

Descubrimiento de lantipéptidos por minería genómica: un nuevo enfoque en la búsqueda de nuevos fármacos

Carlos García-Ausencio^{1*}, Fernando Guzmán-Chávez¹, Andrea Aguilar-Cabrera¹, Sergio Sánchez¹

¹Laboratorio de Microbiología Industrial, Instituto de Investigaciones biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, 04510, Coyoacán, CDMX
carlos_adgar@iibiomedicas.unam.mx

Resumen

El aumento continuo de la resistencia bacteriana por el uso indiscriminado de antibióticos ha hecho necesaria la búsqueda de nuevos fármacos con potencial terapéutico en diversas fuentes naturales que van desde organismos fotosintéticos hasta bacterias, a partir de las cuales se han aislado una gran cantidad de moléculas bioactivas como los antibacterianos. A pesar de haber sido explotados en la era dorada de los antibióticos, las bacterias siguen siendo una fuente prolífica por explorar de nuevos compuestos bioactivos, ya que, a partir del uso de las nuevas tecnologías de secuenciación masiva, así como el desarrollo de herramientas bioinformáticas, tal como la minería genómica, se ha documentado el enorme arsenal biosintético que albergan estos microorganismos dentro de su genoma. En este sentido, los lantipéptidos son un grupo de compuestos que se visualizan como potenciales fármacos antibacterianos gracias a su actividad contra diversos patógenos de interés clínico, además de sus fascinantes características estructurales no observadas en otros grupos de péptidos. En esta contribución, se describen algunas herramientas de minería genómica que han sido útiles en el descubrimiento de nuevos lantipéptidos bioactivos, así como un panorama general de su biosíntesis y su potencial aplicación como fármacos antibacterianos

Palabras Claves: *lantipéptidos, minería genómica, RiPPs, antibacterianos*

Abstract

The prolonged increase in bacterial resistance to antibiotics has made it necessary to search for new potential drugs in various natural sources as bacteria from which many bioactive molecules such as antibacterials have been isolated. Despite having been exploited in the golden era of antibiotics, nowadays these microorganisms continue to be a prolific source of new bioactive compounds, thanks to massive new sequencing technologies, as well as the development of bioinformatics tools such as genomic mining, the enormous biosynthetic potential that these microorganisms harbor within their genome has been documented. In this sense, lanthipeptides are a group of compounds that are envisioned as potential antibacterial drugs thanks to their activity against various pathogens of clinical interest, in addition to their fascinating structural features not observed in other groups of peptides. In this review, we describe some genomic mining tools that have been useful in the discovery of new bioactive lanthipeptides, as well as an overview of their biosynthesis and their potential application as antibacterial drugs.

Key Words: *lanthipeptides, genome mining, RiPPs, actinobacterials*

Introducción

Durante la era dorada de los antibióticos se describieron una gran cantidad de moléculas bioactivas derivadas de diversas fuentes, principalmente aquellas provenientes de bacterias del género *Streptomyces* a partir del uso de diversos ensayos biodirigidos. A pesar de que esta metodología dio buenos resultados, fue abandonada debido a que con el tiempo se redescubrían compuestos que ya habían sido descritos anteriormente, e incluso se pensaba que muchos de estos microorganismos ya no tenían la capacidad de producir compuestos novedosos (Lewis, 2013). Actualmente, con la creciente problemática de la resistencia bacteriana a los antibióticos, ha resurgido el interés por la búsqueda de nuevas moléculas que puedan ser efectivas en el tratamiento de las infecciones asociadas a patógenos bacterianos, sobre todo aquellos que se encuentran en el grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.) los cuales se consideran como una amenaza importante en la lucha contra la resistencia bacteriana debido a su tolerancia a una gran batería de antibióticos de uso clínico tanto a nivel nacional, como mundial (De Oliveira et al., 2020; Ma et al., 2020; Pendleton et al., 2013).

Un grupo de compuestos que representa una alternativa terapéutica son los péptidos producidos ribosomalmente y modificados postraduccionalmente conocidos como RiPPs, por sus siglas en inglés, los cuales son péptidos pequeños que posterior a su síntesis en el ribosoma sufren modificaciones postraduccionales catalizadas por enzimas específicas (Ortega & van der Donk, 2016;

RiPPs: Péptidos producidos ribosomalmente y modificados postraduccionalmente

Los RiPPs representan uno de los grupos más importantes de compuestos obtenidos a partir de fuentes naturales de los que se han descrito más de 40 familias a la fecha (Montalbán-López et al., 2021b). Su producción se ha caracterizado tanto en bacterias Gram positivas y negativas, así

Rodríguez, 2022). Gracias a este procesamiento, los RiPPs presentan diversas actividades biológicas como antibacterianos, antivirales, anticancerígenos y antiparasitarios, por lo que son compuestos potencialmente atractivos para ser utilizados en la terapia clínica (Cao et al., 2021; Fu et al., 2021; Y. Li et al., 2019). Estos péptidos se encuentran codificados dentro del genoma de los microorganismos en genes que se encuentran co-agrupados (conocidos como clústeres de genes biosintéticos; BGC por sus siglas en inglés) y que son esenciales para producir el producto bioactivo final. De acuerdo con las características estructurales de estos péptidos, los RiPPs se suelen agrupar en distintos grupos, entre los que podemos mencionar a los lantipéptidos (Montalbán-López et al., 2021a). Debido a su actividad antibacteriana contra algunas cepas multidrogaresistentes y sobre todo aquellas que pertenecen al grupo ESKAPE, estas moléculas se visualizan como una estrategia prometedora en la lucha contra la resistencia bacteriana a los antibióticos. Actualmente, existen diversas metodologías para estudiar y producir lantipéptidos, una de ellas es la utilización de herramientas bioinformáticas, tal como la minería genómica para la predicción y descubrimiento de nuevos BCGs dentro del genoma de los microorganismos de interés (Russell & Truman, 2020; Ziemert et al., 2016), metodología que ha arrojado diferentes y valiosos resultados a la fecha. Este trabajo presenta los principales avances en el descubrimiento de nuevos lantipéptidos bioactivos mediante minería de genomas en diversos filos bacterianos, así como un enfoque general en su procesamiento biosintético y su potencial aplicación como fármacos antibacterianos.

como en organismos eucariotas como los hongos (Caetano et al., 2020; Ozaki et al., 2023). Un BGC típico de un RiPP contiene un grupo de genes que da lugar al péptido precursor, las enzimas biosintéticas principales, las enzimas modificadoras secundarias, así como genes de regulación, de transporte y en algunos casos, genes de inmunidad del hospedero como se observa en la Figura 1 (Do & Link, 2023; Ortega & van der Donk, 2016; Rubin & Ding, 2020).

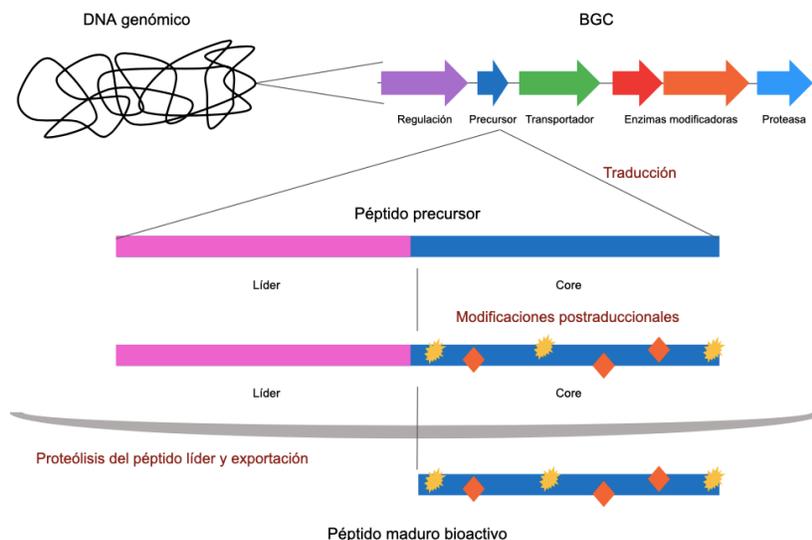


Figura 1. Procesamiento biosintético general de los RiPPs. Se muestran la región de líder y la región core del péptido precursor. Asimismo, se muestra la organización típica de un BGC productor de un péptido modificado postraduccionalmente.

