



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



**ANÁLISIS MEDIANTE QUÍMICA COMPUTACIONAL EN SILICO DE
ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS FRENTE A BETALACTAMASAS
GENERADAS POR MICROORGANISMOS DE INTERÉS CLÍNICO.**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA

GUADALUPE ISABEL ZAVALA DE MATA

DIRECTORA DE TESIS:

C DRA. MARIA ELENA TEJEDA ROSALES

ASESORES:

CD. ESP. ALCAUTER ZAVALA ANDRES

MTRO. MIRANDA LLANAS IVAN ANTONIO

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatorias

Dedico este trabajo a mis padres, Gloria De Mata y Héctor Salomón Zavaleta, porque gracias a ellos pude lograr uno de mis más grandes sueños de toda mi vida y estuvieron a cada paso conmigo igual que mis hermanos, fue un gran esfuerzo por parte de todos en que se terminara la universidad y empezar otro ciclo en donde voy a estar superándome , preparándome para ser mejor cada día.

A cada uno de mis maestros y doctores que estuvieron apoyándome a lo largo de la carrera preparándome, créanme que de todos y de cada uno me llevo una enseñanza muy grande, de mis asesores, a la doctora María Elena Tejeda por creer en mí y por ayudarme a cada paso de la investigación, al doctor Juan Francisco Sánchez Ruiz, gracias por el apoyo y por sus consejos, aprendí mucho de él, en el transcurso de la tesis.

A mis abuelitas, Gloria García y en paz descanse Isabel Buendía que fueron un gran ejemplo y a mis amigas Gloria Duran, Edna Álvarez y Jesica Rojas por estar apoyándome.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
CARRERA DE CIRUJANO DENTISTA
FORMATO F-4



VOTO DE APROBACIÓN

DR. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD
DIRECTOR DE LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
Presente

Distinguido señor director:

Con respecto al trabajo denominado:

Análisis Mediante Química computacional en silico de Antibióticos Betalactámicos frente a Betalactamasas generadas por microorganismos de interés clínico

realizado por el (la) alumno **ZVALETA DE MATA GUADALUPE ISABEL** como prueba escrita en la modalidad de: **TESIS**, para sustentar su examen profesional, me permito comunicarle que después de haberlo revisado, he decidido otorgar mi **VOTO DE APROBACIÓN**, en vista de que reúne los requisitos establecidos por la Legislación Universitaria.

Del mismo modo, me doy por enterado de haber sido incluido en el Jurado del Examen Profesional que sustentará el mencionado alumno.

Aprovecho la ocasión para reiterarle a usted las seguridades de mi más alta y distinguida consideración académica.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
CDMX, a 6 de Junio de 2022

DR. ALCAUTER ZAVALA ANDRES



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
CARRERA DE CIRUJANO DENTISTA
FORMATO F-4



VOTO DE APROBACIÓN

DR. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD
DIRECTOR DE LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
Presente

Distinguido señor director:

Con respecto al trabajo denominado:

Análisis Mediante Química computacional en silico de Antibióticos Betalactámicos frente a Betalactamasas generadas por microorganismos de interés clínico

realizado por el (la) alumno **ZVALETA DE MATA GUADALUPE ISABEL** como prueba escrita en la modalidad de: **TESIS**, para sustentar su examen profesional, me permito comunicarle que después de haberlo revisado, he decidido otorgar mi **VOTO DE APROBACIÓN**, en vista de que reúne los requisitos establecidos por la Legislación Universitaria.

Del mismo modo, me doy por enterado de haber sido incluido en el Jurado del Examen Profesional que sustentará el mencionado alumno.

Aprovecho la ocasión para reiterarle a usted las seguridades de mi más alta y distinguida consideración académica.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
CDMX, a 6 de Junio de 2022

DRA. TEJEDA ROSALES MARIA ELENA

Vocal



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
CARRERA DE CIRUJANO DENTISTA
FORMATO F-4



VOTO DE APROBACIÓN

DR. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD
DIRECTOR DE LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
Presente

Distinguido señor director:

Con respecto al trabajo denominado:

Análisis Mediante Química computacional en silico de Antibióticos Betalactámicos frente a Betalactamasas generadas por microorganismos de interés clínico

realizado por el (la) alumno **ZVALETA DE MATA GUADALUPE ISABEL** como prueba escrita en la modalidad de: **TESIS**, para sustentar su examen profesional, me permito comunicarle que después de haberlo revisado, he decidido otorgar mi **VOTO DE APROBACIÓN**, en vista de que reúne los requisitos establecidos por la Legislación Universitaria.

Del mismo modo, me doy por enterado de haber sido incluido en el Jurado del Examen Profesional que sustentará el mencionado alumno.

Aprovecho la ocasión para reiterarle a usted las seguridades de mi más alta y distinguida consideración académica.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
CDMX, a 6 de Junio de 2022

MTRA. HERNANDEZ MARTINEZ ADRIANA

Presidente



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
CARRERA DE CIRUJANO DENTISTA
FORMATO F-4



VOTO DE APROBACIÓN

DR. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD
DIRECTOR DE LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
Presente

Distinguido señor director:

Con respecto al trabajo denominado:

Análisis Mediante Química computacional en silico de Antibióticos Betalactámicos frente a Betalactamasas generadas por microorganismos de interés clínico

realizado por el (la) alumno **ZVALETA DE MATA GUADALUPE ISABEL** como prueba escrita en la modalidad de: **TESIS**, para sustentar su examen profesional, me permito comunicarle que después de haberlo revisado, he decidido otorgar mi **VOTO DE APROBACIÓN**, en vista de que reúne los requisitos establecidos por la Legislación Universitaria.

Del mismo modo, me doy por enterado de haber sido incluido en el Jurado del Examen Profesional que sustentará el mencionado alumno.

Aprovecho la ocasión para reiterarle a usted las seguridades de mi más alta y distinguida consideración académica.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
CDMX, a 6 de Junio de 2022

MTRO. ARELLANO GARCIA DIEGO ULISES

Suplente



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
CARRERA DE CIRUJANO DENTISTA
FORMATO F-4



VOTO DE APROBACIÓN

DR. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD
DIRECTOR DE LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
Presente

Distinguido señor director:

Con respecto al trabajo denominado:

Análisis Mediante Química computacional en silico de Antibióticos Betalactámicos frente a Betalactamasas generadas por microorganismos de interés clínico

realizado por el (la) alumno ZVALETA DE MATA GUADALUPE ISABEL como prueba escrita en la modalidad de: TESIS, para sustentar su examen profesional, me permito comunicarle que después de haberlo revisado, he decidido otorgar mi **VOTO DE APROBACIÓN**, en vista de que reúne los requisitos establecidos por la Legislación Universitaria.

Del mismo modo, me doy por enterado de haber sido incluido en el Jurado del Examen Profesional que sustentará el mencionado alumno.

Aprovecho la ocasión para reiterarle a usted las seguridades de mi más alta y distinguida consideración académica.

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
CDMX, a 6 de Junio de 2022

DR. MIRANDA LLANAS IVAN ANTONIO

Suplente

ÍNDICE

CAPITULO 1, INTRODUCCION.

1- Introducción.	
1.1- El microbioma humano.	12
1.2- Antibióticos betalactámicos y penicilinasas.	14
1.3- Los betalactámicos.	18
1.4- Bioinformática.	19
1.4.1- Antecedentes históricos.	21
1.4.2- Base de datos.	21
1.4.3 - PDB.	22
1.4.4 - Pubchem.	23
1.4.5 - Open babel.	24
1.4.6 - Argus lab.	27
1.5- Proteínas.	29
1.5.1- Estructura primaria.	32
1.5.2- Estructura secundaria.	32
1.5.3- Estructura terciaria.	36
1.5.4 - Funciones de las proteínas.	38
1.6- Betalactamasas.	38
1.7 - Cefalosporinasas.	41
1.8- Penilinasas	42
1.9- Enzimas de amplio espectro.	45
1.10- Enzimas de espectro extendido.	45
1.11- Enzimas de amplio espectro resistente a inhibidores.	45

CAPITULO 2. MARCO METODOLOGICO

2.1- Justificación.	49
2.2- Objetivos.	50
2.2.1- Objetivo general.	50
2.2.3- Objetivos particulares	50
2.3- Material y método.	51
2.3.1 - Tipo de estudio.	51
2.3.2- Método de trabajo.	51
2.4- Palabras claves.	52
2.5- Desarrollo.	53
2.5.1- Moléculas seleccionadas.	53

CAPITULO 3, RESULTADOS.

3.1- Resultados.	72
------------------	----

CAPITULO 4, ANALISIS DE RESULTADOS.

4.1- análisis de resultados.	80
------------------------------	----

CAPITULO 5, CONCLUSIONES.

5.1- conclusiones.	85
--------------------	----

CAPITULO 6, REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

6.1- Referencias bibliográficas.	88
----------------------------------	----

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.1- MICROBIOMA HUMANO

Desde el principio, en la tierra hace millones de años, desde sus inicios existían bacterias procariotas, que subsistían entre ellas formando sus propios enlaces, hasta que llegó las bacterias eucariotas con un sistema metabólico diferente con el ingreso del oxígeno y Co_2 , gracias a las mitocondrias dentro de ellas. Todas las bacterias tienen sus medios de adaptación, y es sorprendente que muchas de ellas resistan desde el ambiente más frío, hasta el ambiente con temperaturas más altas y presiones extremas. En nuestro organismo se encontró que estamos constituido en la mayoría por bacterias y que la ausencia de estas o desequilibrio no es favorable. Las bacterias son las únicas capaces de sintetizar las enzimas necesarias para la síntesis alguna vitaminas indispensables para nosotros, como es la B12. (Benítez Bribiesca, 2012)

El cuerpo humano tiene diferentes microbiomas, como en aparato digestivo, en el aparato reproductor, en la piel, en cavidad bucal, que son unos microorganismos que nos ayuda a proteger nuestro cuerpo de agentes patógenos y que su cambio puede llegar a afectar al organismo. El microbioma hace referencia no sólo a los microorganismos, sino también a sus genes y cómo estos pueden beneficiar y afectar al organismo humano y la microbiota consiste en una serie de microorganismos que viven en simbiosis y que si estos se modifican igual pueden resultar grave para el organismo. El microbioma se adquiere de madre a hijo, desde el embarazo, el nacimiento y en el desarrollo de la persona, hay factores que lo modifican, como la alimentación, la edad y la ingesta de antibióticos. (López Valencia, 2017)

Las superficies cutáneas así como la cavidad bucal y el tracto gastrointestinal son colonizadas rápidamente por numerosas especies de microorganismos que se adquieren a través de la alimentación. Hay microorganismos como *Escherichia coli.*, que es normal en el organismo humano y que su desarrollo es mayor en personas de países bajos que los de gran desarrollo económico, otro microorganismo que colonizan el intestino de estos bebés suele ser *_aureus sp* y otros microorganismos asociados a la piel. (López Valencia , 2017)

Antes se creía que el cuerpo humano era capaz de hacer sus procesos fisiológicos por sí mismo, de sintetizar enzimas y aprovechar los nutrientes de los alimentos, pero ahora sabemos que el organismo humano tiene una complejidad de microorganismos y que ayudan a su buen funcionamiento, el cuerpo humano tiene gran cantidad de bacterias en el intestino y en cavidad bucal, que ayudan al sistema digestivo, sistema inmune, y a la homeostasis en el ser humano. (Benítez Bribiesca, 2012) En la cavidad bucal es la entrada de microorganismos, que pueden afectar el sistema gastrointestinal y respiratorio. Varios factores como el oxígeno, los nutrientes, la temperatura, la exposición de factores inmunológicos y características anatómicas, va a influenciar en el tipo de microorganismos, los más prevalentes es el *Streptococcus*, que se encuentra en tejidos blandos, como en lengua y en la saliva. (Serrano-Coll & Sanchez Jimenez , 2015)

Otros microorganismo como *Actinomyces* se encuentran en superficies supra e infragingival de los órganos dentarios y en las fisuras de la lengua. Otras bacterias como *Veillonella parvula* y *Neisseria* se encuentran en cualquier superficie, también hay colonizaciones intracelulares en células epiteliales en la cavidad oral por colonizaciones bacterianas como *Aggregati-bacter*, *actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Tannerella forsythia*. (Serrano-Coll & Sanchez Jimenez , 2015)

Cuando uno nace las primeras bacterias que tenemos es por medio de la madre en el tracto urogenital y las bacterias del medio exterior, las bacterias aerobias son las que están de mayor proporción que las anaerobias ya que no hay anaerobiosis, esto cambia cuando aparece los primeros dientes ya que se produce un cambio en el equilibrio de la microbiota hacia los anaerobios están adaptados al crecimiento sobre la superficie de los dientes y sobre el surco gingival. La colonización bacteriana de los dientes se da gracias a las condiciones en las que está el organismo, como temperatura, Ph, humedad y el tipo de alimentación. Como ya están las bacterias, se van fijando a las superficies de los órganos dentarios y forman una fina capa de biopelícula sobre ellos, con la superficie limpia las glicoproteínas ácidas de la saliva la componen y ayudan a las bacterias a formarse. Cuando hay una gran composición y acumulación de las bacterias unidas a esta placa glicoproteica que en la mayoría son streptococos, (*Streptococcus sanguis*, *S. sobrinus*, *S. mutans* y *S. mitis*) se forma lo que es la placa dental, y si esta sigue formándose pueden adherirse bacterias anaerobias. (López Valencia, 2017)

Al pasar el tiempo estas bacterias se han vuelto un desafío para los investigadores por su compleja identificación y estudio de ellos, al igual que en la cavidad bucal sabemos que tenemos bacterias anaerobias y que viven en el huésped con simbiosis y una relación basada en un beneficio mutuo.

