



## Transcriptómica para desvelar el modo de acción de nuevos antimicrobianos

Beatriz Martínez<sup>1</sup>, Aldert L. Zomer<sup>2</sup>, Ana Rodríguez<sup>1</sup>, Jan Kok<sup>2</sup>, Oscar P. Kuipers<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Tecnología y Biotecnología de Productos Lácteos, Instituto de Productos Lácteos de Asturias, IPLA-CSIC, Villaviciosa, España.

<sup>2</sup>Departamento Molecular Genetics, University of Groningen, Haren, The Netherlands.

La bacteriocina lactococina 972 (Lcn972) es un péptido antimicrobiano producido por *Lactococcus lactis*. Consta de una cadena peptídica de 66 aminoácidos no modificados cuya estructura activa es un homodímero. Lcn972 bloquea la síntesis de pared celular durante la formación del septo de división pero se desconoce su diana y la base molecular de su modo de acción.

En este trabajo hemos analizado el perfil transcripcional de *L. lactis* tratado con Lcn972. Se detectaron 26 genes cuya expresión se inducía significativamente y que, en su mayoría, codificaban proteínas de membrana de función desconocida. Entre ellos se identificó el operón del sistema de dos componentes (TCS) CesSR. La ausencia de inducción en un mutante del gen que codifica el regulador CesR, *L. lactis*  $\Delta cesR$ , nos indicó que este TCS regulaba la respuesta al estrés causado por Lcn972. El análisis *in silico* de las secuencias promotoras de los genes diana detectó una secuencia palindrómica de 16 pb conservada que se identificó como el dominio de unión de CesR. Mutaciones en este motivo ocasionaban la pérdida de regulación y se comprobó la unión de CesR en geles de retardo. La inactivación de CesSR incrementa la susceptibilidad de *L. lactis* a determinados antibióticos que actúan sobre la pared celular. El motivo de unión de CesR también está presente en el genoma de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* y, en muchos casos, en las regiones promotoras de genes implicados en funciones de pared celular. Proponemos que CesSR controla la respuesta inmediata al estrés de la pared celular en *L. lactis* y, del mismo modo, en otros cocos Gram positivos.

Ortólogos de *cesR* en *B. subtilis* (LiaR) y *S. aureus* (VraR) se inducen fundamentalmente por péptidos catiónicos que interfieren con el ciclo del lípido II, precursor de la síntesis de peptidoglicano. Experimentos posteriores de síntesis de pared celular *in vitro* han demostrado que Lcn972 interacciona con dicho precursor, validándose así los estudios transcripcionales como una buena herramienta para definir la base molecular del modo de acción de nuevos antimicrobianos.