



KLEBSAZOLICIN: NUEVA DIANA FRENTE A SUPERBACTERIA RESISTENTE

Martínez Martínez, Néstor

Trabajo de Fin de Grado. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Klebsiella pneumoniae

EPIDEMIOLOGÍA

INFECCIONES

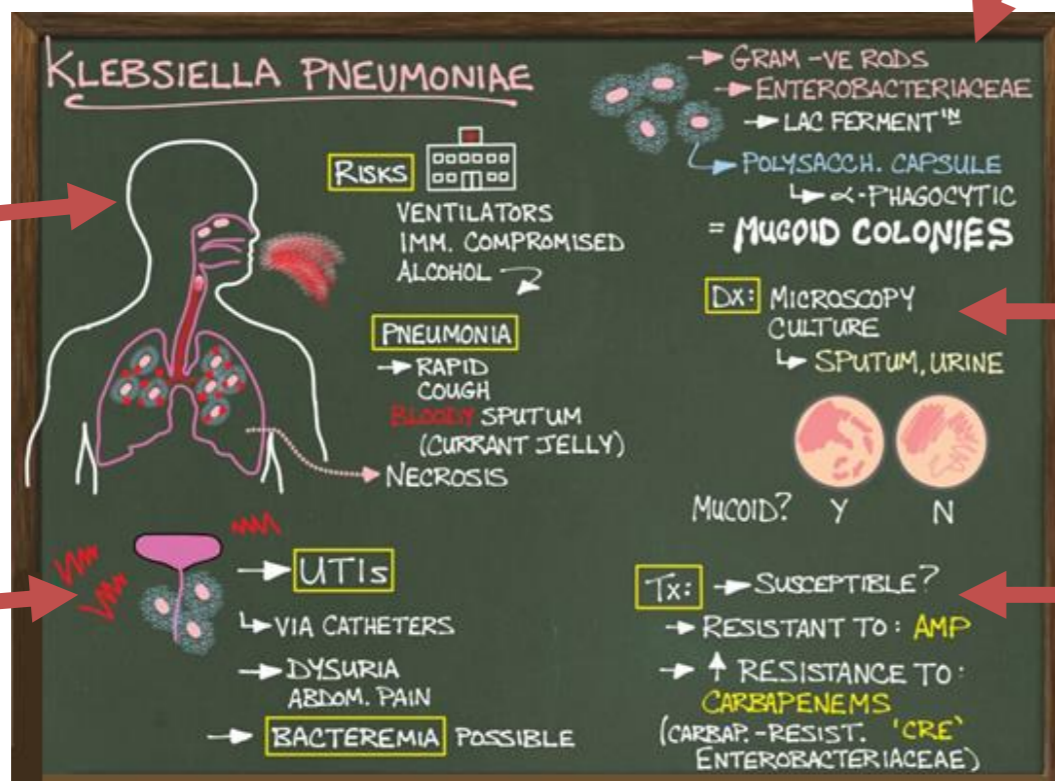


Figura 1. Infografía *Klebsiella pneumoniae*. Fuente: Microtosis

CARACTERÍSTICAS

PRUEBAS

RESISTENCIAS

OBJETIVOS

APORTAR INFORMACIÓN Y CONCIENCIA SOBRE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

PROFUNDIZAR EN LA BIOSÍNTESIS DE KLEBSAZOLICIN

DESCRIBIR EL COMPORTAMIENTO DE KLEBSAZOLICIN

PROPUESTA BIOCATALÍTICA EN LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS AZÓLICOS

MATERIALES Y MÉTODOS

Búsqueda en diversas bases de datos

SciFinder

PubMed

Scopus

R⁶

Consulta de libros electrónicos, patentes registradas, tesis doctorales y publicaciones en revistas científicas