1.2- ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS Y PENICILINAS.

Las bacterias a lo largo de la historia han representado un problema para las enfermedades infecciosas para los seres vivos, sus debilidades han sido aprovechadas para la supervivencia del otro, se producían muchas muertes por culpa de esas infecciones, los humanos han tratado de buscar alternativas para combatir estos microorganismos, en la historia, los mayas usaban un precolombino del hongo, cuxum, de las penicilinas de sales de sodio y potasio para disminuir las infecciones. (Aguilar Aguilar, 2015)

Fue en el años de 1928, cuando Alexander Fleming notó que un hongo que contaminaba uno de sus cultivos evitaba el crecimiento de bacterias, (Hauser, 2019) este fue por casualidad ya que estaba experimentando con unas 50 placas inoculadas para que creciera una bacteria patógena, pero se dio cuenta en una de estas placas de un lado creció normal y del otro, cerca de la sustancia, no había crecido, estas bacterias eran estafilococos, y en vez de tirar ese cultivo, a Fleming le dio curiosidad por saber qué es lo que había pasado y porque en la placa alrededor de los halos, no habían crecido, se dio cuenta que esa sustancia funcionaba como bactericida, el hongo era del género *Penicillium* así que él lo nombró “penicilina”. (Burgos Martíne, Gimeno Valiente, & Martínez Pérez, 2009)

Aunque este fue un gran descubrimiento, todavía tardo unos 15 años en que la utilizaran como medio terapéutico ya que para esto era un procedimiento muy complicado, entonces fue envidiado a la universidad de Oxford en Gran Bretaña, a investigadores como Howard Florey, Norman Heatley y Ernst Chain, del departamento del patología de Dunn School donde ellos se encargaron de hacer todo el proceso, de gran Bretaña a estados unidos, para 1941 obtuvieron los primeros resultados satisfactorios en pacientes humanos, se logró obtener dos unidades de penicilina por cada mililitro del filtrado que conseguían al cultivar, en la superficie de un medio líquido, el hongo *Penicillium notatum*, fue una gran ayuda para la segunda guerra mundial, ya que se trataban los pacientes heridos de gravedad en Normandía en 1944, ya con los beneficios de la penicilina. (Burgos Martíne, Gimeno Valiente, & Martínez Pérez, 2009) En México, fue en 1942 en el gobierno de Manuel Avila Camacho y de la política del secretario de Salubridad, Gustavo Baz Prada fue que se aplicaron las primeras dosis de manera discreta. (Aguilar Aguilar, 2015)

En 1940 Abraham y Chain encontraron en ciertos extractos de *Escherichia coli* la inactivación de soluciones de penicilina por lo que las llamaron penicilinasas, En 1944 Kirby observó que la producción de penicilinasas correlaciona con la resistencia a la penicilina en cultivos de *Staphylococcus aureus*, y fue hasta 1960 que se produjeron las penicilinas sintéticas como son las meticilinas, que son para cocos Gram positivos y ampicilinas que son para bacilos Gram negativos y después se creó la primera línea de las cefalosporinas. El uso constante y a gran escala de la penicilina G aparecen las primeras cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a este tipo de antibiótico, como resultado de la elaboración de una B-lactamasa, enzimas capaces de hidrolizar irreversiblemente el enlace amida del núcleo betalactámico de la penicilina. En 1960 al 1978 producen las penicilinas semisintéticas y el desarrollo de la otra generación de las cefalosporinas. En el año de 1963 se aíslan las primeras betalactamasas, la B-lactamasa de *E. coli* la TEM-1, posteriormente la SHV-1 y la PSE-1. (Abarca & Herrera, 2001)

Debido a los plásmidos capaces de transferir resistencia a los antibióticos betalactámicos se ha ido dispersando las primeras penicilinas, ya que mientras más B-lactamasa producida, medidas por plásmidos, mayor será el nivel de resistencia, en el caso de las cefalosporinas de primera generación es menor la resistencia. Se infiltra muy rápido en la membrana externa de bacilos Gram negativo que las penicilinas, esto hace que los antibióticos sean un poco más efectivos, entre 1977 y 1978 hay un aumento de microorganismos Gram negativos ya que casi no había penicilinas y no podía combatirlos los betalactámicos. En 1978 y 1995 se producen las cefamicinas, oximiocefalosporinas, monobactams, carbapenems y los inhibidores de B-lactamasas como el ácido clavulánico, ácido penicilánico y sulfona,. En 1978 se aprobó el uso de la cefoxitina que fue producida por un hongo llamado *Streptomyces clavuligerus*, pero había algunas bacterias que se resistían a este antibiótico como: *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella* y *Burkholderia*. Poco después fue creado la cefuroxime, B-lactámica resistente a las B-lactamasas que es una droga sintética de larga duración, creando el ceftriaxone, antibiótico de tercera generación antibacteriano. Después se produce un nuevo antibiótico ya que

se generó una hiperproducción de B-lactamasa de la clase A de penilicinasas, un antibiótico monocíclico natural el monobactain de bacterias como *Pseudomonas acidophila*, *Agrobacterium sp.*, *Flavobacterium sp.* y *Chromobacterium violaceum* y la modificación sintética de la molécula que genera el antibiótico aztreonam, que actúa contra Gram negativos y tiene actividad antipseudomónica. Otro antibiótico sería el imipenem que es más eficaz y ninguna betalactamasa puede inactivarla, ni del grupo A ni C. (Abarca & Herrera, 2001)

En 1982 hubo varias mutaciones estructurales en los plásmidos de las B-lactamasas a las cefalosporinas de tercera generación y monobactames. Por lo que se vio que *Enterobacter* y *Serratia* producían carbapenemasas, pero en 1983 la SHV-2 fue producida en Alemania la primera B-lactamasa de aspecto extendido y en 1984 hicieron combinaciones de la penicilina con ácido clavuránico para evitar más la duplicación y unión de la betalactamasa bacteriana evitando hidrólisis de la penicilina en combinación con esta droga. En 1988 comienzan a aparecer cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a cefoxitina, ceftibuten, y a combinaciones a cefotaxime, ceftazidine y aztreonam, estas cepas habían adquirido plásmidos que codificaban B-lactamasas tipo cefalosporinasas. Como podemos observar cada etapa de las penicilinas va cambiando haciendo cada vez más esfuerzos por combatir esta resistencia en el organismo. En 1991 se producen los primeros derivados de B-lactamasa TEM con alta afinidad para el ácido clavulánico, (SHV-6), este fenómeno se describe en sangre de neonatos donde se aísla *Escherichia coli* resistente. Ya en lo último en 1999 comienza a observarse resistencia múltiple a antibióticos, pero las investigaciones no paran, la aparición de nuevos genes que generen resistencia hacia los antibióticos existentes irá en aumento si no se logra controlar adecuadamente el uso de cada antibiótico. (Abarca & Herrera, 2001)

En la actualidad, se ha generado más antibióticos por las betalactamasas y se requiere conocer su estructura y comportamiento de cada una, hay las técnicas de secuenciación y el análisis del genoma a gran escala ha permitido construir bases de datos genómicas, realizar linajes microbianos específicos y conocer que no solamente hacen parte de la microbiota oral humana unos 600 o 700 taxones, gracias a la bioinformática, hemos tenido grandes avances en el lado de la medicina y de cada disciplina científica.

1.3- LOS BETALACTAMICOS

Los betalactámicos son antibióticos de actividad bactericida lenta, por lo que independiente de la concentración plasmática alcanzada, siempre que ésta exceda la concentración inhibitoria mínima (CIM) del agente causal, o sea, la concentración mínima de antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano. La mayoría de los microorganismos sensibles, el betalactámico se comporta como bactericida porque la concentración bactericida mínima (CBM), o la concentración mínima de antimicrobiano que elimina el 99,9% de los microorganismos viables, es igual o ligeramente superior a la CIM. (Cristina & Gudiol, 2008)

Las betalactamasas tienen un núcleo esencial que pertenece a la penicilina, donde está un anillo de cuatro miembros, llamado anillo β -lactámico y los cambios de esta estructura básica, han dado paso al desarrollo de varios compuestos antibacterianos útiles, cada uno de los cuales tiene su propio espectro característico de actividad y propiedades farmacocinéticas. Estas incluyen penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y monobactams. Cada actividad antibacteriana de cada compuesto β -lactámico radica en el mismo mecanismo básico (Hauser, 2019)

1.4- BIOINFORMÁTICA

Se le llama así, al uso de técnicas computacionales, matemáticas y estadísticas para el análisis, interpretación y generación de datos biológicos. Estudia todo componente de las células como son los datos de ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, azúcares y metabolitos mediante diferentes aproximaciones. La bioinformática se aplica en variables campos de la ciencia, estudios para dilucidar desde la función de un gen (Goddard et al. 2017) a la dinámica de las poblaciones microbianas en sus entornos naturales (Xiao et al. 2017), llegando al cénit de la investigación actual, la biología de sistemas (Auffray et al. 2003). (Olaya-Abril & Cejas-Molina, 2018).

Esto ha llevado a que se haga un lenguaje donde no es extraño para los profesionales que se relacionen con las ciencias biológicas incluyendo biólogos, bacteriólogos, microbiólogos, médicos, médicos veterinarios, entre otras profesiones. Cada grupo de profesionales aporta algo y tiene diferentes puntos de vista.

El trabajo diario de la computadora (ordenador) se ha convertido en una herramienta principal para el desarrollo de su trabajo; se hace necesaria que se tenga el conocimiento básico para su manejo y utilizar las aplicaciones conocidas como “software” y realmente lo que se espera es que se desempeñe en procesadores de texto y hojas de cálculo y manejar adecuadamente algunas aplicaciones frecuentes.

Usualmente no tiene importancia el considerar los software comerciales (que corren en Windows como OFFICE, LOTUS, etc) frente a los conocidos como Libres (Unix, LINUX), pero cada vez es más importante el uso de software aplicado a nuestra área de desempeño es decir utilizar diferentes herramientas computacionales creadas para desarrollar nuestra labor profesional como es la Bases de Datos (DB del inglés Data Base) que fueron creadas con información de diversos tipos (desde

el conocimiento general hasta el especializado) la cual puede ser consultada acorde a nuestro interés en servidores o equipos locales o a través de la “World Wide Web - www” para búsqueda de información general que es el uso que le da el común de la población. (Quiceno & Hernán, 2006)

A lo largo de los años los avances de la tecnología han ayudado a las áreas de la biología, de una u otra forma, para esto la comunidad científica y los investigadores han recurrido a elementos computacionales para poder facilitar la obtención de datos, de todas las ramas de las ciencias como la química y la física, todos tienen una gran base de datos, y con los años han ido aumentando con cada investigación que se hace.

Cañedo y Arencibia (2004) menciona que es una disciplina emergente que utiliza las tecnologías de la información, y se ciencias de la vida y de la información proporcionando herramientas y recursos para favorecer la investigación biomédica, desarrollando sistemas que sirvan para comprender el flujo de información desde los genes a las estructuras moleculares, su función bioquímica, conducta biológica para conocer su influencia en las enfermedades y la salud con la finalidad de utilizar esta información para desarrollar nuevas formas de tratar, curar o prevenir la diversidad de enfermedades que afectan a la humanidad.

La informática consiste en entender las correlaciones, los patrones, las estructuras y composiciones de los datos biológicos, para la creación de proyectos o investigaciones que lleven a un descubrimiento y desarrollo de fármacos, análisis de genomas, un control biológico, una secuencia de aminoácidos y más.

1.4.1- ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

En los años 50 se inicia los estudios de la estructura del ADN con Watson y Crick, fue en los 60 cuando se dio un primer acercamiento de la bioinformática con Margaret Dttreayhoff, quien transformó las secuencias de datos dispersas en la literatura impresa en una colección computarizada con la ayuda de ordenadores en la medicina y biología para la información de las secuencias del ADN y las proteínas, a con la ayuda de tarjetas perforadas realizo cálculos en un problema biológico para crear bases de datos de almacenamiento y fue en 1965 donde Dayhoff, junto con Richard Eck publicaron una compilación de secuencia de aminoácidos, por la cual le llamarían Atlas of Protein Structure and Sequences. Su Atlas, los llevó a pensar una mejor forma de manipular secuencias usando computación, lo que hicieron que la anotación de una letra para aminoácidos y no el código usual de tres letras, con el objetivo de reducir espacio en la memoria del computador. Todo esto empezó gracias a que en 1866 Mendel descubre los genes, en 1871 los ácidos nucleicos, y en 1953 se descubre la estructura del ADN y ya en 1971 al 1976 se aísla el primer genoma humano, lo cual causa un gran disturbio en la comunidad científica por la inmensa información. En los años 80 se dio el nombre de bioinformática por los ordenadores utilizados en el campo de la biología ligados a la evolución de la informática lo cual utilizaron para la clasificación de especies con la introducción de los métodos de Taxonomía numérica, el estudio y modelización de procesos genéticos con apoyo de las tecnologías a través de los Algoritmos Genéticos.(Alcalde,Alvites, 2014)

1.4.2- BASE DE DATOS

Una base de datos es un archivo computarizado utilizado para guardar y organizar la información en registros estructurados, que pueden ser recuperados de manera fácil. (González 2016).

