

Regulación cruzada de los promotores *aps* de *Lacticaseibacillus paracasei* por el regulador de respuesta PsdR en respuesta a lantibióticos

QIAN ZHANG¹, MANUEL ZÚÑIGA^{2*}, CRISTINA ALCÁNTARA², DIANA WOLF¹, THORSTEN MASCHER¹, AND AINHOA REVILLA-GUARINOS^{3*}

¹Chair of General Microbiology, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany.

²Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA-CSIC), Valencia, España.

³Área de Genómica y Salud, Fundación FISABIO, Valencia, España.

✉ ainhoa.revilla@fisabio.es | btzman@iata.csic.es

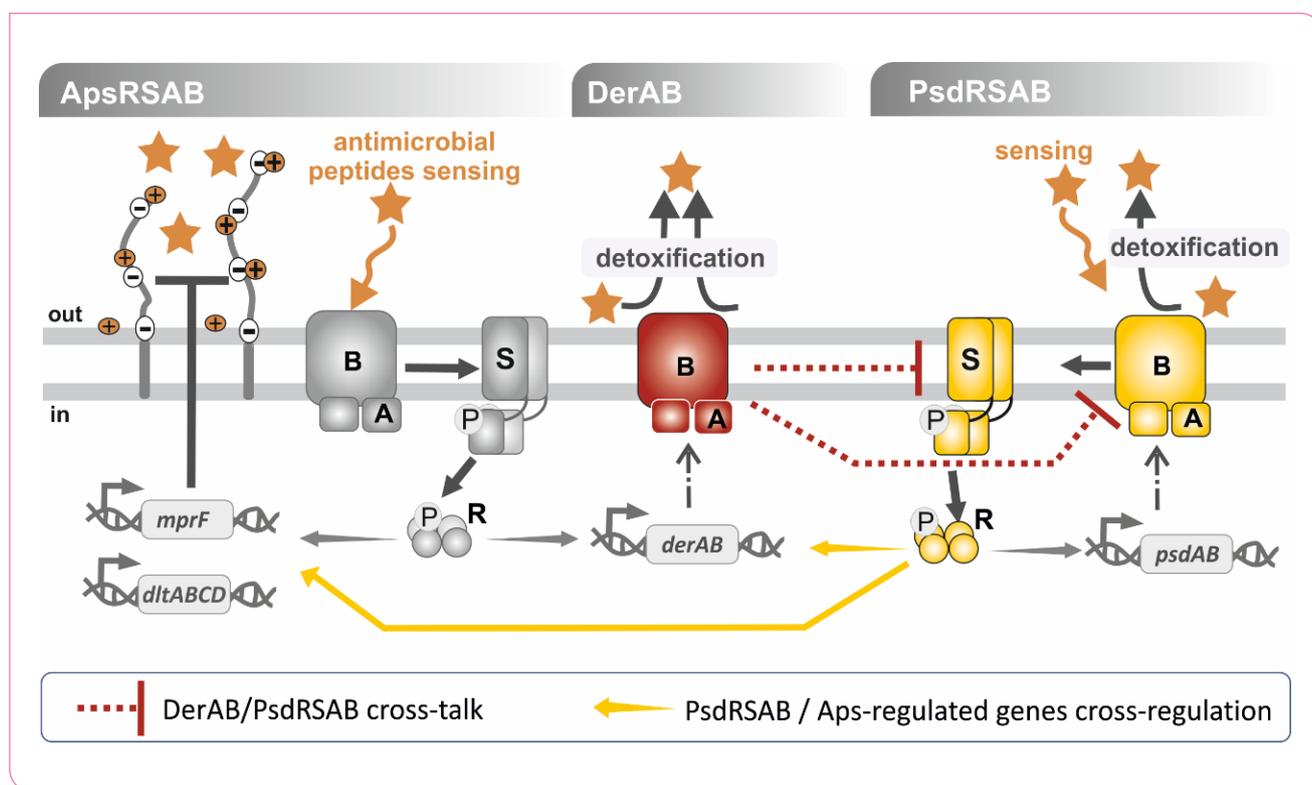


Figura 1. Sistemas involucrados en la respuesta a péptidos antimicrobianos en *Lc. paracasei* BL23.

El incremento de la diseminación de resistencias a los antibióticos clásicos ha impulsado la investigación en estrategias alternativas. Entre ellas, el empleo de péptidos antimicrobianos (PAs) constituye una de las alternativas más prometedoras por su amplio espectro de acción y baja toxicidad. Los PAs son cadenas cortas de aminoácidos que en la mayoría de los casos tienen carga neta positiva. Los PAs desempeñan un papel muy importante en

la supresión del crecimiento de microorganismos tanto si son producidos por las propias bacterias (para inhibir a competidores) como por eucariotas superiores, donde forman un componente importante de la inmunidad innata.

Dado que los PAs representan amenazas comunes para las bacterias en los hábitats microbianos, éstas han desarrollado una amplia gama de mecanismos para

atenuar su efecto tóxico (Revilla-Guarinos *et al.*, 2014). Conocer con detalle las características genéticas y bioquímicas de estos mecanismos es fundamental para prevenir el desarrollo de nuevas resistencias. Nuestro grupo ha investigado la familia de transportadores ABC tipo Bce presentes en *Lacticaseibacillus paracasei* BL23 que median resistencia a PAs: PsdAB y ApsAB (asociados genómica y funcionalmente con los sistemas de dos componentes PsdRS y

ApsRS), y el transportador huérfano DerAB (Figura 1) (Revilla-Guarinos *et al.*, 2013; Revilla-Guarinos *et al.*, 2020). El sistema PsdRSAB es una unidad funcional que percibe los PAs y confiere resistencia a ellos. Por el contrario, en el sistema ApsRSAB, el transportador ApsAB actúa sólo como sensor de los PAs pero no participa directamente en su detoxificación. En cambio, este sistema regula la expresión del operón *dlt*, el gen *mprF* y el transportador *derAB*.