Las enzimas biosintéticas principales comprenden los complejos enzimáticos que forman las modificaciones centrales del RiPP como las deshidrataciones o ciclaciones, mientras que las enzimas biosintéticas secundarias son aquellas que colocan modificaciones adicionales en el péptido como las hidroxilaciones, acilaciones, oxidaciones, glicosilaciones, isomerizaciones, halogenaciones o proteólisis de algún segmento del péptido (Montalbán-López et al., 2012; Wu & van der Donk, 2021). En algunos casos, estas modificaciones adicionales son importantes para mejorar la bioactividad del péptido o para proveerles de alguna propiedad como una mayor resistencia a proteasas o una mejor actividad biológica (Cruz et al., 2015; Funk & van der Donk, 2017).

De manera general, los lantipéptidos representan una de las familias más prominentes que se han caracterizado debido a la potente actividad antibacteriana contra diversos patógenos de interés clínico, lo cual se abordará en la siguiente sección.

Lantipéptidos antibacterianos

Los lantipéptidos son una clase de RiPPs que se caracterizan por la presencia de las estructuras modificadas lantioninas (Lan) y 3-metil-lantioninas (MeLan), las cuales provienen de dos procesos postraduccionales característicos: una deshidratación y una ciclación. La reacción de deshidratación se

efectúa sobre los residuos de serina (Ser) y treonina (Thr) del péptido precursor, lo que genera los aminoácidos modificados dehidroalanina (Dha) y dehidrobutirina (Dhb), respectivamente. Posteriormente, se lleva a cabo una reacción de ciclación, donde los residuos de cisteína (Cys) presentes en el péptido atacan nucleofílicamente a los residuos deshidratados para formar un enlace tioéter. Si la unión proviene de una Dha y una Cys, el anillo formado es una Lan, mientras que una unión entre Dhb y Cys forma una MeLan, dando como resultados péptidos reticulados con múltiples anillos (Dischinger et al., 2014; Lagedroste et al., 2020; Wu & van der Donk, 2021).

Al igual que otros grupos de RiPPs, las modificaciones postraduccionales de los lantipéptidos requieren enzimas especializadas en la deshidratación y la ciclación, las cuales se pueden clasificar en seis clases distintas. La **clase I** corresponde a los lantipéptidos que son modificados por las enzimas LanB y LanC que catalizan la reacción de deshidratación y ciclación, respectivamente. Por su parte, la **clase II** es modificada por una única enzima biosintética bifuncional conocida como LanM; esta enzima contiene un dominio de deshidratación ubicado en el extremo amino terminal (N-terminal) y un dominio de ciclación en el extremo carboxilo terminal (C-terminal). En las **clases III y IV** las modificaciones postraduccionales son catalizadas por

enzimas trifuncionales conocidas como LanKC y LanL, respectivamente; estas se encuentran formadas por un dominio de liasa N-terminal y un dominio cinasa central que, en conjunto, son las responsables de deshidratar los aminoácidos Ser y Thr del péptido precursor. En seguida, en el extremo C-terminal se encuentra localizado el dominio ciclasa que genera los enlaces tioéter. La diferencia entre LanKC y LanL radica en su dominio de ciclasa, ya que en la enzima LanL presenta motivos similares a los que se encuentran en LanC y que son importantes para su actividad catalítica, mientras que el dominio ciclasa de LanKC no presenta estos motivos (Goto et al., 2010; Repka et al., 2017; van der Donk & Nair, 2014).

La **clase V** se encuentra formada por tres enzimas biosintética individuales: LanY (liasa) y LanK (cinasa), cuya función en conjunto es obtener los aminoácidos deshidratados, y una enzima ciclasa putativa cuya actividad no se ha esclarecido totalmente (Ortiz-López et al., 2020; Xu et al., 2020). De manera similar a LanKC y LanL, los lantipéptidos de **clase VI** son obtenidos por la actividad de una enzima con versión truncada de los dominios de liasa y ciclasa conocida como LanKCB (He et al., 2023). En todas las clases es necesaria la presencia de una proteasa que escinda el péptido líder de la región modificada. Este último paso biosintético es muy importante, ya que los péptidos no son bioactivos mientras se mantenga la región de péptido líder en su estructura modificada (Repka et al., 2017).

Los lantipéptidos han sido estudios ampliamente gracias a su actividad antibacteriana por lo que también se les suele nombrar como lantibióticos (lantipéptido más antibiótico). Por ejemplo, la nisina, el primer lantipéptido descrito y caracterizado producido por *Lactococcus lactis* subs. *lactis*, es utilizado como conservante alimenticio gracias a su actividad contra bacterias ácido-lácticas como *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc* y *Oenococcus* y de otros contaminantes de los alimentos de los géneros *Staphylococcus*, *Bacillus* y *Clostridium* (Field, O' Connor, et al., 2016; Shin et al., 2016). También se ha descrito que la nisina en combinación con polimixina puede inhibir la formación de biofilms de *Pseudomonas aeruginosa* (Field, Seisling, et al., 2016), asimismo, se ha reportado que

las modificaciones sintéticas sobre la nisina pueden hacer más efectiva su actividad contra microorganismos Gram-negativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter aerogenes* (Q. Li et al., 2018). La microbisporicina (NAI-07), producida por varias especies de *Microbispora*, es de los lantibióticos más potentes reportados en la actualidad al inhibir bacterias multidrogoresistentes como *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA), *Enterococci* resistente a vancomicina (VRE), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, así como contra bacterias Gram-negativas como *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis* y *Haemophilus influenzae* (Brunati et al., 2018; Münch et al., 2014). Por su parte, la cebulantina producida por *Saccharopolyspora cebuensis*, ha sido activa contra *Vibrio parahaemolyticus* (Moon et al., 2019).

Los lantipéptidos de clase II también se caracterizan por su actividad contra diversos patógenos de interés clínico; el lantibiótico NVB302, un derivado de la actagardina producida por *Actinoplanes garbadinensis* y *Actinoplanes liguriae*, ha demostrado ser efectivo en la infección ocasionada por *Clostridium difficile* (Boakes & Dawson, 2014; Crowther et al., 2013). La mutacina 1140, producida por *Streptococcus mutans*, ha sido probada exitosamente contra MRSA en un modelo murino, asimismo, variaciones en su estructura han demostrado ser útiles para inhibir a *C. difficile* (Geng et al., 2018; Hillman et al., 1998; Kers et al., 2018).

Hasta el momento, no se ha reportado que los lantipéptidos de clase III y IV muestren alguna actividad contra patógenos de interés clínico, sin embargo, se han descrito en estas otro tipo de actividades como antivirales o antialodínicos, las cuales se han abordado en otras revisiones. Los lantipéptidos de clase V fueron descubiertos recientemente y hasta el momento solo se han descrito dos miembros bioactivos de esta clase; cacaoidin producido por *Streptomyces cacaoi* que mostró actividad contra MRSA y *C. difficile*, mientras que el lexpéptido identificado en *Streptomyces rochei*, fue efectivo contra *Staphylococcus epidermidis* resistente a metilicina (MRSE), *Enterococcus faecalis* y MRSA (Ortiz-López et al., 2020; Xu et al., 2020).