1.4.3- PROTEIN DATA BANK

Una de las primeras bases que actualmente sigue siendo utilizada, y fue creada en 1971 fue Protein Data Bank (PDB). Es un repertorio de descripciones experimentales de las estructuras moleculares de proteínas y ácidos nucleicos resueltos hasta el momento, cada descripción es un archivo de texto que contiene las coordenadas atómicas de la molécula en cuestión en un formato con la extensión pdb. Se puede encontrar las moléculas de forma tridimensional para su análisis, proteínas, ácidos nucleicos, están determinadas mediante cristalografía de rayos X o resonancia magnética nuclear. (González & Castillo D, 2016)

RCSB PDB Depositar Búsqueda Visualizar Analizar Descargar Aprender Más Documentación MyPDB

RCSB PDB PROTEIN DATA BANK 180685 Estructuras macromoleculares biológicas que permiten avances en la investigación y la educación

Ingrese los términos de búsqueda

Búsqueda Avanzada | Examinar anotaciones Ayuda

PDB-101 PDB EMDataResource Worldwide Protein Data Bank

Celebrating 50 YEARS OF PROTEIN DATA BANK

Bienvenidos

Depositar

Búsqueda

Visualizar

Analizar

Descargar

Aprender

Una visión estructural de la biología

Este recurso está impulsado por el archivo de información de Protein Data Bank sobre las formas 3D de proteínas, ácidos nucleicos y ensamblajes complejos que ayuda a los estudiantes e investigadores a comprender todos los aspectos de la biomedicina y la agricultura, desde la síntesis de proteínas hasta la salud y la enfermedad.

Como miembro de wwPDB, RCSB PDB selecciona y anota datos de PDB.

El RCSB PDB se basa en los datos mediante la creación de herramientas y recursos para la investigación y la educación en biología molecular, biología estructural, biología computacional y más.

COVID-19 CORONAVIRUS Resources

Celebrating 50 YEARS OF PROTEIN DATA BANK

Molécula del mes de julio

Conflicto

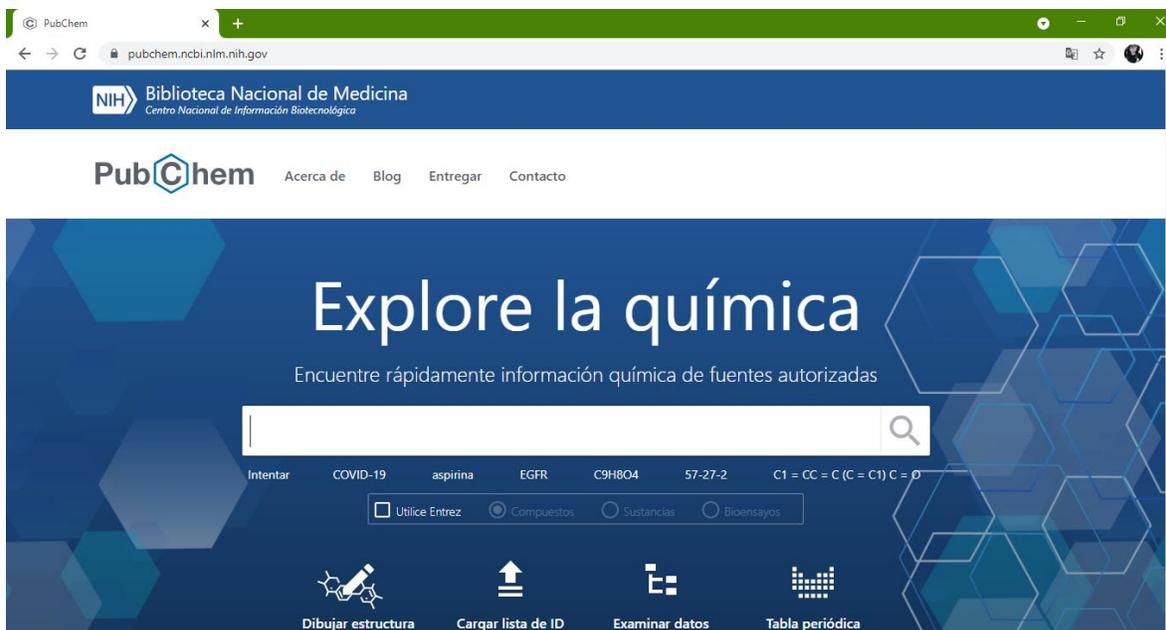
Fuente: Directa

1.4.4- PUB CHEM

PubChem es una base de datos de moléculas. Es un sistema operado y mantenido por el National Center for Biotechnology Information (NCBI), parte de la National Library of Medicine, parte a su vez de los National Institutes of Health estadounidenses. (de la Torre Díez, 2013)

Tiene como objetivo proporcionar información completa sobre diversas entidades químicas, incluidas moléculas pequeñas, ARNip, miARN, carbohidratos. , lípidos, péptidos y macromoléculas modificadas químicamente. Es uno de los recursos de información química más populares en el dominio público, con millones de usuarios únicos por mes (Sunghwan, y otros, 2019)

Contiene una gran cantidad de conocimientos de cientos de fuentes de datos, que se enumeran en la página de fuentes de PubChem proporciona varias rutas de acceso programáticas, incluidas Entrez Utilities (E-Utilities) de NCBI] Power User Gateway (PUG) , PUG-SOAP y PUG-REST . Entre estos, PUG-REST es el más utilizado, con millones de solicitudes diarias de decenas de miles de direcciones IP únicas. PUG-REST es una transferencia de estado representacional (REST) , como una interfaz de servicio web para PubChem (Sunghwan, y otros, 2019)



Fuente: Directa

La base de datos de compuestos de PubChem contiene más de medio millón de moléculas biológicas, incluidos péptidos cortos, carbohidratos, lípidos, nucleótidos, etc. Muestra una representación de estructura bidimensional (2-D) en la "Descripción biológica" sección de compuestos biológicos. Algunos tienen estructuras experimentales unidas a proteínas en 3-D, recopiladas de Protein Data Bank (PDB) y Molecular Modeling Database (MMDB). Si bien MMDB recopila y anota estructuras experimentales depositadas en PDB, los dos recursos proporcionan conjuntos ligeramente diferentes de asociaciones proteína-ligando. PUG-View admite el acceso programático a la lista de estructuras de proteínas asociadas con una sustancia química determinada, recopilada de MMDB. (Sunghwan, y otros, 2019)

1.4.5- OPEN BABEL

Open Babel es una herramienta diseñada en varios idiomas que trata de elementos químicos. Es de software libre y permite buscar, convertir, analizar o almacenar datos desde modelado molecular, química, materiales de estado sólido, bioquímica u otras áreas (de la Torre Díez, 2013)

Tiene su origen en una versión de OELib lanzada como software de código abierto por OpenEye Scientific bajo la GPL (Licencia pública GNU). En 2001, OpenEye decidió reescribir OELib internamente como la biblioteca propietaria de OEChem, por lo que el código existente de OELib se convirtió en el nuevo proyecto Open Bababel, y desde esa fecha, se ha visto colaboraciones internacionales utilizando un modelo de desarrollo de código abierto para que todo el que tenga un procesador, pueda ocuparlo. Tiene más de 160.000 descargas, más de 400 citas, es utilizado por más de 40 proyectos de software y está disponible gratuitamente en el sitio web de Open Babel. Esta es la liga: <http://openbabel.org> (O'Boyle , y otros, 2011)

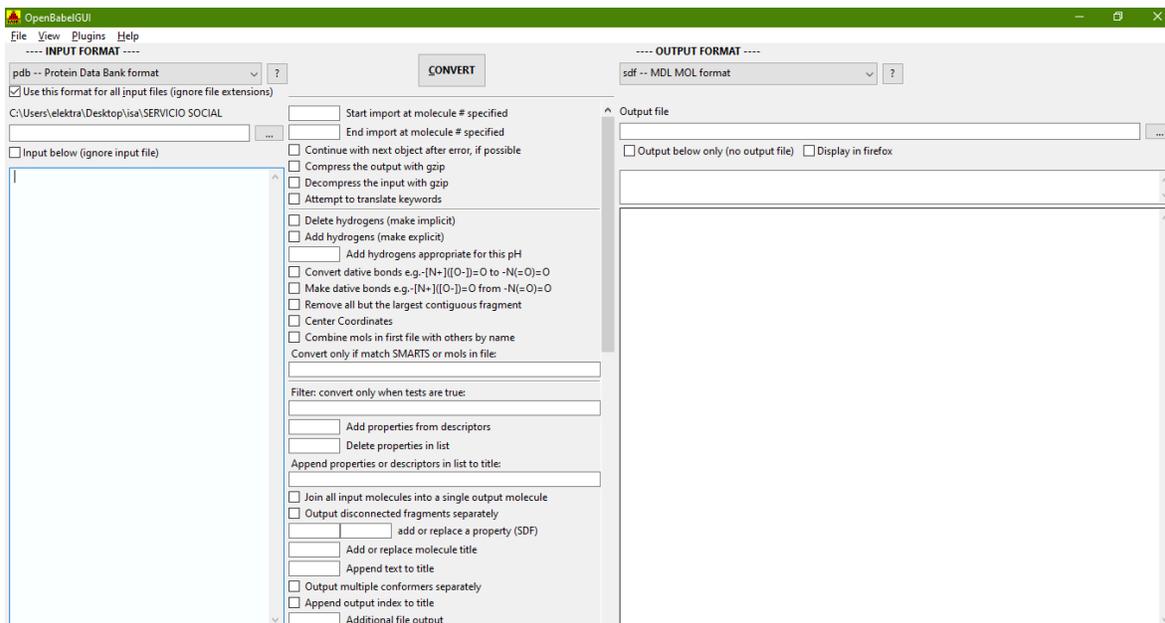
The screenshot shows the Open Babel website homepage. The browser address bar indicates the URL is openbabel.org/wiki/Main_Page. The page has a green header with navigation links like 'Crear una cuenta' and 'Iniciar sesión'. The main content area is titled 'Open Babel: la caja de herramientas de química de código abierto'. Below the title, there is a paragraph describing the project and a list of features including 'Programas listos para usar y kit completo de herramientas del programador', 'Lea, escriba y convierta más de 110 formatos de archivos químicos', and 'Filtre y busque archivos moleculares usando SMARTS'. A large green arrow points to a 'Descargar' button. To the right, there are links for 'Documentos en línea', 'PDF', 'Comprar libro', and 'Leer papel'. Below the main content, there are two sections: 'Navegación' and 'Noticias'. The 'Noticias' section lists recent updates such as '2016-09-21 Lanzamiento de Open Babel 2.4.0' and '2012-10-11 Lanzamiento de Open Babel 2.3.2'.

Fuente: Directa

La versión 2.3 interconvierte más de 110 formatos. La necesidad de representar una variedad tan amplia de datos químicos y moleculares requiere una biblioteca que implemente una amplia gama de algoritmos quiminformáticos, desde la asignación de carga parcial y la detección de aromaticidad, hasta la percepción del orden de enlace y la canonicalización. (O'Boyle , y otros, 2011)

Puede leer 82 formatos y escribir 85 formatos. Estos abarcan formatos comunes utilizados en quiminformática (SMILES, InChI, MOL, MOL2), archivos de entrada y salida de una variedad de paquetes de química computacional (GAMESS, Gaussian, MOPAC), formatos de archivos cristalográficos (CIF, ShelX), formatos de reacción (MDL RXN), formatos de archivo utilizados por paquetes de dinámica molecular y acoplamiento (AutoDock, Amber), formatos utilizados por paquetes de dibujo 2D (ChemDraw), visores 3D (Chem3D, Molden) y cinética química y termodinámica (ChemKin, Thermo). Los formatos se implementan como "complementos" en Open Babel, lo que facilita a los usuarios contribuir con nuevos formatos de archivo. (O'Boyle , y otros, 2011)

Tiene soporte para la generación de coordenadas 2D a través de la donación de código por Sergei Trepalin, basado en el código utilizado en el editor de estructura química MCDL. El algoritmo MCDL tiene como objetivo diseñar la estructura molecular en 2D de modo que todas las longitudes de enlace sean iguales y todos los ángulos de enlace estén cerca de 120 °. El algoritmo de diseño incluye una pequeña base de datos de alrededor de 150 plantillas para ayudar a diseñar jaulas y ciclos de fragmentos grandes. Para hacer frente al problema de los fragmentos superpuestos, el algoritmo incluye un procedimiento de búsqueda exhaustivo que gira alrededor de los enlaces acíclicos 180 °. La interfaz gráfica de usuario (GUI) de Open Babel proporciona la misma funcionalidad. El panel izquierdo se ocupa de configurar el archivo de entrada, el panel derecho maneja la salida y el panel central es para configurar las opciones de conversión. Dependiendo de si una opción en particular requiere un parámetro, las opciones disponibles se muestran como casillas de verificación o como casillas de entrada de texto. Estos elementos de la interfaz se generan dinámicamente directamente a partir de la descripción del texto y el texto de ayuda proporcionado por cada complemento de formato. (O'Boyle , y

