

Título: DESARROLLO DE NUEVOS ANTIMICROBIANOS INHIBIDORES DE LOS ENZIMAS SIQUIMATO QUINASA Y DESHIDROQUINASA TIPO II IMPLICADOS EN LA BIOSÍNTESIS DE LOS AMINOÁCIDOS ESENCIALES

Nombre: Blanco Rodríguez, Beatriz

Universidad: Universidad de Santiago de Compostela

Departamento: Química orgánica

Fecha de lectura: 29/11/2013

Programa de doctorado: Ciencia y Tecnología Química

Dirección:

> **Director:** CONCEPCIÓN GONZÁLEZ BELLO

Tribunal:

> **presidente:** CARLOS SÁA RODRIGUEZ

> **secretario:** FERNANDO JOSÉ LÓPEZ GARCIA

> **vocal:** PEDRO MERINO FILELLA

> **vocal:** BEATRIZ DE PASCUAL-TERESA FERNÁNDEZ

> **vocal:** Luis Alberto Sarandeses Da Costa

Descriptor:

> HIDROCARBUROS AROMATICOS

> QUIMICA DE IONES CARBONIO

> COMPUESTOS HETEROCICLICOS

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

Localización: BIBLIOTECA XERAL DA USC

Resumen: En la ruta del ácido siquímico se biosintetiza el ácido corísmico, precursor de los aminoácidos aromáticos y de otros compuestos aromáticos importantes como el ácido fólico, las ubiquinonas y ciertas vitaminas.¹ Esta ruta está presente en las bacterias, los hongos, las plantas y en algunos parásitos del género apicomplexa pero lo más importante, no está presente en los animales lo que la convierte en un atractivo objetivo para el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos.² En nuestro grupo de investigación se ha venido estudiando en los últimos años el diseño, síntesis y evaluación biológica de inhibidores de enzimas presentes en dicha ruta que además son esenciales en ciertos microorganismos, en especial en bacterias patógenas de interés terapéutico, Mycobacterium tuberculosis, la bacteria que causa la tuberculosis y Helicobacter pylori, el agente causante de la úlcera gástrica y duodenal y clasificada además como agente carcinógeno de tipo I.

En esta tesis doctoral se plantea como objetivo general, el desarrollo de nuevos antibióticos cuyo modo de acción se basa en la inhibición selectiva y eficaz del tercer y quinto enzima de la ruta del ácido siquímico

esenciales en las bacterias patógenas *Mycobacterium tuberculosis* y *Helicobacter pylori*.

Se llevó a cabo la síntesis de compuestos capaces de bloquear la acción de residuos esenciales en la catálisis enzimática, así como análogos del sustrato natural. Además se evaluó la actividad biológica de los mismos frente a los enzimas aislados y se abordó una estrategia profármaco para su internalización en la bacteria y una óptima actividad *in vitro*. Con aquellos compuestos más activos, se abordó además un estudio estructural de los complejos enzima-inhibidor, encaminados a conocer en más detalle su interacción con los enzimas objeto de estudio, información muy valiosa para la optimización de la actividad biológica.³

- 1 a) Abell, C. Enzymology and molecular biology of the shikimate pathway. En: *Comprehensive Natural Products Chemistry*. Sankawa, U., Ed. Elsevier Science Ltd.: Oxford, 1998, pág. 573-607. b) Haslam, E. *The shikimate pathway: Metabolism and Metabolites* Wiley, New York, 1974. c) Herrmann, K; Weaver, L. *Annu Rev. Plant. Physiol. Plant. Mol. Biol.* 1999, 50, 473-755. d) Gibson, F.; Pittard, J. J. *Bacteriol. Rev.* 1968, 32, 465-492. e) Braus, G. H. *Microbiol. Rev.* 1991, 55, 349-370.
- 2 a) Parish, T.; Stoker, N. G. *Microbiology* 2002, 148, 3069-3077. b) Bentley, R. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 1990, 25, 307-384. c) Salama, N. R.; Shepherd, B.; Falkow, S. J. *Bacteriol.* 2004, 186, 7926-7935. d) Sassetti, C. M.; Boyd, D. H.; Rubin, E. J. *Mol. Microb.* 2003, 48, 77-84. e) de Berardinis, V.; Vallenet, D.; Castelli, V.; Besnard, M.; Pinet, A.; Cruaud, C.; Samair, S.; Lechaplais, C.; Gyapay, G.; Richez, C.; Durot, M.; Kreimeyer, A.; Le Fèvre, F.; Schächter, V.; Pezo, V.; Döring, V.; Scarpelli, C.; Médigue, C.; Cohen, G. N.; Marlière, P.; Salanoubat, M.; Weissenbach, J. *Mol. Syst. Biol.* 2008, 4, 1-15. f) Mduli, K.; Spigelman, M. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006, 6, 459-467.
- 3 a) Blanco, B.; Sedes, A.; Sánchez-Sixto, C.; Castedo, L.; González-Bello, C. *Drugs of the future*, 2010, 35, 190. b) González Bello, C.; Sánchez Sixto, C.; Sedes Díaz, A. y Blanco Rodríguez, B. *¿Ester Derivatives as Competitive Inhibitors of Type II Dehydroquinase Enzyme?*. EP09382098 (18 de Junio de 2009); PCT/EP2010/058558 (17 de Junio de 2010). c) Blanco, B.; Sedes, A.; Peón, A.; Lamb, H.; Hawkins, A. R.; Castedo, L.; González-Bello, C. *Org. Biomol. Chem.* 2012, 10, 3662-3676. d) Blanco, B.; Prado, V., Lence, E.; Otero, J. M.; Garcia-Doval, C.; van Raaij, M. J.; Llamas-Saiz, A. L.; Lamb, H.; Hawkins, A. R.; González-Bello, C., *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 12366-12376.