Los lantipeptidos han sido descritos en varios filos bacterianos, caracterizándose principalmente aquellos producidos por firmicutes, bacterias ácido-lácticas (BAL) y actinobacterias. Debido a que la gran mayoría de estos péptidos fueron aislados con ensayos biodirigidos, el uso de técnicas informáticas surge como perspectiva novedosa para la posible identificación de nuevos péptidos tanto en organismos ya conocidos, que han sido empleados como fuentes de compuestos bioactivos, como en aquellos que recientemente se han caracterizados. En general, la minería genómica es referida como el análisis de la información genética de los microorganismos para el descubrimiento de nuevos productos naturales utilizando para ello diversas plataformas informáticas que facilitan estos análisis (Ziemert, et al., 2016).

El uso de herramientas bioinformáticas en minería genómica

Con la llegada de las tecnologías de secuenciación masiva, se comenzaron a obtener las secuencias genómicas de diversos microorganismos, como fue el caso de *Streptomyces coelicolor*, una actinobacteria caracterizada principalmente por producir los antibióticos actinorrodina y undecilprodigiosina. Al analizar su genoma, se observó que se encontraban codificados varios genes que daban lugar a diversos compuestos que no habían sido observados previamente, lo que sugería que esta actinobacteria tenía el potencial biosintético de producir más compuestos distintos a los que se habían descrito anteriormente (Bentley et al., 2002; Bérdy, 2012). Más tarde, esta hipótesis fue confirmada con la secuenciación de diversas cepas bacterianas sobre todo del grupo de las actinobacterias; como en *Streptomyces avermitilis*, productor del antiparasitario avermectina, donde se observó que más del 6% de su genoma codificaba BGCs distintos al antiparasitario (Ikeda et al., 2014). Estos descubrimientos dieron paso a la creación de herramientas bioinformáticas de minería genómica con el fin de analizar diversas secuencias y encontrar BGCs únicos y novedosos. Con los resultados obtenidos en estos análisis, se enfatiza el descubrimiento de moléculas nuevas y se evita el redescubrimiento de moléculas ya

caracterizadas. Actualmente, se dispone de un repertorio amplio de plataformas de minería genómica basadas en diversos fundamentos y características de los cuales presentaremos aquellos especializados en la búsqueda de RiPPs y lantipeptidos.

Una de las plataformas más conocidas es AntiSMASH (*antibiotics and secondary metabolite analysis shell*). Esta herramienta basa su búsqueda en los modelos ocultos de Markov (HMMs) presentes en los motivos proteicos de las enzimas biosintéticas encargadas de la biosíntesis de los péptidos. En su última actualización de este año, antiSMASH tiene la capacidad de reconocer hasta 81 familias distintas de productos naturales, así como de realizar una predicción de las estructuras químicas de los péptidos, los genes de regulación, la similitud con clústeres ya reportados y las masas asociadas a los productos predichos (Blin et al., 2023) siendo hoy en día una de las plataformas más amplias y de mayor uso en minería genómica.

Al igual que antiSMASH, se han desarrollado otras plataformas basadas en HMMs. BAGEL (*BActeriocin GENome mining Tool*) es una plataforma dirigida a la búsqueda de RiPPs y de otras clases de bacteriocinas, su algoritmo se basa en el empleo de bases de datos de péptidos de NCBI, UniProt, MiBiG y RiPPMiner, utilizando HMMs que se encuentran asociados a genes de contexto (van Heel et al., 2018). De igual manera, ThioFinder es otra plataforma basada en HMMs que se encuentra enfocada en la búsqueda de tiopéptidos (J. Li et al., 2012). Por su parte, PRISM (*PRediction Informatics for Secondary Metabolomes*) es una plataforma mayormente especializada en la búsqueda de sintetetas de péptidos no ribosomales (NRPS) y policétidos sintetas (Skinnider et al., 2020), aunque también es capaz de identificar BGC relacionados a la síntesis de RiPPs, pero con un catálogo más reducido que las plataformas mencionadas anteriormente. RRE-Finder centra su búsqueda en detectar homólogos a dominios RRE (*RIPP recognition element*) que se encuentran presentes en diversas familias de RiPPs y a diferencia de las otras plataformas, RRE-Finder depende de la presencia de los RRE en los clústeres para identificar un nuevo producto (Kloosterman, Shelton, et al., 2020).

También se encuentran disponibles plataformas que basan sus análisis en datos peptidogénomicos. RiPPQuest es una herramienta basada en un algoritmo conocido como *Peptide-Spectrum Matches*, donde se comparan espectroscopías de masas (MS) de RiPPs putativos con los péptidos candidatos predichos en los análisis genómicos, sin embargo, debido a que se enfoca únicamente en la búsqueda de lantipéptidos, posteriormente fue desarrollado MetaMiner donde a diferencia de la otra plataforma, se comparan datos genómicos o metagenómicos con espectros de masas en tándem de comunidades de bacterias y hongos, ampliando la capacidad de búsqueda (Cao et al., 2019; Mohimani et al., 2014).

Asimismo, se han desarrollado plataformas basadas en inteligencia artificial. RODEO (*Rapid ORF Description and Evaluation Online*) es una plataforma que combina métodos de evaluaciones heurísticos, HMMs y *machine learning* dependiente de genes de contexto para la búsqueda de varias clases de RiPPs (Tietz et al., 2017). DeepRiPP basa su búsqueda en *Deep learning* independiente de genes de contexto, que adicional a la búsqueda de BGCs, realiza una predicción de clase, predicción de sitio de corte del péptido líder y asigna un índice de novedad al ingresar una secuencia precursora (Merwin et al. 2020a). De igual forma, RiPPMiner y RiPPMiner-Genome compilan varias herramientas para sus predicciones; para la

identificación de ORFs (*open reading frame*) utiliza PRODIGAL y HMM, mientras que para la anotación de péptidos precursores utiliza *machine learning* y para la predicción de sitios de corte y estructuras modificadas se basa en SVM (*Support Vector Machine*) (Agrawal et al., 2021). DecRiPPter (*Data-driven Exploratory Class-independent RiPP TrackER*) es una plataforma que combina SVM con análisis pangenómicos enfocados en el descubrimiento de RiPPs y durante el primer ensayo de prueba se pudieron identificar 42 nuevas familias de péptidos (Kloosterman, Cimermancic, et al., 2020). Por su parte, RiPPER es útil para identificar péptidos precursores mediante una metodología independiente de familia y basada en RODEO, PRODIGAL y Pfam (Santos-Aberturas et al., 2019). Finalmente, NeuRiPP es una herramienta de aprendizaje automático con la capacidad de identificar grupos de RiPPs recientemente caracterizados (de los Santos, 2019).

Lantipéptidos descubiertos por minería genómica

Al presente, se han obtenido diversos péptidos bioactivos utilizando herramientas de minería genómica. Muchos de estos péptidos han presentado actividad biológica o características que los hacen únicos y que no se habían observado en otros lantipéptidos ya reportados.

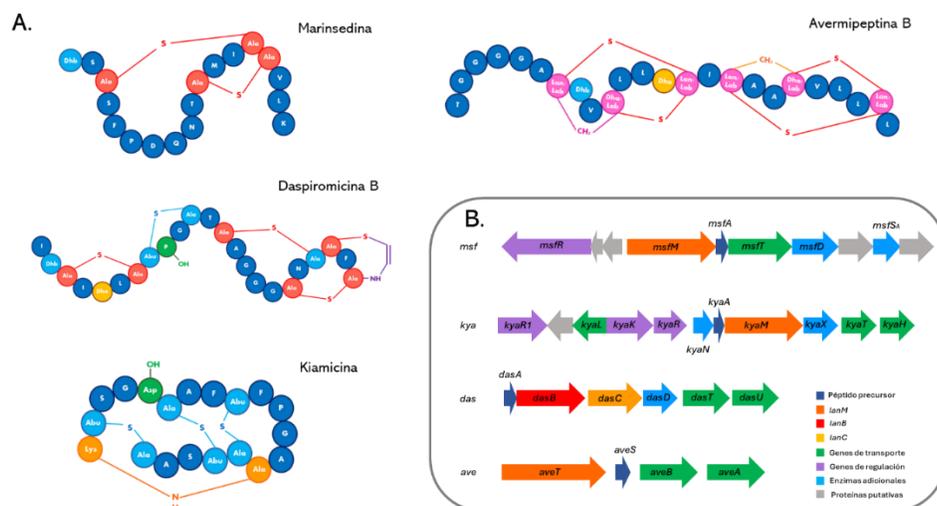


Figura 2. Estructuras y BGCs de algunos lantipéptidos bioactivos descubiertos con minería genómica. (A) Estructuras de los péptidos. Se muestran el anticancerígeno marinsedina y los antibacterianos daspiromicina B, kiamicina y avermipeptina B, los cuales fueron aislados de actinobacterias. (B) Arquitectura de los clústeres de genes biosintéticos, *mrsf*: marinsedina; *kya*: kiamicina; *das*; *dapiromicina B*; *ave*: avermipeptina B.