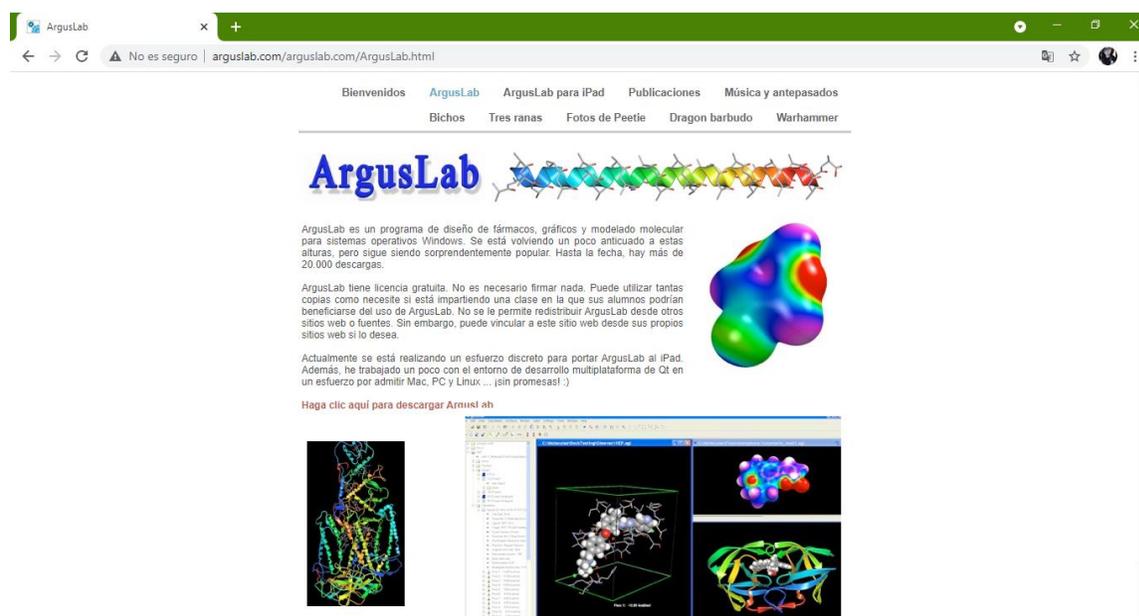


Fuente: Directa

1.4.6- ARGUS LAB

Es un programa de computo de uso libre (freeware) para el modelamiento molecular en 3 dimensiones y el diseño de compuestos con actividad terapéutica, opera bajo el sistema operativo Windows y es distribuido gratuitamente en por Planaria software. Este programa para el modelamiento molecular es de tipo introductorio y presenta importancia académica, debido al tipo de menú de cálculos y una interface de fácil entendimiento. Contenido en el paquete de Argus Lab, se encuentra un subprograma, el ArgusDock, el cual se encarga de estudiar las conexiones entre las moléculas de estudio. Este subprograma considera los ligandos flexibles y se describen como elementos de torsión y redes construidas sobre el sitio activo de la enzima. El grupo de átomos enlazados que no tienen enlaces rotacionales se ubican en un punto del sitio activo, para el cual los valores de rotación son energéticamente más estables y diversos. Es tos valores de energía son reportados y clasificados al final del cálculo de acuerdo a la cantidad de energía, estos valores son conocidos como poses. (Aponte, 2010)

En este paquete de modelamiento molecular, los ligandos se describen como árboles o elementos de torsión. Los nodos son grupos de átomos que no rotan, se encuentran fijos; las conexiones entre nodos reciben el nombre de torsiones. La topología de árbol en el sitio activo durante la relación enzima-ligando es crucial para que se dé un acoplamiento eficiente; Un árbol balanceado con un gran nodo central, permite un buen acoplamiento de las estructuras estudiadas. (Aponte, 2010)



Fuente: Directa

También la tecnología ha llegado a actualizarse cada vez más, haciendo que se nos facilite poder entrar a cada servidor de una manera más habitual y con facilidad. La salida de secuenciadores portátiles se analizará en dispositivos móviles. Los materiales de capacitación de código abierto abordarán la necesidad de desarrollar una fuerza laboral calificada, ya que taxonomía microbiana deberá adaptarse a una situación en la que la mayoría de los microorganismos se descubren y caracterizan mediante el análisis de secuencias. La secuenciación del genoma se convertirá en un enfoque de rutina en los laboratorios clínicos y de investigación, con nuevas demandas de resultados fáciles de interpretar. El Internet que hoy en día es una

gran herramienta de trabajo, tanto para oficina como en la biomedicina, penetrará en los sistemas de salud, de modo que incluso una parte de las tuberías de un hospital podría tener su propia dirección IP (internet protocol) que se puede integrar con las secuencias del genoma de los patógenos. La manía del microbioma continuará, pero la marea pasará de los códigos de barras moleculares a la metagenómica.

1.5- LAS PROTEINAS Y SU ESTRUCTURAS BIOLÓGICA

Las proteínas son las biomoléculas más versátiles y diversas de la célula, estas las encontramos en los procesos biológicos, indicativo de la capacidad que tienen para desarrollar un amplio número de funciones, su versatilidad funcional, se lo debemos a su tridimensionalidad de su estructura. (Cuevas, Velázquez & Covarrubias, Robles, 2011)

Dentro de sus características más importantes es que contienen nitrógeno, aun 16% siendo el contenido medio. Las proteínas son macromoléculas formadas por cadenas de unidades estructurales, que son los aminoácidos, estos a su vez se unen por medio de enlaces peptídicos entre los grupos carboxilo y el grupo α -amino (imino), con pérdida de agua. La secuencia de aminoácidos que componen una proteína constituye su estructura primaria, de vital importancia desde el punto de vista nutricional. Dentro de su clasificación se atienden a distintos puntos de vista como son: solubilidad, composición, forma, propiedades físicas, función, estructura tridimensional, etcétera. La proteína supone aproximadamente el 17% de la masa corporal, aunque un 25% es proteína estructural y hemoglobina a pesar de sus capacidades y funciones (enzimática, de transporte y almacén, mecánica, motilidad, protección, reguladora, etc.) (Martínez Augustin & Martínez de Victoria, 2006)

Las proteínas están sujetas a cambios físicos y funcionales que depende del ciclo de vida del organismo en el que residen. Una proteína normal nace en el momento de la traducción, y madura con el proceso postraduccional, como proteólisis selectiva, alterna entre estados de trabajo y de reposo por medio de la intervención de factores reguladores, envejece por oxidación, desamidación, etc., y muere cuando se degrada hacia los aminoácidos que la componen. (Murray, Kennelly, & Bender, 2013)

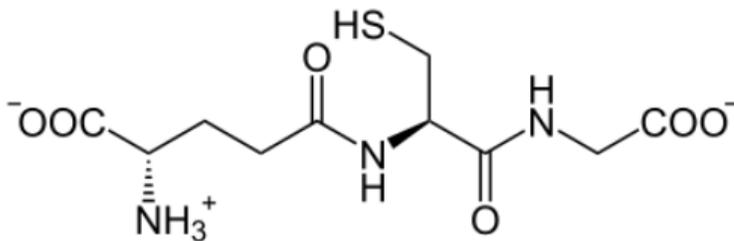
Los aminoácidos se han clasificado, basándose en la posibilidad o no de ser sintetizados por el organismo. De este modo se incluyen los aminoácidos esenciales (o indispensables), cuyo esqueleto hidrocabonato no se puede sintetizar en el organismo humano y por tanto, por medio de la dieta estos serán aportados para las necesidades del organismo, como para el crecimiento y el desarrollo de las estructuras. Tenemos nueve aminoácidos indispensables, estos son: fenilalanina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina, triptófano y valina. En el presente, el grupo de aminoácidos no esenciales (o dispensables) se ha subdividido en los que son realmente dispensables que los sintetizan el organismo a partir de otros aminoácidos o de otros metabolitos como son : la alanina el ácido aspártico, la asparragina, el ácido glutámico y la serina, y los indispensables que son se sintetizados por vías un poco más complejas y forzosamente, a partir de otros aminoácidos o su síntesis puede estar limitada en situaciones fisiológicas (prematuridad) o fisiopatológicas (estrés catabólico severo o disfunción metabólica intestinal). A este grupo pertenecen la arginina, cisteína/cistina, glutamina, glicina, prolina y tirosina. Los precursores son glutamina/glutamato, aspartato , metionina, serina, ácido glutámico, amonio, colina, glutamato y fenilalanina respectivamente (Martínez Augustin & Martínez de Victoria, 2006)

Los científicos hicieron un enfoque donde relacionaban la estructura y su función de las proteínas, separándolas de acuerdo a sus propiedades, como su forma, solubilidad o la presencia de grupos no proteínicos. La extracción de proteínas de membrana integrales requiere disolución de la membrana con detergentes. Las proteínas globulares son moléculas compactas, de forma parecida a una esfera con proporciones entre sus dimensiones más cortas y largas, ósea con proporciones axiales de no más de 3, y la mayoría de las enzimas son proteínas globulares. Muchas proteínas estructurales adoptan conformaciones muy extendidas; tales proteínas fibrosas poseen proporciones axiales de 10 o más. Las lipoproteínas y glucoproteínas contienen lípidos y carbohidratos unidos de manera covalente, respectivamente. Metaloproteínas que contienen iones metálicos como, la mioglobina, la hemoglobina, los citocromos están unidas por esos enlaces. Se ha propuesto métodos de clasificación más precisos con base a su homología y similitud, en la secuencia y la estructura tridimensional de aminoácidos. (Murray, Kennelly, & Bender, 2013)

Las proteínas dentro de sus estructuras se clasifican, dependiendo lo modular de la síntesis y el plegamiento de las proteína que están programadas para forma su estructura de proteica, estas son: estructura primaria que es, la secuencia de los aminoácidos en una cadena polipeptídica; otra es la estructura secundaria, el plegado de segmentos de polipéptido cortos como de 3 a 30 residuos aproximadamente y contiguos, hacia unidades ordenadas de manera geométrica. La estructura terciaria, son las unidades estructurales secundarias hacia unidades funcionales de mayor tamaño como es el polipéptido maduro y los dominios que lo componen otra y la última es la estructura cuaternaria, donde el número y los tipos de unidades polipeptídicas de proteínas oligoméricas y su disposición espacial. (Murray, Kennelly, & Bender, 2013)

1.5.1- ESTRUCTURA PRIMARIA

La estructura primaria de una proteína consiste simplemente en que la secuencia de aminoácidos que la componen, o por así decirlo, su disposición lineal a la cual las representamos con letras mayúsculas a cada aminoácido de la proteína y se describe la posición de los puentes de desulfuro y aclara cual es el aminoácido N-terminal y cuál es el C-terminal; se completa dando números a dichos aminoácidos. La secuencia de aminoácidos contiene la información para la estructura tridimensional de una proteína todo esto siguiendo la síntesis ribosomal. (Camilo, 2006) Las proteínas que contienen menos de 4 aminoácidos (péptidos) se representa como una estructura primaria, el glutanation puede ser un ejemplo de esta estructura, este peptídico tiene 3 aminoacidos. (Cardona Serrate, 2019)



Estructura primaria: ejemplo(Cardona Serrate, 2019)

1.5.2- ESTRUCTURA SECUNDARIA

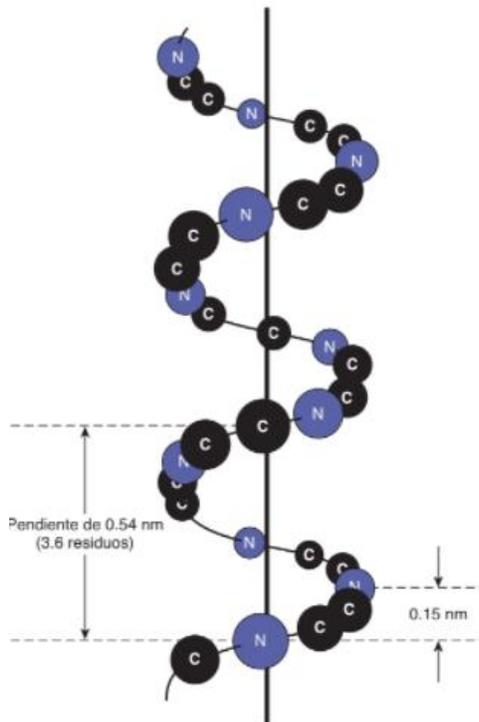
La estructura secundaria involucra la organización o arreglo espacial de partes de la secuencia de aminoácidos. En resumen, la estructura secundaria son ciertas secuencias de aminoácidos que se organizan en lo que son: hélices α , láminas β o giros. (Camilo, 2006)

Esta estructura se establece por medio de puentes de hidrógeno en los que interactúan los aminoácidos cercanos en la cadena polipeptídica, entre los grupos carbonilo (-CO-) y amino (-NH-). (Cardona Serrate, 2019)

HÉLICE A

En la mayoría de los diagramas esquemáticos de proteínas se representa a las hélices α como espirales o cilindros, los cuales sólo contienen L-aminoácidos, por lo que una hélice α diestra es con mucho la más estable, y en las proteínas sólo hay hélices α diestras. Esta estabilidad proviene sobre todo de enlaces o “puentes” de hidrógeno formados entre el oxígeno del enlace peptídico del grupo carbonilo y el átomo de hidrógeno del grupo amino (que contiene nitrógeno) del enlace peptídico del cuarto residuo en dirección descendente por la cadena de polipéptido. (Murray, Kennelly, & Bender, 2013)

