

Streptococcus dentisani 7746 codifica en su genoma 14 bacteriocinas reguladas por dos sistemas de quórum sensing

AINHOA REVILLA-GUARINOS¹, ANNY CAMELO CASTILLO¹, RUBÉN CEBRIÁN^{2,3}, MARÍA D. FERRER¹, ARANTXA LÓPEZ-LÓPEZ¹, ANA ADRADOS-PLANELL¹, SANDRA LAHOZ OLIVA¹, LAURA LEDESMA⁴, PASCAL HOLS⁴ Y ÁLEX MIRA¹

¹Departamento de Genómica y Salud, FISABIO-Salud Pública, Valencia, España.

²Serv. de Microbiología Clínica, Inst. de Investigación Biosanitaria de Granada, H.U. San Cecilio, Granada, España.

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Madrid, España.

⁴Louvain Institute of Biomolecular Science and Technology (LIBST), UCLouvain, Bélgica.

✉ ainhoa.revilla@fisabio.es | alex.mira@fisabio.es

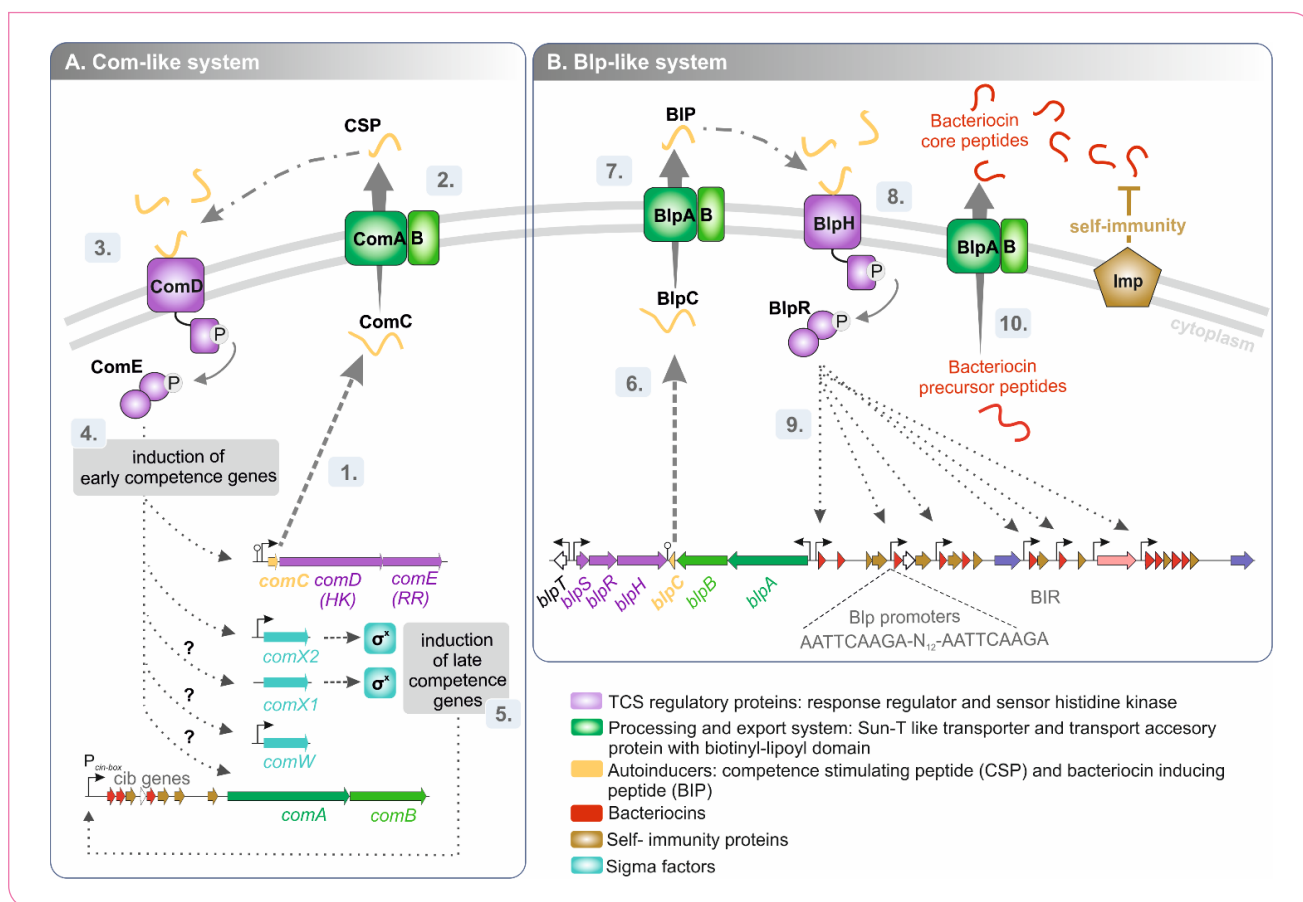


Figura 1. Modelo propuesto para la regulación del quórum sensing en *S. dentisani* 7746. El sistema Com (panel A) controla la competencia genética y la expresión de las bacteriocinas Denticinas F, G y H mediante el péptido estimulador de competencia (CSP) y el factor sigma^s. El sistema Blp (panel B) regula la expresión de las 11 bacteriocinas de la región blp-like mediante el péptido inductor de bacteriocinas (BIP) y el regulador de respuesta BlpR. (Figura tomada de Revilla-Guarinos et al., 2026, *Journal of Oral Microbiology*.)

