A, Propiedades antifúngicas de la cepa silvestre de *Dickeya solani* MK10 (wt) y de mutantes deficientes en la producción de “oocydin A” (*Ooc*) y “oocydinA/solanimycin” (*SolA* y *SolJ*). B, Organización del conjunto génico “solanimycin”. Se muestra la homología entre los correspondientes conjuntos génicos “solanimycin” de distintas enterobacterias asociadas a plantas.

El aumento preocupante en la aparición de resistencias a antibióticos acentúa la necesidad de aislar y desarrollar nuevos compuestos antimicrobianos que presenten nuevos mecanismos de acción. Los hongos fitopatógenos son responsables de provocar enormes pérdidas en las cosechas a nivel global; un aspecto que dificulta la mejora del rendimiento en la producción agrícola necesaria para satisfacer las necesidades alimenticias de la creciente población mundial. En este sentido, el número de compuestos antifúngicos desarrollados en las últimas décadas es muy reducido y, por tanto, se necesitan urgentemente nuevos antimicrobianos para tratar las enfermedades fúngicas.

Durante la caracterización de las propiedades antibióticas de la bacteria *Dickeya solani*, uno de los 10 fitopatógenos bacterianos de mayor relevancia a escala mundial, se observó que la mutación de los genes responsables de la biosíntesis del compuesto

antifúngico y anti-oomicetos “oocydin A” se manifestó en una incapacidad inhibir el crecimiento de oomicetos fitopatógenos por la bacteria. Sin embargo, las cepas de *D. solani* deficientes en la producción de “oocydin A” conservaban una elevada actividad antifúngica – indicativo de que estaban produciendo un segundo compuesto antifúngico. La combinación de aproximaciones basadas en microbiología molecular, genómica y química analítica, permitieron identificar un conjunto biosintético (BGC) de aproximadamente 40 kb y de tipo híbrido policéptico/péptido de síntesis no ribosomal como el responsable de la producción del metabolito antifúngico. A este compuesto se le denominó “solanimycin”.

Análisis genómicos comparativos determinaron que el BGC “solanimycin” está ampliamente distribuido dentro del género *Dickeya*, pero también está presente en otras bacterias de géneros como *Pantoea*, *Erwinia* o *Rouxiiella*; lo que sugiere su movi-

lización por transferencia horizontal de genes. El análisis de la organización genética de los BGCs “solanimycin” existentes en las distintas bacterias permitió identificar una distinta composición de genes que codifican enzimas accesorias —sugiriendo la producción de distintas variantes químicas de “solanimycins” entre cepas.

El antifúngico “solanimycin” se demostró activo frente a un amplio espectro de hongos fitopatógenos de relevancia agro-nómica como *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani* y *Verticillium dahliae*, entre otros. Por otra parte, también exhibió actividad frente a *Candida albicans*; un patógeno fúngico oportunista de relevancia en humanos. En cambio, el compuesto no presentó acción biológica frente a bacterias Gram-positivas o Gram-negativas, ni toxicidad en modelos animales como *Caenorhabditis elegans*, sugiriendo que “solanimycin” presenta especificidad de acción.

Se generaron mutantes por delección en la totalidad de los genes del BGC “solanimycin” en *D. solani*, lo que permitió proponer un modelo de biosíntesis del compuesto antifúngico. Asimismo, se investigó la regulación de su producción, demostrándose que la síntesis de “solanimycin” está regulada a nivel transcripcional por dos sistemas de “quorum sensing” y a nivel post-transcripcional por el regulador RsmA. La expresión del BGC se indujo en condiciones que *D. solani* encuentra en su entorno natural durante la infección de plantas, sugiriendo que la producción de “solanimycin” podría ser un

mecanismo empleado por *D. solani* para mejorar su capacidad colonizadora de tejidos y órganos vegetales en presencia de competidores fúngicos.

La mayor parte de los antibióticos que actualmente se usan en clínica y en agricultura tienen su origen en actinomicetos aislados de suelos. Sin embargo, este trabajo destaca el papel de las bacterias asociadas a plantas como fuente para el aislamiento de nuevos compuestos antimicrobianos.