La clase IV de los lantipéptidos fue reportada por primera vez en 2010 con el hallazgo de la venezuelina, mientras se analizaba el genoma de *Streptomyces venezuelae*, productor de cloranfenicol (Goto et al., 2010). Más tarde, con la herramienta AntiSMASH, se ubicó el clúster de la estreptocolina en el productor del antibiótico kirromicina *Streptomyces collinus* Tü 365. El lantipéptido fue clonado y expresado heterológamente y a pesar de no presentar actividad antibacteriana, se observó que era un inhibidor moderado de la proteína tirosina fosfatasa (PTP1B), por lo que podría ser utilizado potencialmente como auxiliar en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (Iftime et al., 2015).

Asimismo, los lantipéptidos de clase V fueron reportados por primera vez con el descubrimiento del pristinin A3 utilizando la plataforma DecRiPPter en genomas de *Streptomyces* (Kloosterman, Cimermanic, et al., 2020). Estudios bioinformáticos posteriores dieron lugar a la elucidación de cacoidin y el lexapéptido, dos lantipéptidos con actividad contra patógenos del grupo ESKAPE (Pei et al., 2022). Por otro lado, la clase VI fue identificada mediante un análisis con PSI-BLAST (*Position-Specific Iterated* BLAST) en *Streptococcus suis* YS35, aunque hasta el momento no se ha elucidado su actividad biológica (He et al., 2023).

Con estas herramientas también se han descrito a los lantibióticos de dos componentes: lichenidicina, haloduracina y roseocina. La lichenidicina fue obtenida de *Bacillus licheniformis* ATCC 14580 mediante un análisis de homólogos a la enzima LanM, mientras que la haloduracina fue aislada de *Bacillus halodurans* C-125 al realizar una búsqueda de homólogos al lantipéptido mersacidina (Shenkarev et al., 2010). Por su parte, la haloduracina ha demostrado actividad comparable con la nisina, e incluso potenciada al inhibir el crecimiento de VRE y *S. aureus*, asimismo, es efectiva contra esporas de *Bacillus anthracis* y en combinación con cloranfenicol muestra actividad sinérgica contra *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Enterococcus* (Danesh et al., 2017a, 2017b; Oman & van der Donk, 2009). De igual manera, la lichenidicina es activa contra MRSA, *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenza* y *Listeria monocytogenes* (Barbosa et al., 2022).

Respecto a la roseocina, este péptido fue descubierto mediante un análisis con PSI-BLAST en *Streptomyces roseosporus* NRRL 11379, representando el primer lantibiótico de dos componentes descrito en actinobacterias. Al igual que otros lantibióticos de dos componentes, ambos péptidos mostraron actividad sinérgica contra MRSA y VRE (M. Singh et al., 2020). Por otro lado, el sistema Flv es un sistema de lantipéptido de dos componentes con doce sustratos distintos y solamente dos enzimas modificadoras LanM. Este sistema fue reportado en la bacteria anaerobia rumiante *Ruminococcus flavefaciens* FD-1 cuando se realizaba una búsqueda de homólogos a LanM en BLAST, donde además se demostró experimentalmente que una de las enzimas era capaz de modificar hasta ocho sustratos, mientras que la otra enzima solo modificaba uno de los péptidos, sin embargo, algunos de los lantipéptidos mostraron actividad sinérgica antibacteriana, representando el primer ejemplo de lantipéptido multicomponente con alta tolerancia al sustrato lo que dio como resultado péptidos antibacterianos (X. Zhao & van der Donk, 2016).

La avermipeptina B fue identificada con un análisis de antiSMASH en el genoma de *Streptomyces actuosus* ATCC 25421, representando uno de los únicos ejemplos de lantipéptidos clase III con actividad antibacteriana al ser eficaz contra *S. aureus* (Liu, Sun, & Hu 2018). Un análisis con antiSMASH y una posterior búsqueda en BLAST basada en lantipéptidos que contengan la modificación adicional aminovinil-cisteína (AviCys), condujo al descubrimiento de las daspiromicinas A y B expresadas exitosamente en *Streptomyces albus*, que además mostraron excelente actividad antibacteriana contra MRSA y VRE (Shi et al., 2022). Adicionalmente, la utilización en conjunto de BLAST y antiSMASH, han permitido el descubrimiento de homólogos a la familia de la cinamicina (lantipéptidos clase II), el cual es uno de los grupos más sobresalientes de lantipéptidos obtenidos de actinobacterias, gracias a la afinidad de los péptidos a unir fosfatidiletanolamina (PE), un componente de membranas celulares procariontas y eucariotas y debido al cual se les ha asociado actividad antibacteriana, antiviral y antitumoral (Cheng et al., 2021; Richard et al., 2015; M. Zhao,

2011). Esta familia se ha extendido con el descubrimiento de la cinamicina B en *Actinoadura atramentaria* NBRC 14695 y de la kiamicina en una especie de *Saccharopolyspora* aislada de hormiga, ambos con características muy similares al lantibiótico cinamicina, el lantipéptido prototipo del grupo (Kodani et al., 2016; Vikeli et al., 2020).

Uno de los ejemplos más sobresalientes de lantipéptidos con diversidad de actividades biológicas es la brevicilina, recientemente descubierta mediante un análisis auxiliado con BAGEL en *Brevibacillus* sp. AF8. Este lantipéptido de clase I inhibe a *S. aureus*, *E. coli*, *V. cholerae*, *P. aeruginosa*, *L. monocytogenes*, *Candida albicans* y *Colletotrichum acutatum*, así como también inhibe la replicación y la entrada a las células blanco del virus SARS-CoV-2 (Singh et al., 2023). Un análisis conjunto de antiSMASH y BAGEL en el genoma de la cepa *Bacillus subtilis* EH11 (productor de otro lantipéptido), evidenció el BGC de la balucina, un lantipéptido de clase I con actividad antibacteriana contra los patógenos alimenticios *B. cereus* y *L. monocytogenes* (Fu et al., 2023).

Es de notarse que existen otros ejemplos destacables de lantipéptidos descubiertos por minería genómica en bacterias aisladas de ambientes inhóspitos, como la marinsedina obtenida de la bacteriana marina *Marinicella sediminis* F2, que mostró actividad citotóxica moderada contra la línea celular HeLa (Han et al., 2022). Por otro lado, en *Geobacillus thermodenitrificans* NG80-2, se describió la producción de un lantipéptido de clase II y uno de clase I conocidos como geobacilinas I y II, respectivamente, a partir de la anotación en el genoma la bacteria termofílica. Geobacilina I mostró actividad contra VRE, *B. anthracis*, *Streptococcus dysgalactiae* y MRSA (Garg et al., 2012).

Conclusiones y prospectivas

La caracterización de nuevos productos naturales bioactivos bajo metodologías de fermentación ha resultado en el descubrimiento de interesantes compuestos antibacterianos, sin embargo, la búsqueda de péptidos pequeños como los lantipéptidos es a menudo complicada con estos sistemas, ya que con frecuencia se reportan clústeres

biosintéticos que permanecen silenciados en condiciones de laboratorio, o que la producción de los lantipéptidos puede llegar a ser muy baja provocando que su actividad puede pasar desapercibida tanto en ensayos biodirigidos, así como en los análisis cromatográficos (Lee et al., 2020; Ongey & Neubauer, 2016). Las herramientas de minería genómica actuales han permitido sobrepasar esta problemática al permitir la búsqueda directa de nuevas moléculas dentro del genoma de los microorganismos. Bajo este enfoque, es posible obtener compuestos novedosos con posteriores enfoques experimentales, así como determinar sus actividades biológicas.