Para la formación de la hélice α se tiene que tener la capacidad para formar un número máximo de enlaces de hidrógeno, complementada por interacciones de vander Waals en el centro de esta estructura estrechamente apretada, brinda la fuerza impulsora termodinámica necesaria. Ya que el nitrógeno del enlace peptídico de prolina carece de un átomo de hidrógeno para contribuir a un enlace de hidrógeno, la prolina puede adaptarse de manera estable dentro del primer giro de una hélice α . Cuando la prolina se altera y no está en el lugar correspondiente, la conformación de la hélice y produce una flexión. Debido a su pequeñez, la glicina a menudo también induce flexiones en hélices α . (Murray, Kennelly, & Bender, 2013)



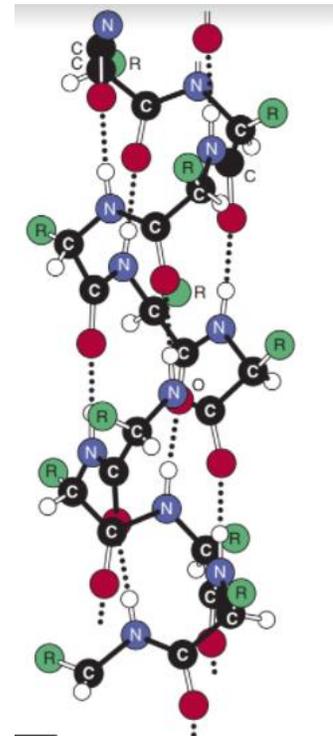
En muchas hélices α predominan grupos R hidrofóbicos en un lado del eje de la hélice e hidrofílicos en el otro. Estas hélices anfipáticas adaptadas a la formación de interfaces entre regiones polares y no polares como el interior hidrofóbico de una proteína y su ambiente acuoso. Las agrupaciones de hélices anfipáticas pueden crear un canal, o poro, que permite que moléculas polares específicas pasen a través de membranas celulares hidrofóbicas. (Murray, Kennelly, & Bender, 2013)

Fuente: (Murray, Kennelly, & Bender, 2013)

HOJA B

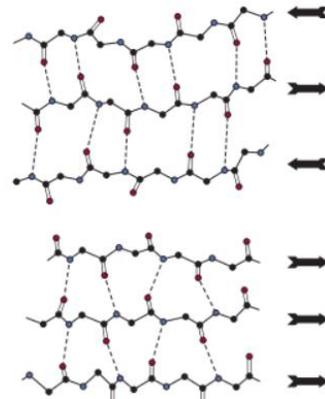
A esta estructura se le denomina así por ser la segunda, su denominación " β ", en las estructuras secundarias de las proteínas. Los residuos aminoácidos de una hoja β , forman un modelo en zigzag o plisado en el cual los grupos R de residuos adyacentes apuntan en direcciones opuestas, su esqueleto peptídico de la hoja β está muy extendido; su estabilidad de las hojas β se deriva de enlaces de hidrógeno entre los oxígenos carbonilo y los hidrógenos amida de enlaces peptídicos, enlaces se forman con segmentos adyacentes de hoja β . (Murray, Kennelly, & Bender, 2013)

Fuente: (Murray, Kennelly, & Bender, 2013)



Las hojas β que interactúan pueden formar una hoja β paralela, en la cual los segmentos adyacentes de la cadena polipeptídica proceden en la misma dirección amino hacia carbonilo, o una hoja antiparalela, en la cual proceden en direcciones opuestas, cualquier configuración permite el número máximo de enlaces de hidrógeno entre segmentos, o hebras de la hoja, suelen tener una ligera torsión hacia la derecha y las agrupaciones de hebras torcidas de hoja β forman el centro de muchas proteínas globulares y se representan a las hojas β en diagramas como flechas que apuntan en la dirección amino hacia carboxilo terminal de la estructura. (Murray, Kennelly, & Bender, 2013)

Fuente: (Murray, Kennelly, & Bender, 2013)



ASAS Y FLEXIONES

Se refiere a segmentos cortos de aminoácidos que unen dos unidades de estructura secundaria, como puede ser dos hebras adyacentes de una hoja β antiparalela. En una hoja β cuando da un giro, comprende cuatro residuos aminoácido, donde el primer residuo está enlazado con hidrógeno al cuarto, lo que da por resultado una

vuelta de 180° completa. Los aminoácidos como la prolina y la glicina por lo regular están presentes en giros β .

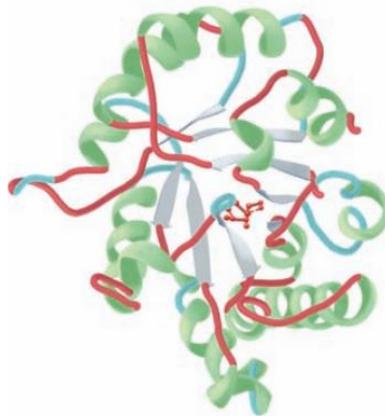
Las asas son regiones que contienen residuos más allá del número mínimo necesario para conectar regiones adyacentes de estructura secundaria; sin embargo, las asas, que tienen conformación irregular, desempeñan funciones biológicas clave. Para muchas enzimas, las asas a menudo contienen residuos aminoácidos que participan en catálisis. Por lo que la secuencia hélice-asa-hélice es proporcional a la porción de unión a oligonucleótido en muchas proteínas de unión a DNA como represores y factores de transcripción. Los motivos estructurales, como el motivo de hélice-asa-hélice que son intermedios entre estructuras secundarias y terciarias, a menudo se denominan estructuras supersecundarias. En la superficie de las proteínas, quedan expuestas a solventes algunas asas y hélices, y constituyen sitios fácilmente accesibles, o epítomos, donde hay un reconocimiento y unión de anticuerpos. (Murray, Kennelly, & Bender, 2013)

1.5.3- ESTRUCTURA TERCIARIA

La estructura terciaria es la conformación tridimensional de un polipéptido. Indica, en su espacio tridimensional, de qué modo las características estructurales secundarias llamadas hélices, hojas, flexiones, giros y asas, se mezclan para formar lo que son dominios, estos se relacionan desde el punto de vista espacial entre sí. Un dominio es una parte de estructura proteínica donde desempeña una tarea química o física particular, como la unión de un sustrato u otro ligando, son de naturaleza modular, contiguos tanto en secuencia primaria como en espacio tridimensional. Las proteínas simples, en particular las interactúan con un sustrato en particular, como lisozima o triosa fosfato isomerasa, y la proteína de almacenamiento de oxígeno mioglobina, a menudo constan de un dominio único. Se puede decir como ejemplo que el lactato deshidrogenasa comprende dos dominios, un dominio de unión a NAD⁺ N terminal, y un dominio de unión a C terminal para el segundo sustrato, piruvato. La lactato deshidrogenasa pertenece a

la familia de oxidorreductasas que comparten un dominio de unión a NAD(P)+N terminal, conocido como el pliegue de Rossmann. Al fusionar el pliegue de Rossmann a diversos dominios C terminal, se genera una gran familia de oxidorreductasas que utilizan NAD(P)+/NAD(P)H para la oxidación y reducción de una amplia gama de metabolitos. Como es el son el alcohol deshidrogenasa y entre otros. (Murray, Kennelly, & Bender, 2013)

Pero no todos los dominios unen sustratos como son los dominios de membrana hidrofóbicos fijan proteínas a membranas o les permiten unirlas y los dominios reguladores desarrollan cambios de la función de proteína en respuesta a la unión de efectores alostéricos o modificaciones. (Murray, Kennelly, & Bender, 2013)

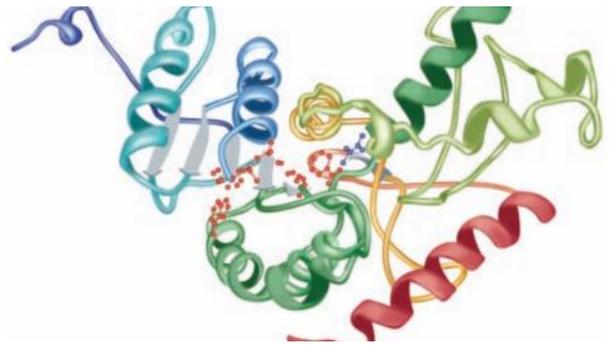


Fuente: (Murray, Kennelly, & Bender, 2013)

1.5.4- ESTRUCTURA CUATERNARIA

La estructura cuaternaria define la composición polipeptídica de una proteína y, para una proteína oligomérica, las relaciones espaciales entre sus protómeros o subunidades. Puede tener múltiples dominios. Las proteínas monoméricas constan de una cadena polipeptídica única; las proteínas diméricas contienen dos cadenas polipeptídicas. Los homodímeros contienen dos copias de la misma cadena

polipeptídica, mientras que en un heterodímero los polipéptidos son diferentes, para distinguirlos se usan letras griegas (α , β , γ y demás) para las subunidades de una proteína heterooligoméricas, el subíndice indican el número de cada tipo de subunidad. (Murray, Kennelly, & Bender, 2013)



Fuente: (Murray, Kennelly, & Bender, 2013)

1.5.5- FUNCIONES DE LAS PROTEÍNAS

Las proteínas son el principal componente estructural y funcional de las células y tienen numerosas e importantes funciones dentro del organismo que van desde su papel catalítico (enzimas) hasta su función en la motilidad corporal (actina, miosina), pasando por su papel mecánico (elastina, colágeno), de transporte y almacén (hemoglobina, mioglobina, citocromos), protección (anticuerpos), reguladora (hormonas), etc (Martínez Augustin & Martínez de Victoria, 2006)

1.6- BETALACTAMASA

Las betalactamasas son enzimas que degradan el anillo (tienen actividad en la pared externa y el espacio plasmático) y actúan como mecanismos de resistencia natural de algunas bacterias. Estas enzimas naturales son utilizadas por las bacterias competir por un nicho con otros microorganismos. Pero desde que se empezó el uso de las penicilinas en 1941, se fue haciendo cierta resistencia a *Staphylococcus* y con ello se empezó las penicilinasas, y ahora cada vez hay más resistencia, por lo que se siguen haciendo más antibióticos. Por lo mismo a la resistencia a los betalactámicos sus enzimas resistentes a estos se les llama betalactamasas. (Astocondor-Salazar, 2018)

Los betalactámicos tienen una gran familia de antimicrobianos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes, monobactams e inhibidores de penicilinasas), teniendo al anillo betalactámico como un componente en común, estos representan el 50% de los antimicrobianos prescritos a nivel mundial. Su mecanismo de acción consiste en la destrucción de la pared celular de las bacterias a través de fijación a las PBP. Por lo tanto, las bacterias, en su mayoría gram negativas, utilizan enzimas llamadas betalactamasas para hidrolizar el anillo betalactámico, inhibiendo su mecanismo de acción. (Astocondor-Salazar, 2018)

Las Betalactamasas son el principal mecanismo de resistencia bacteriana a los antibióticos betalactámicos, por lo que estas son enzimas catalíticas de naturaleza proteica cuya producción está controlada por un gen, bien sea cromosómico o transferido por plásmidos o transposones, actúan rompiendo el enlace amídico del anillo betalactámico, previa unión al grupo carboxilo, lo que provoca que el antibiótico pierda la capacidad de unirse a las Proteínas Ligadoras de Penicilina o (PBP) o también llamadas PBPs, proteínas de anclaje o de unión de penicilinas, la producción de estas enzimas puede ser constitutiva o inducida (Perozo, Armindo , & Castellanos Gonzaaes, 2009)

Dentro de los grandes grupos de betalactámicos (las penicilinas, las cefalosporinas, las monobactamas y las carbapenemas) hay subgrupos se utilizan dos esquemas para clasificar las betalactamasas: la clasificación molecular de Ambler y la clasificación funcional de Bush, Jacoby y Medeiros. La clasificación de Ambler agrupa las betalactamasas en las clases A, B, C y D basándose en las similitudes de su secuencia de aminoácidos. Las pertenecientes a las clases A, C y D son denominadas las serina-betalactamasas y las de la clase B son metalo-betalactamasas. (Pascual Hernández & Rodríguez Baños, 2013)

GRUPO BETALACTÁMICO	RESISTENCIA	SUBGRUPO BETALACTÁMICO	ANTIBIÓTICOS
PENICILINAS			
NATURALES			Bencilpenicilina (penicilina G) Fenoximetilpenicilina (penicilina V)
SEMISINTÉTICAS	RESISTENTES A PENICILINASAS		Metilcina Nafcilina Cloxacilina Dicloxacilina Oxacilina
	DE ESPECTRO EXTENDIDO	AMINOPENICILINAS	Ampicilina Amoxicilina Bacampicilina Pivampicilina
		CARBOXIPENICILINAS	Carbenicilina Ticarclina
		UREIDOPENICILINAS	Azlocilina Mezlocilina Piperacilina
		COMBINACIÓN PENICILINA+INHIBIDOR BETALACTAMASAS	Ampicilina-sulbactam Ticarclina-clavulánico Amoxicilina-clavulánico Piperacilina-tazobactam
CARBAPENEMAS			
			Imipenem Meropenem Ertapenem Doripenem Faropenem Panipenem
MONOBACTAMAS			
			Aztreonam