Klebsazolicin

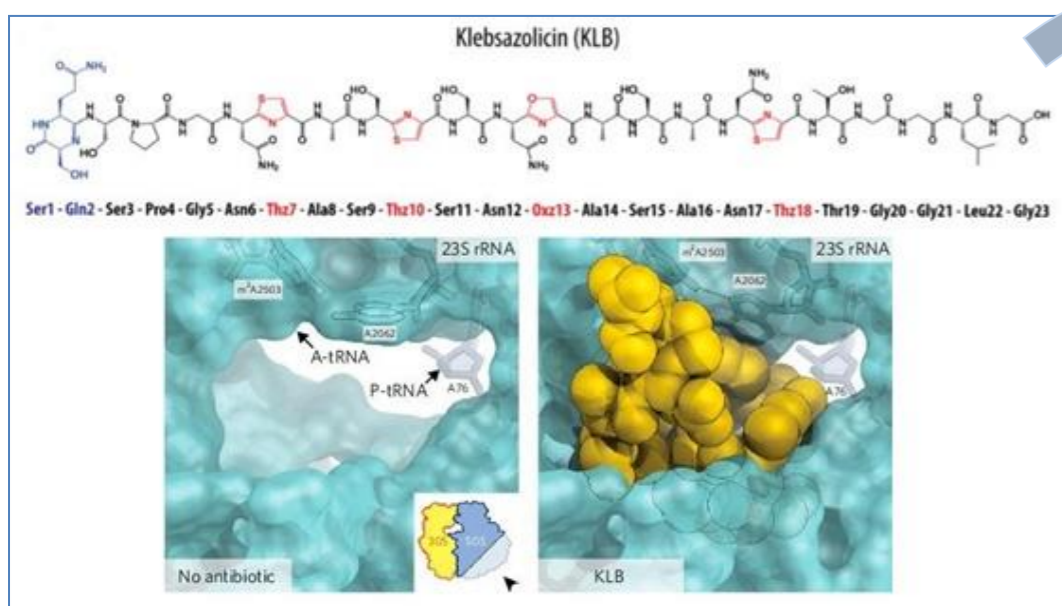


Figura 2. Oclusión por antibióticos del túnel de salida del péptido naciente. Fuente: Nature

Antibiótico de *Klebsiella pneumoniae* que inhibe el crecimiento de células sensibles al actuar sobre la maquinaria ribosomal, obstruyendo el túnel de salida del péptido superponiéndose con los sitios de unión de macrólidos.

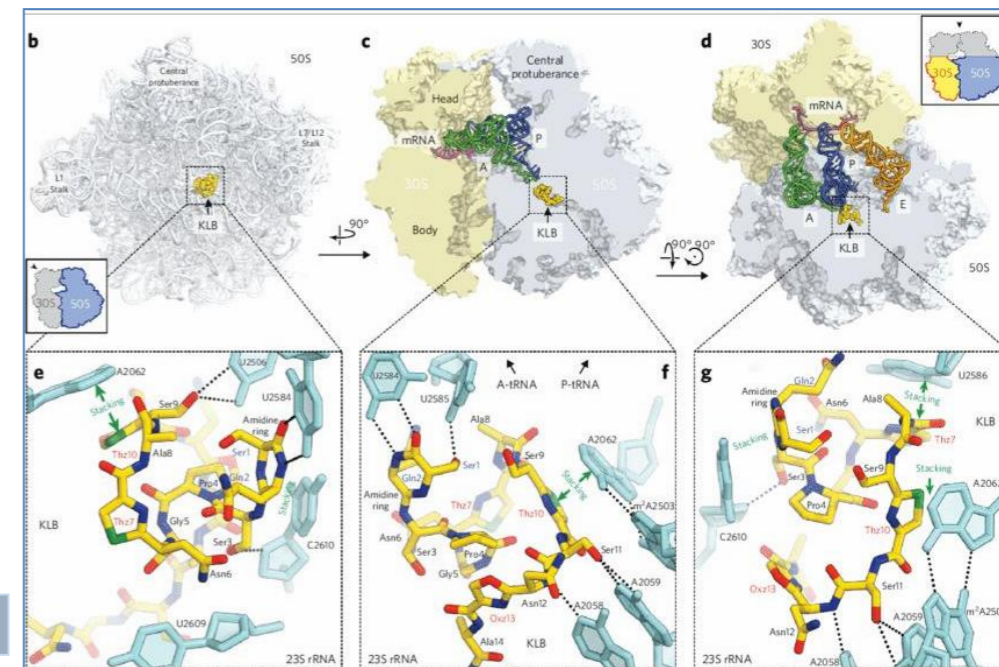


Figura 3. Interacciones del complejo KLB con ribosoma 70S y P-ARNt y A-ARNt. Fuente:

Los tres azoles y el anillo de amidina N-terminal son, ya que median las interacciones con el ARN 23S. KLB forma contactos de Van der Waals, enlaces de H de la Ser1 y Ser9 en KLB con U2585 y U2506.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Biosíntesis de un RiPP

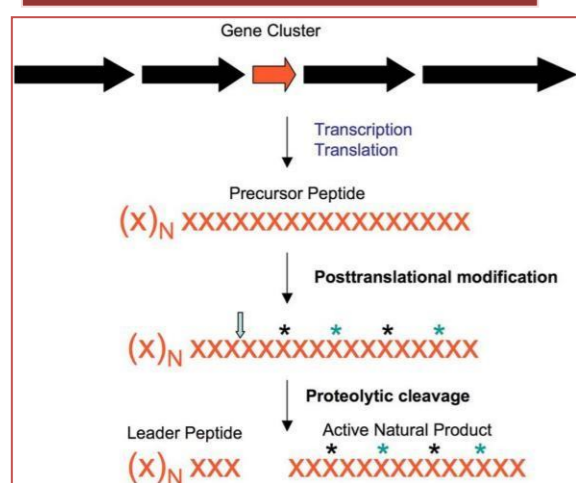


Figura 4. Ruta de biosíntesis de un RiPP. Fuente: PubMed

Deshidratación de Serina y Treonina

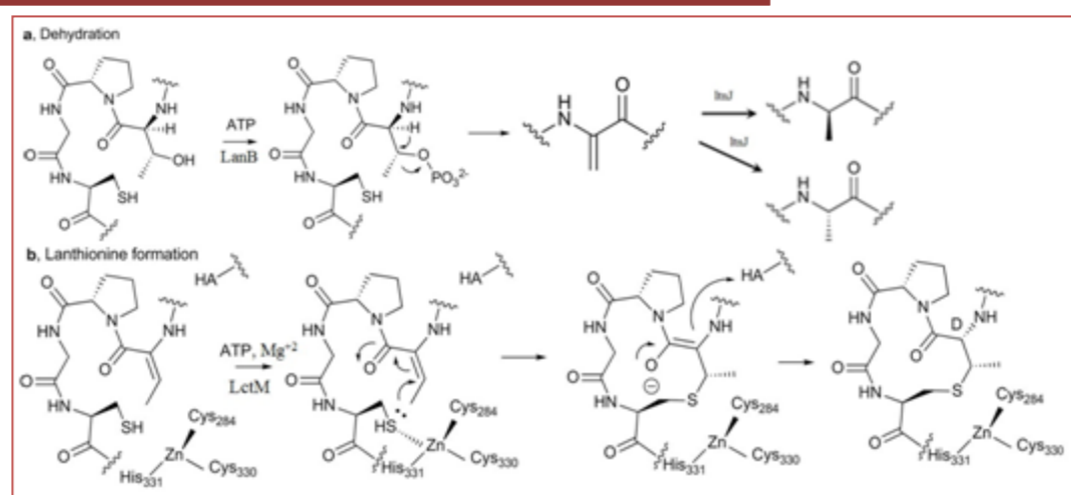


Figura 5. Deshidratación y formación de lantionina. Fuente: PubMed

Formación amidina

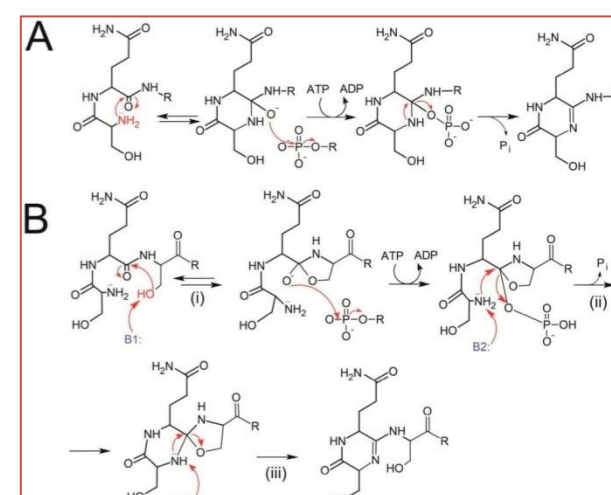


Figura 7. (A) Mecanismo con un ataque nucleofílico del grupo amino N-terminal. (B) Mecanismo dependiente de YcaO de la cadena lateral de Ser3 (i) antes del ataque del grupo amino N-terminal (ii) y la posterior reorganización (iii). Fuente: JACS

En las bacterias, el gen que genera un péptido precursor se agrupa con sus enzimas modificadoras. En este caso, el péptido precursor es KlpA que se traduce, el complejo de maduración KlpBCD lo modifica y la proteasa TldD/E genera el producto activo.