Los lantipéptidos representan un grupo de RiPPs con potente actividad antibacteriana tanto en bacterias Gram-negativas como Gram-positivas, por lo que bajo el contexto de la problemática actual de resistencia bacteriana a los antibióticos, estos péptidos son candidatos con potencial para emplearse como fármacos de uso clínico. La minería de genomas ha permitido el descubrimiento de diversos lantipéptidos efectivos contra diversos patógenos bacterianos, sobre todo aquellos pertenecientes al grupo ESKAPE. Esto también ha permitido el descubrimiento de nuevas variantes de los lantibióticos más potentes que los predecesores. Un estudio realizado por Chaudhary y colaboradores (2023), demostró la amplia presencia de homólogos al lantipéptido roseocina en todo el filo de las actinobacterias, encontrando variaciones que aumentaron la actividad antibacteriana de la propia roseocina contra MRSA (Chaudhary et al., 2023).

Asimismo, se han elucidado nuevas clases de lantipéptidos, todo con base en variaciones en la arquitectura de los BGC hallados por minería genómica, principalmente en géneros pertenecientes a las actinobacterias. Algunos otros estudios han demostrado el enorme arsenal biosintético de lantipéptidos que aún permanecen ocultos en estos microorganismos, representando uno de los grupos de RiPPs más predominantes dentro del filo (Arulprakasam & Dharumadurai, 2021; Poorinmohammad et al., 2019). En un estudio realizado por Zhang et al, se reportó la presencia de BGC con organizaciones de genes únicas en actinobacterias, lo que sugiere la presencia de nuevas familias de

lantipéptidos que aún no han sido caracterizadas experimentalmente. Asimismo, se observó la presencia de genes de NRPS y genes de policétidos sintasas en conjunto con genes asociados a la producción de lantipéptidos, lo cual no ocurre frecuentemente en otros filos bacterianos. Este hallazgo sugiere que muchos de estos clústeres son capaces de producir compuestos diversos al entrecruzar vías de síntesis de péptidos ribosomales y no ribosomales, como se ha visto en otros compuestos como la feganomicina (Noike et al., 2015; Zhang et al., 2015).

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se ha optado por una metodología basada en minería de genomas para la elucidación de diversos BGC potenciales para la producción de antibacterianos. Para ello nos hemos basado en la búsqueda en el genoma de actinobacterias endófitas de plantas medicinales y hemos encontrado varios casos interesantes. Un bacteriolisina (peptidoglucano hidrolasa) fue exitosamente producida en *E. coli* a partir de un aislado, mostrando un espectro amplio de actividad antimicrobiana contra bacterias Gram-positivas, Gram-negativas y levaduras (Vázquez-Hernández, 2017). Por otro lado, el endófito *Embleya* sp. NF3 es uno de los

Referencias

Agrawal, P., Amir, S., Deepak, Barua, D., & Mohanty, D. (2021). RiPPMiner-Genome: A web resource for automated prediction of crosslinked chemical structures of RiPPs by genome mining. *Journal of Molecular Biology*, 433(11), 166887. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.166887>

Arulprakasam, K. R., & Dharamadurai, D. (2021). Genome mining of biosynthetic gene clusters intended for secondary metabolites conservation in *Actinobacteria*. *Microbial Pathogenesis*, 161, 105252. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105252>

Barbosa, J. C., Silva, Í. C., Caetano, T., Mösker, E., Seidel, M., Lourenço, J., Süßmuth, R. D., Santos, N. C., Gonçalves, S., & Mendo, S. (2022). Assessing the potential of the two-peptide lantibiotic lichenicidin as a new generation antimicrobial. *World Journal of Microbiology and*

productores más prolíficos de estefimicina B reportado a la fecha que además posee un repertorio biosintético único con alrededor de 70 BGC potenciales localizados con un análisis de antiSMASHv7.0.1 (Rodríguez-Peña et al., 2022). A partir de este endófito, se han clonado heterológamente dos RiPPs con actividad antibacteriana contra microorganismos Gram-positivos; un lassopéptido clase II que fue activo contra una cepa de *Staphylococcus aureus* (Rodríguez Luna, 2019) y un lantipéptido clase I activo contra *Micrococcus luteus* (Roblero Mejía, 2023).

Estos hallazgos soportan la utilidad de las herramientas bioinformáticas en el descubrimiento de nuevos productos naturales, sin dejar de lado la búsqueda en productores de antibióticos ya conocidos ni los nuevos microorganismos recién caracterizados.

Agradecimientos

Agradecemos el financiamiento del Programa PAPIIT, DGAPA-UNAM, proyecto IN205922, así como al CONAHCYT por la beca otorgada a Carlos García-Ausencio durante sus estudios de doctorado.

Biotechnology, 38(1), 18. <https://doi.org/10.1007/s11274-021-03196-y>

Bentley, S. D., Chater, K. F., Cerdeño-Tárraga, A.-M., Challis, G. L., Thomson, N. R., James, K. D., Harris, D. E., Quail, M. A., Kieser, H., Harper, D., Bateman, A., Brown, S., Chandra, G., Chen, C. W., Collins, M., Cronin, A., Fraser, A., Goble, A., Hidalgo, J., ... Hopwood, D. A. (2002). Complete genome sequence of the model actinomycete *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Nature*, 417(6885), 141–147. <https://doi.org/10.1038/417141a>

Bérdy, J. (2012). Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading. *The Journal of Antibiotics*, 65(8), 385–395. <https://doi.org/10.1038/ja.2012.27>

Blin, K., Shaw, S., Augustijn, H. E., Reitz, Z. L., Biermann, F., Alanjary, M., Fetter, A., Terlouw, B. R., Metcalf, W. W., Helfrich, E. J. N., van Wezel, G. P., Medema, M. H., &

