

Estudio en *Bacillus subtilis* de la resistencia a antibióticos mediada por GlpK

Carlos Molina-Santiago, David Vela-Corcía, Luis Díaz-Martínez, Antonio de Vicente, Diego Romero

Instituto de Hortofruticultura Subtropical y Mediterránea "La Mayora", Universidad de Málaga-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IHSM-UMA-CSIC), Departamento de Microbiología, Universidad de Málaga, Bulevar Louis Pasteur 31 (Campus Universitario de teatinos), 29071, Málaga, Spain.

El aumento de bacterias multi-resistentes a antibióticos es un problema a nivel mundial que provocará más de 10 millones de muertes al año en 2050 según la OMS. Por tanto, es prioritario comprender cómo las bacterias resisten a este tipo de moléculas. Además de los mecanismos de resistencia a antibióticos conocidos hasta el momento, recientemente se ha propuesto un papel clave de genes del metabolismo en la resistencia bacteriana.

Mediante la utilización de *Bacillus* como modelo, estudiamos el papel de GlpK, la enzima con actividad glicerol kinasa implicada en la transformación de glicerol en glicerol 3-fosfato, en la resistencia a antibióticos en Gram-positivos. Los resultados obtenidos muestran que mutaciones puntuales en GlpK provocan un amplio cambio en la expresión genes. La activación de distintas rutas involucradas en la adquisición de fuentes de carbono, metabolismo de lípidos, movilidad, esporulación, señalización y genes implicados directamente en la resistencia a antibióticos, sugieren un papel complementario de GlpK al catabolismo de glicerol. Estos resultados en conjunto con los obtenidos mediante ensayos metabolómicos no dirigidos y el uso de microscopía confocal han permitido determinar cambios en la composición lipídica de la membrana celular, así como en sus propiedades físico-químicas caracterizado por un incremento en la rigidez de la membrana, lo que dificultaría la entrada de ciertos compuestos antimicrobianos al interior celular. El análisis a nivel proteico nos permitirá dilucidar el posible papel complementario de GlpK como regulador transcripcional y por tanto conectar la resistencia a antibióticos con la activación o represión de ciertas rutas metabólicas.

Este trabajo ha sido financiado por ERC Starting Grant (BacBio 637971) y Plan Nacional de I+D+i of Ministerio de Economía y Competitividad and Ministerio de Ciencia e Innovación (PID2019-107724GB-I00). Carlos Molina-Santiago es financiado por el programa Juan de la Cierva Incorporación.