Este estudio, liderado por el Dr. Miguel A. Matilla y el Prof. George Salmond, ha sido

fruto de una colaboración internacional entre investigadores de la Estación Experimental del Zaidín (CSIC, Granada) y los Departamentos de Química y Bioquímica de la Universidad de Cambridge (Reino Unido). El trabajo ha tenido una alta repercusión mediática, con entrevistas y publicaciones de notas de prensa en prestigiosos medios nacionales e internacionales (ej. BBC, Sociedad Americana de Microbiología, El País, Radio Nacional de España, Canal Sur, etc.).

Matilla, M.A.\*, Monson, R.E., Murphy, A., Schicketanz, M., Rawlinson, A., Duncan, C., Mata, J., Leeper, F.J., Salmond, G.P.C\*. 2022. Solanimycin: Biosynthesis and Distribution of a New Antifungal Antibiotic Regulated by Two Quorum-Sensing Systems. *mBio*. En prensa. <https://doi.org/10.1128/mbio.02472-22>. Corresponding authors.



## Nuevos socios de la SEM

Nuevas altas  
Desde 27/04/2022 al 25/10/2022

- ▶ Andújar Tenorio, Natalia
- ▶ Areitio Beramendi, Maialen
- ▶ Berzosa, Alejandro
- ▶ Blanco Pagador, Natalia
- ▶ Bonilla Luque, Olga María
- ▶ Borrero de Acuña, José Manuel
- ▶ Bosio, Delfina
- ▶ Cabrera Fisac, Alba
- ▶ Calvo Fernández, Cristina
- ▶ Campos-Herrera, Raquel
- ▶ Carmona Salido, Héctor
- ▶ Castelo Careaga, Janire
- ▶ Cendón Sánchez, Saioa
- ▶ Chacón Navarrete, Helena
- ▶ Colman Vega, Pamela Jael
- ▶ Correia Peres Costa, Jean Carlos
- ▶ Cortés Prieto, María Isabel
- ▶ Delso Muniesa, Carlota
- ▶ Díaz Martínez, Cristina
- ▶ Dolcet Negre, Marta María

- ▶ Escobar Niño, Almudena
- ▶ Fajardo, Carmen
- ▶ Falcó Ferrando, Irene
- ▶ Fernandez Favieres, Francisco Javier
- ▶ García Herranz, María Soledad
- ▶ García Valencia, Isabel Salvadora
- ▶ Gémez Mata, Juan
- ▶ Gómez Bolívar, Jaime
- ▶ Gómez Gómez, Clara
- ▶ Gómez Molero, Emilia
- ▶ Gómez Navajas, Jesús Alberto
- ▶ González González, Felipe
- ▶ Grossi Andrade, Maria Clara
- ▶ Hernando Amado, Sara
- ▶ Hurtado Negreiros, Juan Carlos
- ▶ Hurtado Preciado, Miguel Ángel
- ▶ Iglesias Valenzuela, María Belén
- ▶ Izquierdo Martínez, Adrián
- ▶ Javadi Marand, Farzaneh
- ▶ Jiménez de Juan, David
- ▶ Jiménez Guerra, Gemma
- ▶ Jiménez Guerrero, Alejandro
- ▶ Lazúen López, Guillermo
- ▶ Leunda Esnaola, Amaia
- ▶ López de la Iglesia, Daniel
- ▶ Melguizo Ávila, Clara

- ▶ Mena Ordóñez, Laura
- ▶ Molina Castro, Yésica
- ▶ Morales Cortes, Sara Victoria
- ▶ Moreno Rodríguez, María Alejandra
- ▶ Ortiz Sandoval, Pilar
- ▶ Panera Martínez, Sarah
- ▶ Pérez Paz, Alicia
- ▶ Pérez Roig, Arnau
- ▶ Pulido Vadillo, Mario
- ▶ Rabasco Vílchez, Laura
- ▶ Rey Casero, Ismael
- ▶ Reyes Pérez, Pedro José
- ▶ Roca Hernández, Amalia
- ▶ Rodríguez López, Javier
- ▶ Rodríguez Mesa, Antonio Manuel
- ▶ Rodríguez Vázquez de Aldana, Beatriz
- ▶ Rogério, Flávia
- ▶ Ruiz de la Bastida, Ana
- ▶ Ruiz Rodríguez, Alicia
- ▶ Sabariegos Jareño, M<sup>a</sup> del Rosario
- ▶ Sánchez Méndez, Irene
- ▶ Sanz Martínez, Jorge
- ▶ Sanz Rodríguez, Alejandro
- ▶ Serpa Laço, José Maria
- ▶ Vázquez Barca, Alba