Fuente: (Pascual Hernández & Rodriguez Baños, 2013)

CEFALOSPORINAS	
PRIMERA GENERACIÓN	Cefalotina Cefapirina Cefradina Cefazolina Cefalexina Cefaloridina Cefadroxilo Cefroxadina
SEGUNDA GENERACIÓN	Cefaclor Cefamandol Cefonicida Ceforanida Cefuroxima Cefprozil Loracarbef Cefmetazol Cefminox Cefotetan Cefoxitina
TERCERA GENERACIÓN	Cefdinir Cefditoren Cefixime Cefoperazona Cefotaxima Cefpodoxima Ceftazidima Ceftibuten Ceftizoxima Ceftriaxona
CUARTA GENERACIÓN	Cefepima Cefpiroma Cefelidina Cefaclidina

(Pascual Hernández & Rodriguez Baños, 2013)

1.7- CEFALOSPORINASAS

Estas enzimas catalíticas actúan hidrolizando el enlace amídico del anillo betalactámico, formadas por peptidoglucanos con estructura cuaternaria, sintetizado por bacterias y algunos hongos, capaces de defender a las bacterias o utilizadas por la bacteria para sintetizar su pared bacteriana. Son más de 190 enzimas de tipo β-lactamasa, se dividen en clases de acuerdo con su peso molecular, punto isoelectrico y sitio activo entre otros y constituyen la mayor causa de resistencia bacteriana hacia antibióticos con anillos betalactámicos (Urquiza Ayala, Arce Chuquimia, & Alanoca Mamani, 2018)

Dentro del grupo de las cefalosporinas tenemos todas las enzimas serina, capaces de hidrolizar benzilpenicilina, no inhibidas por ácido clavulánico, pero sí son inhibidas por aztreonam o ATM, casi siempre son cromosómicos, aunque algunos que se integran al gen por plásmidos. Pueden ser inducibles o constitutivas. Clase molecular C (formadas por proteínas básicas con un peso molecular de > 30 kD y punto isoeléctrico >7,0. Se incluyen la mayoría de cefalosporinas de Enterobacteriaceae contiene 32 cefalosporinas. (Abarca & Herrera, 2001)

De los antibióticos las cefalosporinas no tiene actividad confiable contra las siguientes bacterias: Enterococcus, L. monocytogenes, patógenos respiratorios atípicos (Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydomphila pneumoniae), Legionella micdadei, C. difficile, Campylobacter jejuni y Acinetobacter spp. (Laurence L. , Randa Hilal, & Bjorn C., 2019)

1.8 - PENICILINASAS

Las penicilinasas que se agrupan de acuerdo al porcentaje de hidrólisis a la carbenicilina, cefalosporinas, cloxacilina (oxacilina) o carbapenems, se colocan todas las enzimas serina con actividad penicilinasas e inhibidas por ácido clavulánico. La mitad son de codificación plasmídica. Se incluyen 138 B-lactamasas. Se incluyen K pneumoniae, Klebsiella oxytoca, E. coli, E. vulgaris, E. cloacas, S. marcescens., S. aureus, P aeruginosa, C. Freundii y Stenotrophomonas maltophilia.

Se designan diferentes grupos o subgrupos

Con el subgrupo 2A, aquí la actividad penicilinasas, inhibida por ácido clavulánico, su clase de acuerdo al peso molecular: "clase molecular A". Como son penicilinasas de bacterias Gram positivo como la estafilocócica vistas en S. aureus y S. albus

Subgrupo2B: Tiene actividad penicilinasas y cefalosporinasas, inhibida por ácido clavulánico, con una clase molecular A, generalmente plasmídicas y constitutivas. Se incluyen las enzimas más frecuentes de bacterias Gram negativo, TEM 1 de E. coli; TEM2 de P aeruginosa; SHV- 1 de E.coli. y la cantidad de enzima secretada depende del número de copias del plásmido, el del gen y de la eficiencia del promotor del gen.

Subgrupo2be: Se agruparon todas aquellas enzimas con un porcentaje de hidrólisis mayor al 10% hacia la ceftazidina, cefotaxime o aztreonain que a la bencilpenicilina. En ellas se agrupan penicilinasas de amplio espectro, cefalosporinasas y monobactamas.

Son enzimas de espectro amplio, derivadas estructuralmente del grupo 2b, inhibidas por ácido clavulánico. Varían en el nivel de resistencia conferida. Clase molecular A. Se incluyeron b-lactamasas como TEM-7 de C. freundii y TEM-2, que son resultado de mutaciones puntuales en genes que producen las enzimas TEM- 1, y TEM-2. Las enzimas de bacterias Gram-negativas TEM-3 a TEM-27; SHV-2 a SHV-7; KI de Klebsiella oxytoca. Se aíslan con más frecuencia de E. coli y K. pneumoniaestos.

Subgrupo2br: Derivadas estructuralmente del grupo 2b, con actividad sobre penicilinasas, son de tipo plasmídica, con una reducida afinidad por el ácido clavulánico y otros inhibidores. Clase molecular A. Se incluyen las enzimas de bacterias Gram negativo TEM-30 a TEM-36, TRC- 1.

Subgrupo2c: Se incluyen todas las enzimas que hidrolizaron un 60% más la carbenicilina que las bencilpenicilinas; y un 50% menos cloxacilina que bencilpenicilina.

Estas enzimas tienen actividad sobre las penicilinasas, y en especial a carbenicilinasas, inhibidas por ácido clavulánico, de codificación generalmente plasmídica y solo ocasionalmente cromosómica. Clase molecular A. Se incluyen las enzimas AER-1,PSE-1,PSE-3,PSE-4,CARB-3.

Subgrupo2d: Se incluyen todas las enzimas que hidrolizaron un 50% más la cloxaciclina que las bencilpenicilinas; y que también hidrolizan la carbenicilina.

Estas enzimas tienen actividad sobre las penicilinasas, y en especial a las oxacilinasas. Inhibidas por ácido clavulánico en menor grado. Clase molecular D.

Codificación en general plasmídica.

Ejemplos: Se incluyen las enzimas de *P. aeruginosa* OXA-1 a la OXA-7; LCR-1.

Subgrupo2e: Son cefalosporinasas que hidrolizaron cefotaxime (cefuroximasas) pero que pierden la actividad hidrolítica sobre las penicilinasas. Inhibidas por ácido clavulánico pero con baja afinidad por el monobactam. Inhibidas por ácido clavulánico. Clase molecular A.

Codificación cromosómica o plasmídica. Se incluyen las cefalosporinas inducibles de *P vulgaris* y la enzima L-2 de *Stenotrophomonas maltophilia*.

Subgrupo2f. Actividad sobre penicilinasas, cefalosporinasas, y carbapenemasas. Inhibidas débilmente por ácido clavulánico. Clase molecular A. Codificación

cromosómica e inducible. Ejemplos: Se incluyen las enzimas IMI-1, NMC-A y Sme-1 de *E. cloacas* y *S. marcescens*. (Abarca & Herrera, 2001)

1.9- ENZIMAS DE AMPLIO ESPECTRO

Algunas de las enzimas de amplio espectro esta la TEM-1

1.10- ENZIMAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Con el surgimiento y uso repetitivo de nuevos betalactámicos, penicilinas semisintéticas y cefalosporinas fueron apareciendo nuevas variantes de betalactamasas, hasta que en 1983 se describen por primera vez las llamadas betalactamasas de espectro extendido capaces de inactivar las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima) y el aztreonam.

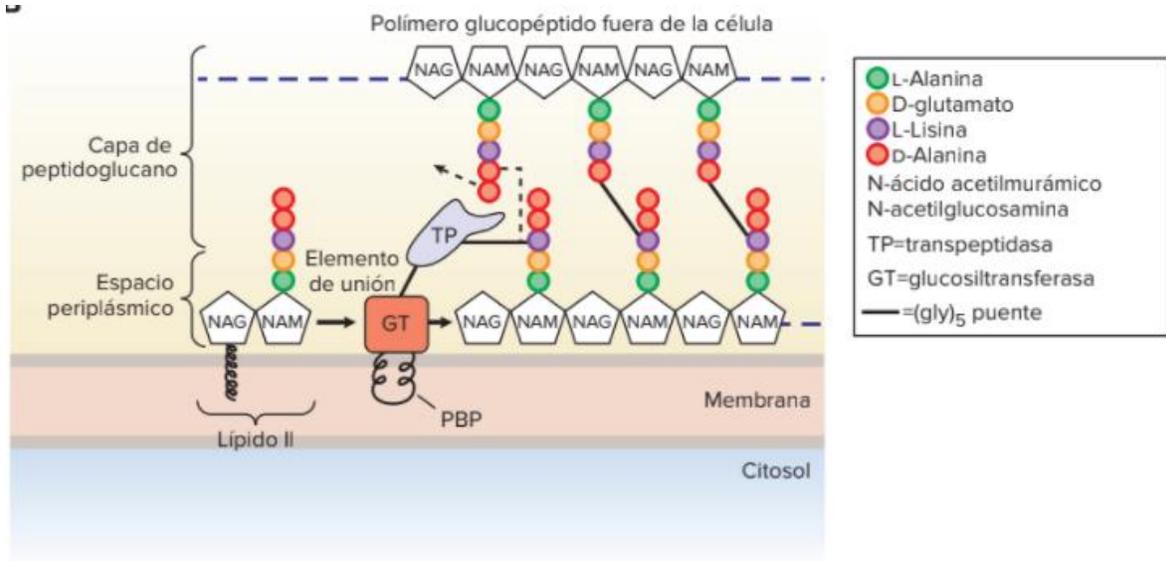
Tenemos a la enzima CTX-M-2 responsable de la resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación en *P. mirabilis*. En *P. vulgaris* y *P. penneri* esta resistencia se asoció a la hiperproducción de la betalactamasa cromosómica. También está la enzima PER-2, que a diferencia de CTX-M-2 tiene también actividad de ceftazidimasa²⁻⁴. De hecho, el primer aislamiento productor de PER-2 en nuestro país fue *P. mirabilis*. (Cynthia Rodríguez, 2005)

1.11- ENZIMAS DE AMPLIO ESPECTRO RESISTENTES A INHIBIDORES

Ciertas moléculas pueden inactivar lactamasas β y prevenir la destrucción de sustratos antibióticos lactámicos β . Los inhibidores de la lactamasa β de generaciones anteriores (clavulanato, sulbactam, tazobactam) son más activos contra las lactamasas β codificadas por plásmidos (incluidos los que hidrolizan

ceftazidima y cefotaxima), pero son inactivos a concentraciones clínicamente alcanzables contra las lactamasas β cromosómicas AmpC presentes en bacilos gramnegativos (p. ej., Enterobacter, Citrobacter y Pseudomonas), así como carbapenemasas del tipo KPC y metalo-lactamasa β . El avibactam es un nuevo inhibidor de la lactamasa β que es estructuralmente diferente de la generación anterior, con un espectro más amplio de inhibición. (Laurence L. , Randa Hilal, & Bjorn C., 2019)

- El ácido clavulánico tiene poca actividad antimicrobiana intrínseca, pero es un inhibidor “suicida” que se une a las lactamasas β producidas por una amplia gama de microorganismos grampositivos y gramnegativos. El ácido clavulánico se absorbe bien por vía oral y también puede administrarse por vía parenteral. Se combina con amoxicilina como una preparación oral y con ticarcilina como preparación parenteral.
- El sulbactam es un inhibidor de lactamasa β de estructura similar al ácido clavulánico. Está disponible para uso intravenoso o intramuscular combinado con ampicilina y con cefoperazona (no disponible en Estados Unidos). El sulbactam también posee actividad intrínseca contra Acinetobacter spp. y se ha usado en altas dosis para tratar infecciones por Acinetobacter multirresistentes.
- El tazobactam es un inhibidor de la lactamasa β con buena actividad contra muchas de las lactamasas β del plásmido, incluidas algunas de de espectro extendido. Está disponible como productos de combinación parenteral con piperacilina y ceftolozano.
- El avibactam es un inhibidor de lactamasa β no lactámico β que proporciona inhibición clínicamente útil contra lactamasas β de espectro estrecho, de tipo ESBL, cromosómicas AmpC y de tipo KPC (aunque no metalo-lactamasas β). Está disponible como un producto de combinación parenteral con ceftazidima. (Laurence L. , Randa Hilal, & Bjorn C., 2019)



Fuente: (Murray, Kennelly, & Bender, 2013)

CAPÍTULO 2

MARCO METODOLÓGICO

2.1- JUSTIFICACIÓN

En la práctica del Cirujano Dentista los antibióticos betalactámicos siguen siendo la antibioterapia de primera elección. Ello se debe a que la mayoría de los abscesos e infecciones bacterianas de la cavidad oral, son producidos por microorganismos, que en general son sensibles a los antibióticos betalactámicos.

Se denominan antibióticos betalactámicos a un grupo de moléculas que poseen como estructura química básica un anillo betalactámico que contiene un grupo amino secundario con sustituyentes conjugados en la cadena lateral.

Las penicilinas y cefalosporinas son moléculas representativas de los antibióticos betalactámicos.

Se sabe que la producción bacteriana de betalactamasas existe desde antes del uso generalizado de la penicilina. Ello como resultado de la interacción natural de los microorganismos, sin embargo el indiscriminado y generalizado uso de antibióticos betalactámicos ha generalizado la diversificación y aumento de betalactamasas.