- Weber, T. (2023). antiSMASH 7.0: new and improved predictions for detection, regulation, chemical structures and visualisation. *Nucleic Acids Research*, 51(W1), W46–W50. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad344>
- Boakes, S., & Dawson, M. J. (2014). Discovery and development of NVB302, a semisynthetic antibiotic for treatment of *Clostridium difficile* infection. *Natural Products* (pp. 455–468). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781118794623.ch24>
- Brunati, C., Thomsen, T. T., Gaspari, E., Maffioli, S., Sosio, M., Jabes, D., Løbner-Olesen, A., & Donadio, S. (2018). Expanding the potential of NAI-107 for treating serious ESKAPE pathogens: synergistic combinations against Gram-negatives and bactericidal activity against non-dividing cells. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(2), 414–424. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx395>
- Caetano, T., van der Donk, W., & Mendo, S. (2020). Bacteroidetes can be a rich source of novel lanthipeptides: The case study of *Pedobacter lusitanus*. *Microbiological Research*, 235, 126441. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2020.126441>
- Cao, L., Do, T., & Link, A. J. (2021). Mechanisms of action of ribosomally synthesized and posttranslationally modified peptides (RiPPs). *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 48(3–4). <https://doi.org/10.1093/jimb/kuab005>
- Cao, L., Gurevich, A., Alexander, K. L., Naman, C. B., Leão, T., Glukhov, E., Luzzatto-Knaan, T., Vargas, F., Quinn, R., Bouslimani, A., Nothias, L. F., Singh, N. K., Sanders, J. G., Benitez, R. A. S., Thompson, L. R., Hamid, M.-N., Morton, J. T., Mikheenko, A., Shlemov, A., ... Mohimani, H. (2019). MetaMiner: A scalable peptidogenomics approach for discovery of ribosomal peptide natural products with blind modifications from microbial communities. *Cell Systems*, 9(6), 600-608.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2019.09.004>
- Chaudhary, S., Kishen, S., Singh, M., Jassal, S., Pathania, R., Bisht, K., & Sareen, D. (2023). Phylogeny-guided genome mining of roseocin family lantibiotics to generate improved variants of roseocin. *AMB Express*, 13(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13568-023-01536-9>
- Cheng, C., Chen, H., Tong, L., Li, Z., Yang, Y., Wu, S., Wiseman, J. S., & Han, Y. (2021). Mathermycin, an anti-cancer molecule that targets cell surface phospholipids. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 413, 115410. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115410>
- Crowther, G. S., Baines, S. D., Todhunter, S. L., Freeman, J., Chilton, C. H., & Wilcox, M. H. (2013). Evaluation of NVB302 versus vancomycin activity in an *in vitro* human gut model of *Clostridium difficile* infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(1), 168–176. <https://doi.org/10.1093/jac/dks359>
- Cruz, J. C. S., Iorio, M., Monciardini, P., Simone, M., Brunati, C., Gaspari, E., Maffioli, S. I., Wellington, E., Sosio, M., & Donadio, S. (2015). Brominated variant of the lantibiotic NAI-107 with enhanced antibacterial potency. *Journal of Natural Products*, 78(11), 2642–2647. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00576>
- Danesh, A., Ljungh, Å., Mattiasson, B., & Mamo, G. (2017a). Synergistic effect of haloduracin and chloramphenicol against clinically important Gram-positive bacteria. *Biotechnology Reports*, 13, 37–41. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2016.12.008>
- Danesh, A., Ljungh, Å., Mattiasson, B., & Mamo, G. (2017b). Synergistic effect of haloduracin and chloramphenicol against clinically important Gram-positive bacteria. *Biotechnology Reports*, 13, 37–41. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2016.12.008>
- de los Santos, E. L. C. (2019). NeuRiPP: Neural network identification of RiPP precursor peptides. *Scientific Reports*, 9(1), 13406. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49764-z>
- De Oliveira, D. M. P., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N. A., Schembri, M. A., Beatson, S. A., Paterson, D. L., & Walker, M. J. (2020). Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(3). <https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19>
- Dischinger, J., Basi Chipalu, S., & Bierbaum, G. (2014). Lantibiotics: Promising candidates

- for future applications in health care. *International Journal of Medical Microbiology*, 304(1), 51–62.
<https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.09.003>
- Do, T., & Link, A. J. (2023). Protein engineering in Ribosomally Synthesized and Post-translationally Modified Peptides (RiPPs). *Biochemistry*, 62(2), 201–209.
<https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00714>
- Field, D., O' Connor, R., Cotter, P. D., Ross, R. P., & Hill, C. (2016). *In Vitro* activities of nisin and nisin derivatives alone and in combination with antibiotics against *Staphylococcus* biofilms. *Frontiers in Microbiology*, 7.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00508>
- Field, D., Seisling, N., Cotter, P. D., Ross, R. P., & Hill, C. (2016). Synergistic nisin-polymyxin combinations for the control of *Pseudomonas* Biofilm formation. *Frontiers in Microbiology*, 7.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01713>
- Fu, Y., Jaarsma, A. H., & Kuipers, O. P. (2021). Antiviral activities and applications of ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides (RiPPs). *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(8), 3921–3940. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03759-0>
- Fu, Y., Zhou, L., & Kuipers, O. P. (2023). Discovery, biosynthesis, and characterization of a lanthipeptide from *Bacillus subtilis* EH11 with a unique lanthionine ring pattern. *Cell Reports Physical Science*, 4(8), 101524.
<https://doi.org/10.1016/j.xcrp.2023.101524>
- Funk, M. A., & van der Donk, W. A. (2017). Ribosomal natural products, tailored to fit. *Accounts of Chemical Research*, 50(7), 1577–1586.
<https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00175>
- Garg, N., Tang, W., Goto, Y., Nair, S. K., & van der Donk, W. A. (2012). Lantibiotics from *Geobacillus thermodenitrificans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(14), 5241–5246.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1116815109>
- Geng, M., Ravichandran, A., Escano, J., & Smith, L. (2018). Efficacious analogs of the lantibiotic mutacin 1140 against a systemic Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(12).
<https://doi.org/10.1128/AAC.01626-18>
- Goto, Y., Li, B., Claesen, J., Shi, Y., Bibb, M. J., & van der Donk, W. A. (2010). Discovery of unique lanthionine synthetases reveals new mechanistic and evolutionary insights. *PLoS Biology*, 8(3), e1000339.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000339>
- Han, Y., Wang, X., Zhang, Y., & Huo, L. (2022). Discovery and characterization of Marinsedin, a new class II lanthipeptide derived from marine bacterium *Marinicella sediminis* F2^T. *ACS Chemical Biology*, 17(4), 785–790.
<https://doi.org/10.1021/acscchembio.2c00021>
- He, Y., Fan, A., Han, M., Li, H., Li, M., Fan, H., An, X., Song, L., Zhu, S., & Tong, Y. (2023). Mammalian commensal *Streptococci* utilize a rare family of class VI lanthipeptide synthetases to synthesize miniature lanthipeptide-type ribosomal peptide natural products. *Biochemistry*, 62(2), 462–475.
<https://doi.org/10.1021/acs.biochem.2c00534>
- Hillman, J. D., Novák, J., Sagura, E., Gutierrez, J. A., Brooks, T. A., Crowley, P. J., Hess, M., Azizi, A., Leung, K.-P., Cvitkovitch, D., & Bleiweis, A. S. (1998). Genetic and biochemical analysis of mutacin 1140, a lantibiotic from *Streptococcus mutans*. *Infection and Immunity*, 66(6), 2743–2749.
<https://doi.org/10.1128/IAI.66.6.2743-2749.1998>
- Iftime, D., Jasyk, M., Kulik, A., Imhoff, J. F., Stegmann, E., Wohlleben, W., Süßmuth, R. D., & Weber, T. (2015). Streptocollin, a type IV lanthipeptide produced by *Streptomyces collinus* Tü 365. *ChemBioChem*, 16(18), 2615–2623.
<https://doi.org/10.1002/cbic.201500377>
- Ikeda, H., Shin-ya, K., & Omura, S. (2014). Genome mining of the *Streptomyces avermitilis* genome and development of genome-minimized hosts for heterologous expression of biosynthetic gene clusters. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 41(2), 233–250.
<https://doi.org/10.1007/s10295-013-1327-x>

