



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**“Identificación de nuevos poliquétidos
anti-biopelículas de la clase de compuestos de
piranonaftoquinonas”**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Paola Marina SAN MARTÍN GALINDO

ASESOR

César Máximo FUERTES RUITÓN

Terhi OJA (Co-asesor)

Adyary FALLARERO (Co-asesor)

Lima, Perú

2016

RESUMEN

Una gran proporción de las infecciones bacterianas nosocomiales involucran a las biopelículas y éstas cada vez van tornándose más resistentes ante la terapia antibiótica convencional, por lo que el descubrimiento de nuevos metabolitos con propiedades anti-biopelículas es altamente requerido, en donde los productos intermedios y derivados de una ruta biosintética pueden ser fuentes de actividades biológicas tanto como los compuestos que son el producto final de dicha ruta. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar e identificar nuevos poliquétidos de la clase de compuestos de piranonaftoquinonas (PNQs), de las especies de *Streptomyces*, con potencial contra biopelículas de *Staphylococcus aureus*. Se determinó el potencial antimicrobiano de los compuestos contra las células planctónicas y biopelículas a través de la tinción de viabilidad con base de tinte redox. La eficacia anti-biopelícula fue confirmada por el recuento de viabilidad (Logaritmo de reducción). La alnumicina D resultó ser el más potente poliquétido de PNQ anti-biopelícula dentro del grupo de las alnumicinas. Es importante resaltar que la alnumicina D es un compuesto derivado de la ruta biosintética de las PNQs y que el producto final, alnumicina A, no mostró actividad significativa anti-biopelícula; así también, se observó que la presencia de la poco frecuente unidad C-ribosil en la forma de piranosa es esencial para presentar elevado potencial en el grupo de las alnumicinas. Por otro lado, la medermicina, compuesto glicosilado con una unidad de aminoazúcar cargada y derivada de glucosa, no presentó elevada actividad anti-biopelícula en comparación con su unidad de aglicona kalafungina. La granaticina B exhibió similar potencial anti-biopelícula que la alnumicina D y además ambas comparten características estructurales como el de no poseer carga, ser glicosilados y mostrar similar patrón de oxigenación. En consecuencia, estos hallazgos resaltan la ruta biosintética de los antibióticos como potencial fuente de efectivos compuestos anti-biopelículas.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, biopelículas, piranonaftoquinonas, compuestos anti-biopelículas, *Streptomyces*.

SUMMARY

Most of the nosocomial bacterial infections are involved with biofilms and they are becoming even more resistant to conventional antibiotic therapy, so the discovery of novel metabolites with anti-biofilm properties is highly required, where intermediate and shunt compounds from a biosynthetic pathway can be sources of biological activities as well as an end product from that pathway. The thesis main aim is to evaluate and identify novel anti-biofilm polyketides from the pyranonaphthoquinone (PNQ) compound class of *Streptomyces* species with potential activity against *Staphylococcus aureus* biofilms. The antimicrobial activity of the selected compounds was determined against planktonic cells and biofilms by redox dye-based viability staining, and the anti-biofilm efficacy was confirmed by viable counting (Log R). The alnumycin D was the most potent antibiofilm PNQ polyketides among alnumycins. Importantly, this one is a shunt compound from the PNQ biosynthetic pathway and the end product, alnumycin A, did not show significant antibiofilm activity; in addition, it was analyzed that the presence of the rare C-ribosyl unit in pyranose form is essential to possess high potential in alnumycin group. Furthermore, medermycin, which is a glycosylated compound with amino sugar charged unit and derived from glucose, did not display high antibiofilm activity in comparison with its aglycone kalafungin. Granaticin B exhibited similar antibiofilm potential that alnumycin D and both share certain structural characteristics such as they are not charge, are glycosylated and show similar oxygenation pattern. Overall, these findings highlight the biosynthetic pathway of antibiotics as a potential source of effective antibiofilm compounds

Keywords: *Staphylococcus aureus*, biofilms, pyranonaphthoquinone, antibiofilm compounds, *Streptomyces*.