Como resultado del aumento de betalactamasas, la clasificación de estas fue ocurriendo por sus características clínicas y su semejanza estructural.

Por todo esto se justifica realizar estudios para ver el comportamiento de antibióticos empleados frente a de diversas betalactamasas generadas por microorganismos de interés clínico.

Para realizar este trabajo se requiere acceder a herramientas informáticas como bancos de datos, como Proteín Data Bank, Pub Chem, Open Babel y Argus lab.io que permitirá incorporar el uso de nuevas tecnologías en el área de Odontología de las FES Zaragoza UNAM.

2.2- OBJETIVOS.

2.2.1- OBJETIVO GENERAL.

Analizar Mediante Química computacional en silico de Antibióticos Betalactámicos frente a Betalactamasas generadas por microorganismos de interés clínico.

2.2.2- OBJETIVOS PARTICULARES

- Hacer una base de datos de los Antibióticos de cefalosporínicos y penicilínicos y su comportamiento frente a diversas betalactamasas generadas por microorganismos de interés clínico
- Identificar las diversas betalactamasa generadas por microorganismos de importancia clínica, con el Proteín Data Bank
- Identificar los principales antibióticos betalactámicos derivados de Penicilinas y Cefalosporinas con el Pub Chem
- Construir una base de datos de los antibióticos derivados de Penicilina y Cefalosporinas con la Herramienta Open Babel.
- Hacer Docking con el programa Argus Lab

2.3- MATERIAL Y MÉTODO

2.3.1- TIPO DE ESTUDIO.

Se realizará un estudio prolectivo, comparativo, longitudinal, observacional y experimental in silico

Es un estudio prospectivo o prolectivo porque la información será captada en el futuro para cumplirlos objetivos de trabajo.

Es comparativo, porque se tendrá dos grupos de estudio

Es longitudinal porque la variable de respuesta se mide varias veces en las unidades de estudio.

Es observacional cuando el investigador sólo mide el fenómeno estudiado pero no modifica los factores que intervienen en el proceso. (Méndez, 2014)

Es experimental in silico porque se va hacer solo en la computadora.

2.3.2- MÉTODO DE TRABAJO.

1. En los diferentes bancos de datos, se hizo la investigación para observar con determinación las estructuras de las moléculas.

El término in silico se usa en la terminología científica para referirse a experimentos biológicos llevados a cabo en un computador.

2.- En el Protein Data Bank se buscaron los principales betalactamasas.

3.- En Pub Chem se bajaron los antibióticos

4.- Se instaló el programa Argus Lab

5. Se instaló el programa Pub Chem

2.4- PALABRAS CLAVES

- Molécula
- Penicilina
- Bioinformática
- PDB
- Argus Lab
- Betalactamasa
- Penicilinasas
- Cefalosporinasas
- Betalatómicos

2.5- DESARROLLO DEL TEMA

2.5.1 MOLECULAS SELECCIONADAS

3 MBZ

COMPLEJO DE BETALACTAMASA OXA-24 EMPAPADO CON INHIBIDOR DE SA4-17 10 MM DURANTE 15 MINUTOS

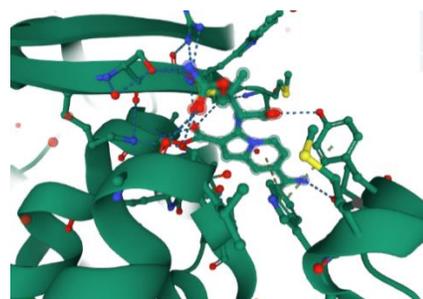
Clasificación: HIDROLASA / INHIBIDOR DE HIDROLASA

Organismo (s): *Acinetobacter baumannii*

Sistema de expresión: *Escherichia coli*

Mutación (es): No

Depositado: 2010-03-26 Publicado: 2011-03-16



Autor (es) de la deposición: Simpson, J., van den Akker, F.

fuelle: Directa.

Diseño, síntesis y estructuras cristalinas de sulfonas del ácido penicilánico sustituido con 6-alkilideno-2' como potentes inhibidores de la carbapenemasa de *Acinetobacter baumannii* OXA-24

Las β -lactamasas de clase D representan una clase diversa y en crecimiento de enzimas inactivadoras de penicilina que suelen ser resistentes a los inhibidores comerciales de β -lactamasas. Como muchas de estas enzimas se encuentran en *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a múltiples fármacos (MDR), se necesitan con urgencia nuevos inhibidores de β -lactamasa. Se sintetizaron cinco sulfonas de ácido penicilánico sustituidas en 6-alkilideno-2' (1-5) únicas y se probaron contra OXA-24, una β -lactamasa clínicamente importante que

inactiva los carbapenémicos y se encuentra en *A. baumannii*. Basándonos en los roles que juegan Tyr112 y Met223 en la β -lactamasa OXA-24, también diseñamos dos variantes (Tyr112Ala y Tyr112Ala, Met223Ala) para probar la hipótesis de que el túnel hidrofóbico formado por estos residuos influye en el reconocimiento del inhibidor. (cit, en. Bou, G, Journal of the American Chemical Society)

4QHC

ESTRUCTURA DE M. TUBERCULOSIS BETALACTAMASA (BLAC) CON INHIBIDOR QUE TIENE UN MECANISMO NOVEDOSO

Clasificación: inhibidor de hidrolasa / hidrolasa

Organismo (s): *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv

Sistema de expresión: *Escherichia coli*

Mutación (es): No

Depositado: 2014-05-28 Publicado: 2015-07-22

Autor (es) de la deposición: Hazra, S. , Blanchard, J.



Fuente: Directa.

Caracterización cinética y estructural de la interacción de 6-metilideno Penem 2 con la beta-lactamasa de *Mycobacterium tuberculosis*.

Mycobacterium tuberculosis es intrínsecamente resistente a la mayoría de los antibióticos β -lactámicos debido a la expresión constitutiva de la β -lactamasa codificada por blaC. Esta enzima tiene una actividad extremadamente alta contra

las penicilinas y cefalosporinas, pero una actividad más débil contra los carbapenémicos. La enzima puede ser inhibida por clavulanato, avibactam y ácidos borónicos. (Hazra, G. Kurz, & Wolff, 2015)

IGCE

ESTRUCTURA DE LA BETA-LACTAMASA DE ENTEROBACTER CLOACAE GC1

DOI: 10.2210 / pdb1GCE / pdb

Clasificación: HYDROLASE

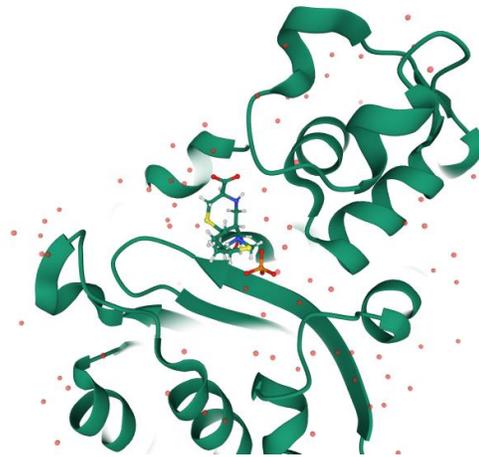
Organismo (s): Enterobacter cloacae

Sistema de expresión: Escherichia coli

Mutación (es):No

Depositado: 1999-05-17 Publicado: 1999-08-27

fuelle: Directa.



Autor (es) de la deposición: Crichlow, GV , Kuzin, AP , Nukaga, M. , Sawai, T. , Knox, JR

ESTRUCTURA DE LA BETALACTAMASA DE CLASE C DE ESPECTRO EXTENDIDO DE ENTEROBACTER CLOACAE GC1, UN MUTANTE NATURAL CON UNA INSERCIÓN DE TRIPÉPTIDO EN TÁNDEM.

Una betalactamasa de clase C de un aislado clínico de Enterobacter cloacae cepa GC1 con actividad hidrolítica mejorada para antibióticos oximiino betalactámicos se ha analizado mediante cristalografía de rayos X con una resolución de 1,8 Å. En

relación con la beta-lactamasa P99 de tipo salvaje, este mutante natural contiene una repetición en tándem muy única Ala211-Val212-Arg2.

(Crichlow, 1999)

3ZNT

ESTRUCTURA CRISTALINA DE LA BETALACTAMASA OXA-24 CLASE D CON TAZOBACTAM

DOI: 10.2210 / pdb3ZNT / pdb

Clasificación: HYDROLASE

Organismo (s): *Acinetobacter baumannii*

Sistema de expresión: *Escherichia coli*

Mutación (es): No Instantánea de datos experimentales

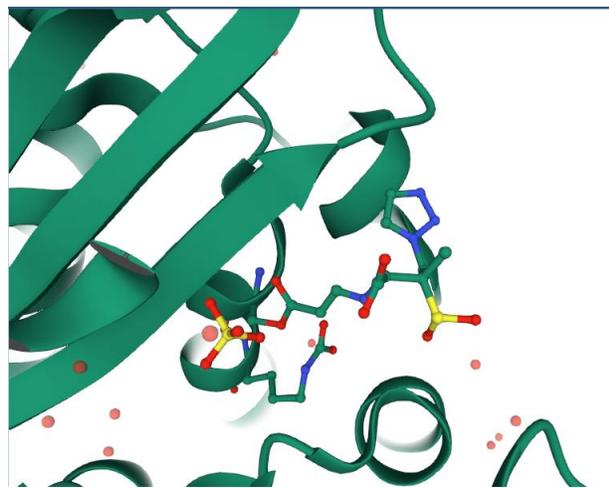
Método: DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Resolución: 1,95 Å

Libre de valor R: 0.209

Trabajo con valor R: 0,182

Valor R observado: 0,183



fuelle: Directa.

4F94

**ESTRUCTURA DE LA CLASE D BETA-LACTAMASA OXA-24 K84D
EN COMPLEJO ACIL-ENZIMÁTICO CON OXACILINA**

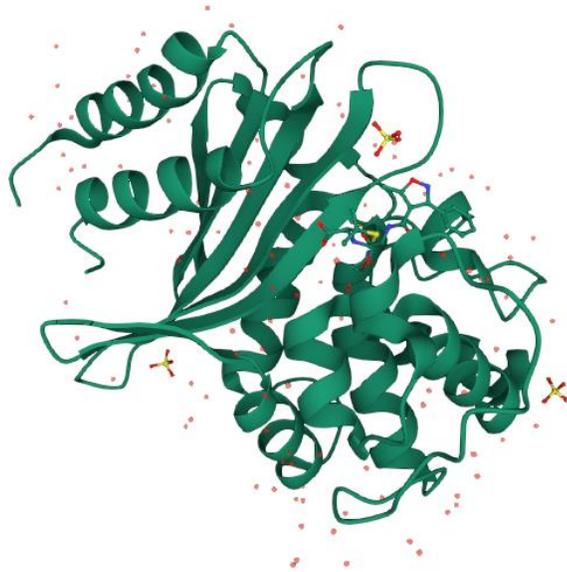
DOI: 10.2210 / pdb4F94 / pdb

Clasificación: Hidrolasa /
Antibiótico

Organismo (s): Acinetobacter
baumannii

Sistema de expresión:
Escherichia coli BL21 (DE3)

Mutación (es): Sí



Fuente: Directa.

3G2Z

**CTX-M-9 CLASE A BETA-LACTAMASA COMPLEJADA CON EL
COMPUESTO 2 (GZ2)**

DOI: 10.2210 / pdb3G2Z / pdb

Clasificación: HIDROLASA / INHIBIDOR DE
HIDROLASA

Organismo (s): Escherichia coli

Sistema de expresión: Escherichia coli

Mutación (es): No

Instantánea de datos experimentales

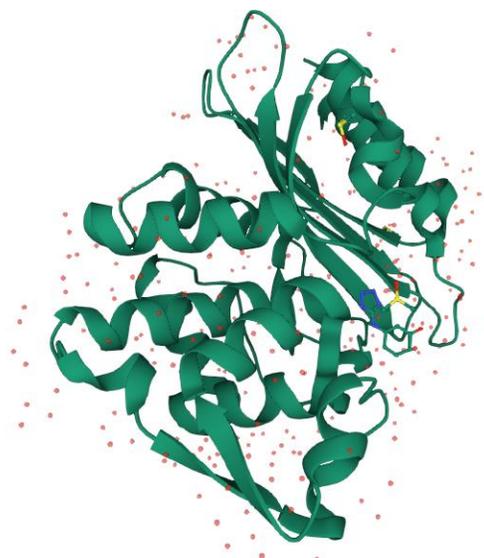
Método: DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Resolución: 1,50 Å

Valor R libre: 0.188

Trabajo con valor R: 0,151

Valor R observado: 0,153



Fuente: Directa.

Usamos acoplamiento molecular para cribar grandes bibliotecas de fragmentos contra CTX-M beta-lactamasa. Identificamos diez inhibidores de rango milimolar de los 69 compuestos probados. Las posturas de acoplamiento se correspondían estrechamente con las estructuras cristalográficas determinadas posteriormente. En particular, estos éxitos iniciales de baja afinidad mostraron poca especificidad entre CTX-M y una beta-lactamasa no relacionada, AmpC, que es inusual entre los inhibidores de beta-lactamasa. Esto es consistente con la idea de que las altas tasas de aciertos entre los fragmentos se correlacionan con una baja especificidad inicial.