Streptococcus oralis subsp. *dentisani* CECT 7746 es una bacteria oral aislada de la placa dental de individuos sin caries ni periodontitis, que se está desarrollando como probiótico. Los sobrenadantes de cultivos líquidos de esta cepa inhiben el crecimiento de una amplia gama de pató-

genos bucales tales como *Streptococcus mutans*, *Fusobacterium nucleatum* o *Prevotella intermedia* (López-López et al., 2017). Esta inhibición es debida a moléculas de naturaleza proteica (López-López et al., 2017) y trabajos previos de otros grupos la habían atribuido a un clúster

de al menos 11 bacteriocinas identificadas en el genoma de la cepa 7746 (Conrads et al., 2019). Las bacteriocinas son péptidos antimicrobianos sintetizados ribosómicamente por bacterias, capaces de inhibir el crecimiento de otros microorganismos competidores.

En este trabajo, hemos cerrado el genoma de la cepa 7746 y hemos rastreado el genoma completo – usando los programas informáticos BAGEL4 y antiSMASH – en busca de más péptidos antimicrobianos y de los sistemas de regulación, producción y exporte de estos péptidos al exterior celular.

Nuestros resultados amplían la información genética sobre el sistema de tipo Blp previamente descrito por otros grupos (Conrads *et al.*, 2019; Kilian and Tettelin 2019). Esta región de tipo Blp (Fig. 1B), alberga 11 bacteriocinas y un sistema regulador completo propio del tipo Blp, análogo al locus *blp* descrito en *Streptococcus pneumoniae*. Los genes *blpR*, *blpH* y *blpC* codifican una histidina quinasa (BlpH), un regulador de respuesta con dominio LytTR (BlpR) y un péptido inductor de bacteriocinas (BIP/BlpC) con motivo líder doble-glicina. La organización genómica, la presencia de los genes delimitadores conservados *blpT* y *pncP*, y la alta conservación de seis de las bacteriocinas (84–98 % de identidad aminoacídica con variantes alélicas neumocócicas) apuntan a que esta región fue adquirida en bloque por transferencia horizontal de genes desde neumococos. Este tipo de eventos es plausible dado que *S. dentisani* y *S. pneumoniae* comparten el nicho oral y que los estreptococos son especialmente propensos a la transformación natural.

Además, hemos identificado una segunda región genómica productora de bacteriocinas que hasta ahora había pasado desapercibida (Fig. 1A). Esta nueva región, codifica tres bacteriocinas inéditas que sitúan el total del arsenal bacteriogénico de la cepa 7746 en 14 péptidos, convirtiendo a *S. dentisani* 7746 en uno de los aislados bacterianos con el mayor repertorio de genes de bacteriocinas conocidos hasta la fecha (como referencia, los aislados pro-

bióticos de *Lactobacillus* suelen albergar entre 1-6 de estas bacteriocinas). El hallazgo central de este trabajo es que las tres nuevas bacteriocinas están codificadas aguas arriba del transportador ComAB y su expresión estaría directamente acoplada al sistema de competencia genética de la bacteria. Concretamente, identificamos en la región promotora de estos genes una caja Cin-box, diana del factor sigma alternativo σ^Y /ComX, lo que indica que estas tres bacteriocinas serían inducidas por competencia (bacteriocinas *cib*) y estarían implicadas en fratricidio: la bacteria las produce durante la fase exponencial para lisar a células genéticamente próximas y capturar su ADN mediante transformación natural. Este nexo entre bacteriocinas y competencia genética añade una dimensión evolutiva completamente nueva al perfil antimicrobiano de *S. dentisani* 7746.

También hemos realizado un análisis de ortología de los péptidos basado en la conservación de la secuencia del péptido precursor, pero sobre todo de la secuencia del péptido maduro. Hemos asignado nuevos nombres a las ocho bacteriocinas cuyos ortólogos en *S. mitis* y *S. oralis* carecerían de denominación: proponemos el nombre Denticinas A–H para estos ocho péptidos (A–E en la región de tipo *blp* y F–H en la región de tipo *com*). Todas las bacteriocinas de 7746 poseen un péptido líder doble-glicina. Las bacteriocinas de la región de tipo *blp* son más largas (44–61 aminoácidos) y contienen residuos de cisteína compatibles con la formación de puentes disulfuro, mientras que las Denticinas F, G y H son más cortas (17–29 aminoácidos) y carecen de cisteínas. Por último, mediante RT-PCR inter-gen demostramos que las 14 bacteriocinas se transcriben activamente durante el ciclo celular.

Nuestros resultados indican que *S. dentisani* 7746 dispone de dos sistemas de

quórum sensing funcionalmente separados —Blp y Com—, cada uno regulando su propio arsenal bacteriogénico posiblemente en respuesta a distintas señales ambientales y sociales (Fig. 1). Actualmente estamos trabajando en la identificación de las dianas microbianas específicas de cada Denticina, mediante síntesis química de los péptidos y ensayos de sensibilidad. Futuros resultados podrían abrir la puerta al diseño de cócteles antimicrobianos para combatir la caries, la periodontitis o la halitosis.

Referencias

- ▶ Conrads, G. *et al.* (2019). "Isolation and Bacteriocin-Related Typing of *Streptococcus dentisani*." *Front Cell Infect Microbiol* **9**: 110. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00110>
- ▶ Kilian, M. and Tettelin, H. (2019). "Identification of Virulence-Associated Properties by Comparative Genome Analysis of *Streptococcus pneumoniae*, *S. pseudopneumoniae*, *S. mitis*, Three *S. oralis* Subspecies, and *S. infantis*." *MBio* **10**(5). <https://doi.org/10.1128/mbio.01985-19>
- ▶ López-López, A. *et al.* (2017). "Health-Associated Niche Inhabitants as Oral Probiotics: The Case of *Streptococcus dentisani*." *Frontiers in Microbiology* **8**: 379-379. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00379>

.....