- Kers, J. A., Sharp, R. E., Defusco, A. W., Park, J. H., Xu, J., Pulse, M. E., Weiss, W. J., & Handfield, M. (2018). Mutacin 1140 Lantibiotic variants are efficacious against *Clostridium difficile* infection. *Frontiers in Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00415>
- Kloosterman, A. M., Cimermancic, P., Elsayed, S. S., Du, C., Hadjithomas, M., Donia, M. S., Fischbach, M. A., van Wezel, G. P., & Medema, M. H. (2020). Expansion of RiPP biosynthetic space through integration of pan-genomics and machine learning uncovers a novel class of lanthipeptides. *PLOS Biology*, 18(12), e3001026. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001026>
- Kloosterman, A. M., Shelton, K. E., van Wezel, G. P., Medema, M. H., & Mitchell, D. A. (2020). RRE-Finder: a genome-mining tool for class-independent RiPP Discovery. *mSystems*, 5(5). <https://doi.org/10.1128/mSystems.00267-20>
- Kodani, S., Komaki, H., Ishimura, S., Hemmi, H., & Ohnishi-Kameyama, M. (2016). Isolation and structure determination of a new lantibiotic cinnamycin B from *Actinomadura atramentaria* based on genome mining. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 43(8), 1159–1165. <https://doi.org/10.1007/s10295-016-1788-9>
- Lagedroste, M., Reiners, J., Knospe, C. V., Smits, S. H. J., & Schmitt, L. (2020). A structural view on the maturation of lanthipeptides. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01183>
- Lee, N., Hwang, S., Kim, J., Cho, S., Palsson, B., & Cho, B.-K. (2020). Mini review: Genome mining approaches for the identification of secondary metabolite biosynthetic gene clusters in *Streptomyces*. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 18, 1548–1556. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.06.024>
- Lewis, K. (2013). Platforms for antibiotic discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12(5), 371–387. <https://doi.org/10.1038/nrd3975>
- Li, J., Qu, X., He, X., Duan, L., Wu, G., Bi, D., Deng, Z., Liu, W., & Ou, H.-Y. (2012). ThioFinder: A web-based tool for the identification of thiopeptide gene clusters in DNA Sequences. *PLoS ONE*, 7(9), e45878. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045878>
- Li, Q., Montalban-Lopez, M., & Kuipers, O. P. (2018). Increasing the antimicrobial activity of nisin-based lantibiotics against Gram-Negative pathogens. *Applied and Environmental Microbiology*, 84(12). <https://doi.org/10.1128/AEM.00052-18>
- Li, Y., Liu, J., Tang, H., Qiu, Y., Chen, D., & Liu, W. (2019). Discovery of new thioviridamide-like compounds with antitumor activities. *Chinese Journal of Chemistry*, 37(10), 1015–1020. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201900235>
- Liu, W., Sun, F., & Hu, Y. (2018). Genome Mining-Mediated discovery of a new avermipeptin analogue in *Streptomyces actuosus* ATCC 25421. *ChemistryOpen*, 7(7), 558–561. <https://doi.org/10.1002/open.201800130>
- Ma, Y., Wang, C., Li, Y., Li, J., Wan, Q., Chen, J., Tay, F. R., & Niu, L. (2020). Considerations and caveats in combating ESKAPE pathogens against nosocomial infections. *Advanced Science*, 7(1). <https://doi.org/10.1002/advs.201901872>
- Merwin, N. J., Mousa, W. K., Dejong, C. A., Skinnider, M. A., Cannon, M. J., Li, H., Dial, K., Gunabalasingam, M., Johnston, C., & Magarvey, N. A. (2020). DeepRiPP integrates multiomics data to automate discovery of novel ribosomally synthesized natural products. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(1), 371–380. <https://doi.org/10.1073/pnas.1901493116>
- Mohimani, H., Kersten, R. D., Liu, W.-T., Wang, M., Purvine, S. O., Wu, S., Brewer, H. M., Pasa-Tolic, L., Bandeira, N., Moore, B. S., Pevzner, P. A., & Dorrestein, P. C. (2014). Automated genome mining of ribosomal peptide natural products. *ACS Chemical Biology*, 9(7), 1545–1551. <https://doi.org/10.1021/cb500199h>
- Montalbán-López, M., Scott, T. A., Ramesh, S., Rahman, I. R., van Heel, A. J., Viel, J. H., Bandarian, V., Dittmann, E., Genilloud, O., Goto, Y., Grande Burgos, M. J., Hill, C., Kim, S., Koehnke, J., Latham, J. A., Link, A. J., Martínez, B., Nair, S. K., Nicolet, Y., ... van der

Artículos

- Donk, W. A. (2021a). New developments in RiPP discovery, enzymology and engineering. *Natural Product Reports*, 38(1), 130–239. <https://doi.org/10.1039/D0NP00027B>
- Montalbán-López, M., Scott, T. A., Ramesh, S., Rahman, I. R., van Heel, A. J., Viel, J. H., Bandarian, V., Dittmann, E., Genilloud, O., Goto, Y., Grande Burgos, M. J., Hill, C., Kim, S., Koehnke, J., Latham, J. A., Link, A. J., Martínez, B., Nair, S. K., Nicolet, Y., ... van der Donk, W. A. (2021b). New developments in RiPP discovery, enzymology and engineering. *Natural Product Reports*, 38(1), 130–239. <https://doi.org/10.1039/D0NP00027B>
- Montalbán-López, M., Zhou, L., Buivydas, A., van Heel, A. J., & Kuipers, O. P. (2012). Increasing the success rate of lantibiotic drug discovery by Synthetic Biology. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 7(8), 695–709. <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.693476>
- Moon, K., Xu, F., & Seyedsayamdost, M. R. (2019). Cebulantin, a cryptic lanthipeptide antibiotic uncovered using Bioactivity-Coupled HiTES. *Angewandte Chemie International Edition*, 58(18), 5973–5977. <https://doi.org/10.1002/anie.201901342>
- Münch, D., Müller, A., Schneider, T., Kohl, B., Wenzel, M., Bandow, J. E., Maffioli, S., Sosio, M., Donadio, S., Wimmer, R., & Sahl, H.-G. (2014). The lantibiotic NAI-107 binds to bactoprenol-bound cell wall precursors and impairs membrane functions. *Journal of Biological Chemistry*, 289(17), 12063–12076. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.537449>
- Noike, M., Matsui, T., Ooya, K., Sasaki, I., Ohtaki, S., Hamano, Y., Maruyama, C., Ishikawa, J., Satoh, Y., Ito, H., Morita, H., & Dairi, T. (2015). A peptide ligase and the ribosome cooperate to synthesize the peptide pheganomycin. *Nature Chemical Biology*, 11(1), 71–76. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1697>
- Oman, T. J., & van der Donk, W. A. (2009). Insights into the mode of action of the two-peptide lantibiotic Haloduracin. *ACS Chemical Biology*, 4(10), 865–874. <https://doi.org/10.1021/cb900194x>
- Ongey, E. L., & Neubauer, P. (2016). Lanthipeptides: chemical synthesis versus *in vivo* biosynthesis as tools for pharmaceutical production. *Microbial Cell Factories*, 15(1), 97. <https://doi.org/10.1186/s12934-016-0502-y>
- Ortega, M. A., & van der Donk, W. A. (2016). New insights into the biosynthetic logic of ribosomally synthesized and post-translationally modified peptide natural products. *Cell Chemical Biology*, 23(1), 31–44. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2015.11.012>
- Ortiz-López, F. J., Carretero-Molina, D., Sánchez-Hidalgo, M., Martín, J., González, I., Román-Hurtado, F., de la Cruz, M., García-Fernández, S., Reyes, F., Deisinger, J. P., Müller, A., Schneider, T., & Genilloud, O. (2020). Cacaoidin, first member of the new lanthidin RiPP family. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(31), 12654–12658. <https://doi.org/10.1002/anie.202005187>
- Ozaki, T., Minami, A., & Oikawa, H. (2023). Recent advances in the biosynthesis of ribosomally synthesized and posttranslationally modified peptides of fungal origin. *The Journal of Antibiotics*, 76(1), 3–13. <https://doi.org/10.1038/s41429-022-00576-w>
- Pei, Z.-F., Zhu, L., Sarkisian, R., van der Donk, W. A., & Nair, S. K. (2022). Class V lanthipeptide cyclase directs the biosynthesis of a stapled peptide natural product. *Journal of the American Chemical Society*, 144(38), 17549–17557. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c06808>
- Pendleton, J. N., Gorman, S. P., & Gilmore, B. F. (2013). Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert review of anti-infective therapy*, 11(3), 297–308. <https://doi.org/10.1586/eri.13.12>
- Poorinmohammad, N., Bagheban-Shemirani, R., & Hamedi, J. (2019). Genome mining for ribosomally synthesised and post-translationally modified peptides (RiPPs) reveals undiscovered bioactive potentials of *Actinobacteria*. *Antonie van Leeuwenhoek*, 112(10), 1477–1499. <https://doi.org/10.1007/s10482-019-01276-6>
- Repka, L. M., Chekan, J. R., Nair, S. K., & van der Donk, W. A. (2017). Mechanistic understanding of lanthipeptide biosynthetic

enzymes. *Chemical Reviews*, 117(8), 5457–5520.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00591>

Richard, A. S., Zhang, A., Park, S.-J., Farzan, M., Zong, M., & Choe, H. (2015). Virion-associated phosphatidylethanolamine promotes TIM1-mediated infection by Ebola, dengue, and West Nile viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(47), 14682–14687.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1508095112>

Roblero Mejía, O. (2023). Aplicación de minería de genomas para la detección de un péptido antimicrobiano y su posterior expresión heteróloga. Tesis de Maestría en Ciencias Bioquímicas. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México. Pp. 1-126.