La deshidratación proporciona reactividad al sulfhidrilo o amina, y tienden a reaccionar intramolecularmente para formar lantionina o lisinoalanina o a la epimerización para proporcionar mayor estabilidad frente a la proteólisis.

Perspectiva futura para Biocatálisis

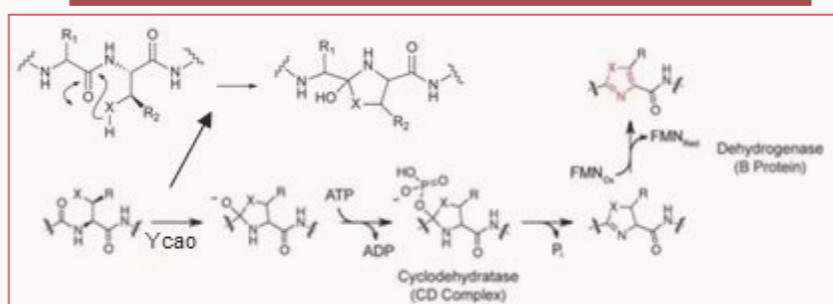


Figura 8. Pérdida de quiralidad por enzima YcaO. Fuente: Nature

En el caso de poder aislar las enzimas YcaO, éstas se podrían utilizar para la síntesis de derivados azólicos con pérdida de sus estereocentros.

Proteólisis

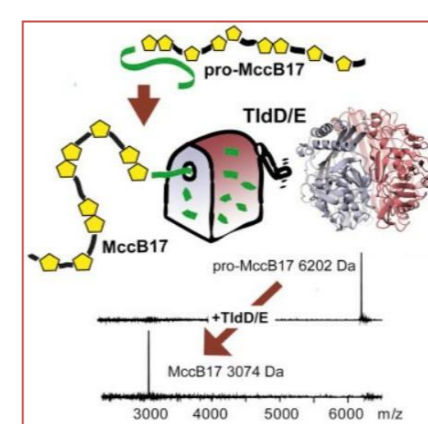
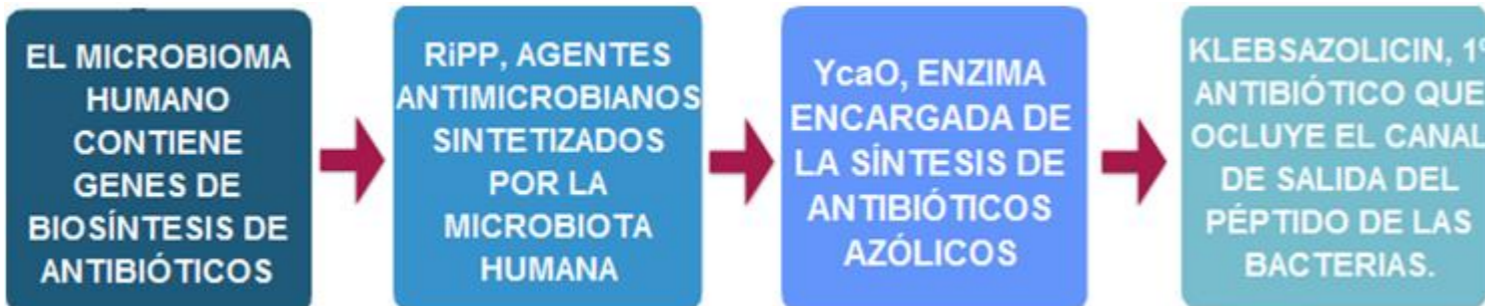


Figura 6. Gráfico del mecanismo de la proteólisis de TldD/E. Fuente: PubMed

El péptido modificado de 6202 Da es atacado por la proteasa TldD/E para dar el péptido activo de 3074 Da.

CONCLUSIONES



MEMORIA



BIBLIOGRAFÍA