Previamente, demostramos que DerAB confiere resistencia a defensinas de insectos, pero también produce interferencia de señal dentro del sistema PsdRSAB, por interacciones espurias entre DerB-PsdS y DerB-PsdA en presencia del PA lantibiótico nisina (Revilla-Guarinos *et al.*, 2020). En nuestro último trabajo, hemos investigado en detalle la respuesta al PA lantibiótico subtilina, estructuralmente similar a nisina. Nuestros resultados muestran que el efecto de interferencia es exclusivo de la nisina y que la resistencia a la subtilina está regulada exclusivamente por PsdR-

SAB y ApsRSAB. Además, mediante ensayos de unión proteína-ADN demostramos la existencia de regulación cruzada por PsdRS de los genes *derAB*, *mprF* y *dltABCD*, al menos en ausencia de ApsRSAB (Fig. 1). La posibilidad de regulación cruzada a nivel de interacción regulador de la respuesta-promotor podría servir para asegurar la expresión de sistemas involucrados en el mantenimiento de funciones críticas de la membrana celular en respuesta a los PAs de tipo lantibiótico.

Consideramos que nuestros resultados pueden ser muy útiles para el estudio de sistemas similares presentes en organismos patógenos, y nos recuerdan que debemos permanecer atentos a la posible aparición de resistencias a los PAs tras un uso clínico prolongado. Estudios futuros deberían centrarse en la búsqueda de inhibidores moleculares de estas vías de señalización, así como en moléculas derivadas de PAs modificadas químicamente y no reconocibles por los correspondientes sistemas de detoxificación bacteriana.

Referencias

- ▶ **Revilla-Guarinos, A., et al.** (2013). "Characterization of a regulatory network of peptide antibiotic detoxification modules in *Lactobacillus casei* BL23." *Appl. Environ. Microbiol.*
- ▶ **Revilla-Guarinos, A., et al.** (2014). "Defence against antimicrobial peptides: different strategies in Firmicutes." *Environ Microbiol* **16**(5): 1225-1237.
- ▶ **Revilla-Guarinos, A., et al.** (2020). "ABC transporter DerAB of *Lactobacillus casei* mediates resistance against insect-derived defensins." *Appl Environ Microbiol* **86**(14): AEM.00818-00820.

Zhang, Q., Zúñiga, M., Alcántara, C., Wolf, D., Mascher, T., and Revilla-Guarinos, A. Cross-regulation of Aps-promoters in *Lactocaseibacillus paracasei* by the PsdR response regulator in response to lantibiotics. *Sci Rep* **14**, 3319 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53592-1>



Nuevos socios de la SEM

Nuevas altas
Desde 23/05/2024 al 28/10/2024

- ▶ Balaguer Bañeras, Livia
- ▶ Barberá Rico, Jonathan
- ▶ Blasco Birlanga, Victor
- ▶ Campillo Pérez, Raúl
- ▶ Cardoza Silva, Rosa Elena
- ▶ Cholvi Simó, Maria
- ▶ Colás Medà, Pilar
- ▶ Coll I Cerezo, Francesc
- ▶ Correa Delgado, Raquel
- ▶ Cuevas Fernández, Francisco Borja
- ▶ Díaz Arinero, Esther
- ▶ Erena Ortega, Carmen
- ▶ Escolano Vico, Aitana
- ▶ Estupiñan, Julieth Andrea
- ▶ Fraga Pampín, Soraya
- ▶ Gabaldón Estevan, Toni
- ▶ García de la Camacha Selgas, Nuria
- ▶ García Gutiérrez, Enriqueta
- ▶ González Hevilla, Alba
- ▶ Gonzalo Padilla, Pablo
- ▶ Guillén Camacho, Camila Ivanova
- ▶ Guiu Moneo, Andrea
- ▶ Gullón Blanco, Sonia
- ▶ Gutiérrez León, María
- ▶ Hidalgo Rodríguez, Cristina
- ▶ Jara Pérez, Josué
- ▶ Jiménez Fernández, Adrián
- ▶ Logares, Ramiro
- ▶ Lombó Brugos, Felipe
- ▶ Lomeli Ortega, Carlos Omar
- ▶ Molina Sorribes, Carla
- ▶ Molpeceres García, Francisco Javier
- ▶ Nadal Ruiz, María
- ▶ Ortiz Rivero, Javier
- ▶ Pimentel González, Mariana Fernanda
- ▶ Ravina Pérez, Candelaria
- ▶ Rodríguez Pires, Silvia
- ▶ Rubio Portillo, Esther
- ▶ Sabando Garcia, Núria
- ▶ Salas Lastres, Isabel
- ▶ Sánchez Cañizares, Carmen
- ▶ Sánchez-Martín, Javier
- ▶ Sauca Salcedo, María
- ▶ Sebastián Lerín, Laura
- ▶ Segado Pérez, Martín
- ▶ Seguí Moll, Arnau
- ▶ Serrano Heredia, Salud María
- ▶ Sobén Urrea, María
- ▶ Vila Fajardo, Pablo