Rodríguez Luna, S. D. (2019). Identificación y caracterización de un clúster biosintético asociado a lasso péptidos de *Streptomyces scabrissporus* NF3. Tesis de Maestría en Ciencias Bioquímicas. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México. Pp. 1-121.

Rodríguez, V. (2022). Insights into post-translational modification enzymes from RiPPs: A toolkit for applications in peptide synthesis. *Biotechnology Advances*, 56, 107908.
<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2022.107908>

Rodríguez-Peña, K., Gómez-Román, M. P., Macías-Rubalcava, M. L., Rocha-Zavaleta, L., Rodríguez-Sanoja, R., & Sánchez, S. (2022). Bioinformatic comparison of three *Embleya* species and description of steffimycins production by *Embleya* sp. NF3. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 106(8), 3173–3190. <https://doi.org/10.1007/s00253-022-11915-0>

Rubin, G. M., & Ding, Y. (2020). Recent advances in the biosynthesis of RiPPs from multicore-containing precursor peptides. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 47(9–10), 659–674.
<https://doi.org/10.1007/s10295-020-02289-1>

Russell, A. H., & Truman, A. W. (2020). Genome mining strategies for ribosomally

synthesised and post-translationally modified peptides. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 18, 1838–1851.
<https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.06.032>

Santos-Aberturas, J., Chandra, G., Frattaruolo, L., Lacret, R., Pham, T. H., Vior, N. M., Eyles, T. H., & Truman, A. W. (2019). Uncovering the unexplored diversity of thioamidated ribosomal peptides in *Actinobacteria* using the RiPPER genome mining tool. *Nucleic Acids Research*, 47(9), 4624–4637.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkz192>

Shenkarev, Z. O., Finkina, E. I., Nurmukhamedova, E. K., Balandin, S. V., Mineev, K. S., Nadezhdin, K. D., Yakimenko, Z. A., Tagaev, A. A., Temirov, Y. V., Arseniev, A. S., & Ovchinnikova, T. V. (2010). Isolation, structure elucidation, and synergistic antibacterial activity of a novel two-component lantibiotic Lichenicidin from *Bacillus licheniformis* VK21. *Biochemistry*, 49(30), 6462–6472.
<https://doi.org/10.1021/bi100871b>

Shi, J., Ma, J.-Q., Wang, Y.-C., Xu, Z.-F., Zhang, B., Jiao, R.-H., Tan, R.-X., & Ge, H.-M. (2022). Discovery of daspyromycins A and B, 2-aminovinyl-cysteine containing lanthipeptides, through a genomics-based approach. *Chinese Chemical Letters*, 33(1), 511–515.
<https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2021.06.010>

Shin, J. M., Gwak, J. W., Kamarajan, P., Fenno, J. C., Rickard, A. H., & Kapila, Y. L. (2016). Biomedical applications of nisin. *Journal of Applied Microbiology*, 120(6), 1449–1465.
<https://doi.org/10.1111/jam.13033>

Singh, M., Chaudhary, S., & Sareen, D. (2020). Roseocin, a novel two-component lantibiotic from an actinomycete. *Molecular Microbiology*, 113(2), 326–337.
<https://doi.org/10.1111/mmi.14419>

Singh, S. S., Sharma, D., Singh, C., Kumar, S., Singh, P., Sharma, A., Das, D. K., Pinnaka, A. K., Thakur, K. G., Ringe, R. P., & Korpole, S. (2023). Brevicillin, a novel lanthipeptide from the genus *Brevibacillus* with antimicrobial, antifungal, and antiviral activity. *Journal of Applied Microbiology*, 134(3).

<https://doi.org/10.1093/jambio/lxad054>

Skinnider, M. A., Johnston, C. W., Gunabalasingam, M., Merwin, N. J., Kieliszek, A. M., MacLellan, R. J., Li, H., Ranieri, M. R. M., Webster, A. L. H., Cao, M. P. T., Pfeifle, A., Spencer, N., To, Q. H., Wallace, D. P., Dejong, C. A., & Magarvey, N. A. (2020). Comprehensive prediction of secondary metabolite structure and biological activity from microbial genome sequences. *Nature Communications*, 11(1), 6058. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19986-1>

Tietz, J. I., Schwalen, C. J., Patel, P. S., Maxson, T., Blair, P. M., Tai, H.-C., Zakai, U. I., & Mitchell, D. A. (2017). A new genome-mining tool redefines the lasso peptide biosynthetic landscape. *Nature Chemical Biology*, 13(5), 470–478. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2319>

van der Donk, W. A., & Nair, S. K. (2014). Structure and mechanism of lanthipeptide biosynthetic enzymes. *Current Opinion in Structural Biology*, 29, 58–66. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2014.09.006>

van Heel, A. J., de Jong, A., Song, C., Viel, J. H., Kok, J., & Kuipers, O. P. (2018). BAGEL4: a user-friendly web server to thoroughly mine RiPPs and bacteriocins. *Nucleic Acids Research*, 46(W1), W278–W281. <https://doi.org/10.1093/nar/gky383>

Vázquez Hernández, M. (2017). Minería genómica de una cepa de *Streptomyces* sp. aislada del cuachalalate: alternativa para la búsqueda de nuevos compuestos con actividad farmacéutica. Tesis de Maestría en Ciencias Bioquímicas. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México. Pp. 1-108.

Vikeli, E., Widdick, D. A., Batey, S. F. D., Heine, D., Holmes, N. A., Bibb, M. J., Martins, D. J., Pierce, N. E., Hutchings, M. I., & Wilkinson, B. (2020). *In Situ* activation and

heterologous production of a cryptic lantibiotic from an african plant ant-derived *Saccharopolyspora* species. *Applied and Environmental Microbiology*, 86(3). <https://doi.org/10.1128/AEM.01876-19>

Wu, C., & van der Donk, W. A. (2021). Engineering of new-to-nature ribosomally synthesized and post-translationally modified peptide natural products. *Current Opinion in Biotechnology*, 69, 221–231. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.12.022>

Xu, M., Zhang, F., Cheng, Z., Bashiri, G., Wang, J., Hong, J., Wang, Y., Xu, L., Chen, X., Huang, S., Lin, S., Deng, Z., & Tao, M. (2020). Functional genome mining reveals a class V lanthipeptide containing a D-amino acid introduced by an F₄₂₀H₂-dependent reductase. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(41), 18029–18035. <https://doi.org/10.1002/anie.202008035>

Zhang, Q., Doroghazi, J. R., Zhao, X., Walker, M. C., & van der Donk, W. A. (2015). Expanded natural product diversity revealed by analysis of lanthipeptide-like gene clusters in *Actinobacteria*. *Applied and Environmental Microbiology*, 81(13), 4339–4350. <https://doi.org/10.1128/AEM.00635-15>

Zhao, M. (2011). Lantibiotics as probes for phosphatidylethanolamine. *Amino Acids*, 41(5), 1071–1079. <https://doi.org/10.1007/s00726-009-0386-9>

Zhao, X., & van der Donk, W. A. (2016). Structural characterization and bioactivity analysis of the two-component lantibiotic Flv system from a ruminant bacterium. *Cell Chemical Biology*, 23(2), 246–256. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2015.11.01>

Ziemert, N., Alanjary, M., & Weber, T. (2016). The evolution of genome mining in microbes – a review. *Natural Product Reports*, 33(8), 988–1005. <https://doi.org/10.1039/C6NP00025H>