A medida que avanzaban los inhibidores, tanto la especificidad como la afinidad aumentaron juntas, lo que dio lugar a nuestro conocimiento, los primeros inhibidores no covalentes de rango micromolar contra una betalactamasa de clase A. (Chen, 2009)

3BLS

AMPC BETA-LACTAMASA DE ESCHERICHIA COLI

DOI: 10.2210 / pdb3BLS / pdb

Clasificación: CEPHALOSPORINASE

Organismo (s): Escherichia coli K-12

Sistema de expresión: Escherichia coli

Mutación (es): No

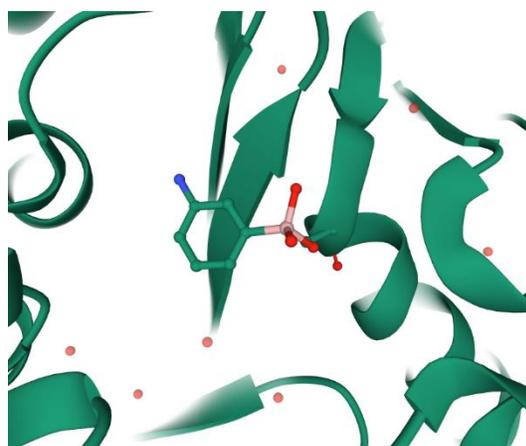
Instantánea de datos experimentales

Método: DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Resolución: 2,30 Å

Trabajo con valor R: 0,159

Valor R observado: 0,159



Fuente: Directa.

Las estructuras de la betalactamasa AmpC de Escherichia coli, sola y en complejo con un análogo del estado de transición, se han determinado mediante cristalografía de rayos X. La enzima nativa se determinó con una resolución de 2,0 Å, y la estructura con el análogo de estado de transición del ácido m-aminofenilborónico se determinó con una resolución de 2,3 Å. La estructura de AmpC de E. coli se asemeja a las determinadas previamente para las enzimas de clase C de Enterobacter cloacae y Citrobacter freundii. El análogo del estado de transición, el ácido m-aminofenilborónico, hace varias interacciones con AmpC que fueron inesperadas. Quizás lo más sorprendente es que el "oxianión" putativo del ácido

borónico forma lo que parece ser un enlace de hidrógeno con el oxígeno del carbonilo de la cadena principal de Ala318, lo que sugiere que este átomo está protonado. Aunque esta interacción no se ha discutido previamente, un contacto de oxígeno del carbonilo con el oxianión putativo o el oxígeno del carbonilo del ligando aparece en la mayoría de los complejos que involucran una enzima que reconoce beta-lactámicos. (Usher, 1998)

3S4X

ESTRUCTURA CRISTALINA DEL MUTANTE ASN152GLY DE LA BETA-LACTAMASA P99

DOI: 10.2210 / pdb3S4X / pdb

Clasificación: HYDROLASE

Organismo (s): Enterobacter cloacae

Sistema de expresión: Escherichia coli BL21 (DE3)

Mutación (es): Sí

Instantánea de datos experimentales

Método: DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Resolución: 1,95 Å

Valor R libre: 0.234

Trabajo con valor R: 0,176

Valor R observado: 0,178



Fuente: Directa.

La cefalosporinasa P99 es una β -lactamasa de clase C que es responsable en parte de la resistencia bacteriana generalizada a los antibióticos β -lactámicos. Se ha demostrado que las mutaciones del residuo del sitio activo conservado Asn152 de la enzima alteran la especificidad del sustrato de β -lactama in vivo. La mutación de Asn152 en una glicina es notable porque exhibe un cambio de selectividad de sustrato in vivo. Para comprender mejor la base estructural de este cambio observado, se determinó la estructura cristalina de rayos X del mutante apo Asn152Gly de P99 con una resolución de 1,95 Å. Inesperadamente, se observó unida en el sitio activo la etiqueta artificial His C-terminal de una molécula relacionada simétricamente. La etiqueta His hace varias interacciones con residuos clave del sitio activo, así como con varios iones sulfato. (Ruble, J. F., Lefurgy, S. T., Cornish, V. W., & Powers, R. A. 2012).

1RGZ

ENTEROBACTER CLOACAE GC1 CLASE C BETA-LACTAMASA COMPLEJADO CON ANÁLOGO DE CEFOTAXIMA EN ESTADO DE TRANSICIÓN

DOI: 10.2210 / pdb1RGZ / pdb

Clasificación: HYDROLASE

Organismo (s): Enterobacter cloacae

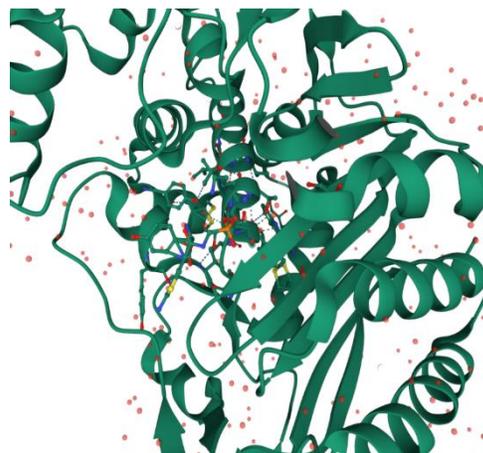
Sistema de expresión: Escherichia coli

Mutación (es): No

Instantánea de datos experimentales

Método: DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Resolución: 1,37 Å



Fuente: Directa.

Libre de valor R: 0.195

Trabajo con valor R: 0,139

Valor R observado: 0,139

La enzima *Enterobacter cloacae* GC1 es un ejemplo de betalactamasa ES de clase C. A diferencia de las formas de tipo salvaje (WT), como las enzimas *E. cloacae* P99 y *Citrobacter freundii*, la betalactamasa ES GC1 es capaz de hidrolizar rápidamente cefalosporinas de tercera generación como cefotaxima y ceftazidima. Para comprender la base de esta actividad ES, se sintetizó y caracterizó el 2- (2-aminotiazol-4-il) -2 - [(Z) -metoxiimino] acetilaminometilfosfonato de m-nitrofenilo. Este fosfonato se diseñó para generar un análogo de estado de transición para el recambio de cefotaxima.

(Nukaga, 2004)

1RGY

CITROBACTER FREUNDII GN346 CLASE C BETA-LACTAMASA COMPLEJADO CON ANÁLOGO DE ESTADO DE TRANSICIÓN DE CEFOTAXIMA

DOI: 10.2210 / pdb1RGY / pdb

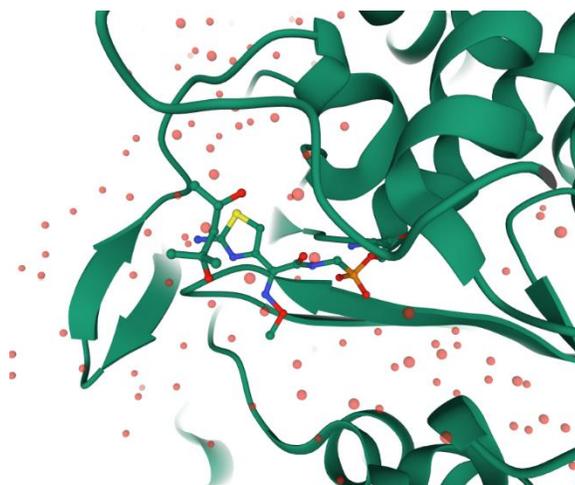
Clasificación: HYDROLASE

Organismo (s): *Citrobacter freundii*

Sistema de expresión: *Escherichia coli*

Mutación (es): No

Instantánea de datos experimentales



Fuente: Directa.

Método: DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Resolución: 1,52 Å

Libre de valor R: 0.217

Trabajo con valor R: 0,195

Valor R observado: 0,195

La enzima *Enterobacter cloacae* GC1 es un ejemplo de betalactamasa ES de clase C. A diferencia de las formas de tipo salvaje (WT), como las enzimas *E. cloacae* P99 y *Citrobacter freundii*, la betalactamasa ES GC1 es capaz de hidrolizar rápidamente cefalosporinas de tercera generación como cefotaxima y ceftazidima. Para comprender la base de esta actividad ES, se sintetizó y caracterizó el 2- (2-aminotiazol-4-il) -2 - [(Z) -metoxiimino] acetilaminometilfosfonato de m-nitrofenilo. Este fosfonato se diseñó para generar un análogo de estado de transición para el recambio de cefotaxima. Las estructuras cristalinas de los complejos del fosfonato con betalactamasas ES GC1 y WT *C. freundii* GN346 se han determinado a alta resolución (1,4-1,5 Angstroms). El análogo unido a serina del estado de transición tetraédrico para la desacilación exhibe una geometría de unión muy diferente en cada enzima. En la beta-lactamasa WT, la cadena lateral similar a la cefotaxima se apiña contra el asa Omega y debe sobresalir del sitio de unión con su rama de metiloxima expuesta. (Nukaga, 2004)

1GCE

ESTRUCTURA DE LA BETA-LACTAMASA DE ENTEROBACTER CLOACAE GC1

DOI: 10.2210 / pdb1GCE / pdb

Clasificación: HYDROLASE

Organismo (s): *Enterobacter cloacae*

Sistema de expresión: *Escherichia coli*

Mutación (es): No

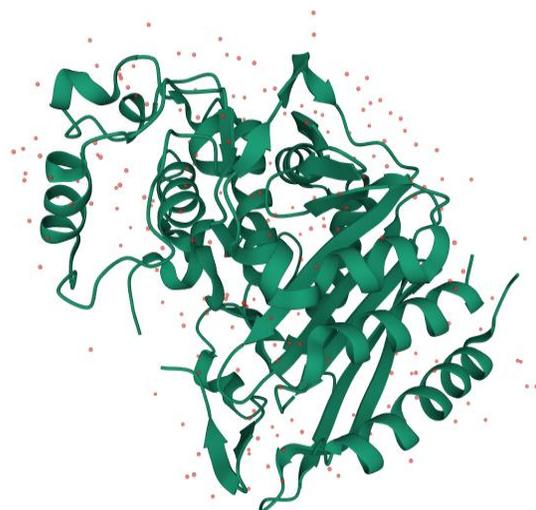
Instantánea de datos experimentales

Método: DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Resolución: 1,80 Å

Valor R libre: 0.232

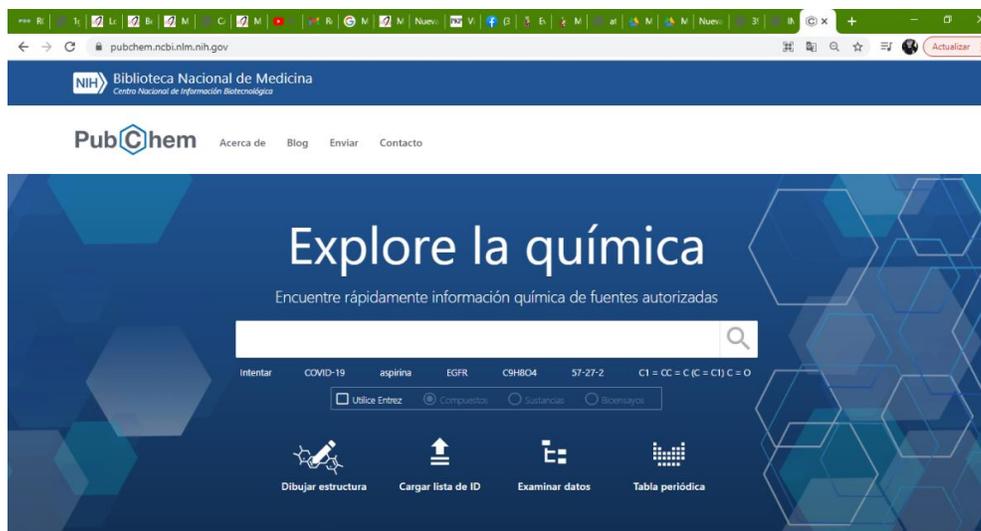
Trabajo con valor R: 0,202



Fuente: Directa.

Una betalactamasa de clase C de un aislado clínico de *Enterobacter cloacae* cepa GC1 con actividad hidrolítica mejorada para antibióticos oximiino betalactámicos se ha analizado mediante cristalografía de rayos X con una resolución de 1,8 Å. En relación con la beta-lactamasa P99 de tipo salvaje, este mutante natural contiene una repetición en tándem muy única Ala211-Val212-Arg213 [Nugaka et al. (1995) J. Biol. Chem. 270, 5729-5735].

Se buscó en la dirección <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, que es la biblioteca más grande del mundo sobre químicos, se pueden encontrar por nombre, fórmula molecular, estructura, se puede encontrar estado físico actividad biológica y más.



Fuente: directa. Se puede observar el inicio de la página donde se podrá explorar la molécula que se desea.

RESUMEN COMPUESTO

Penicilina v

PubChem CID: 6869

Estructura

Encuentra estructuras similares

Seguridad química

Instant Health Hazard

Ficha técnica del resumen de seguridad química de laboratorio (LCSS)

Fórmula molecular

$C_{18}H_{19}N_2O_5S$

penicilina v
Fenoximetipenicilina
Oxacilina
Penicilina fenoximetil
Fenomicilina

Sinónimos

Más...

Peso molecular

350.4 n / mol

Citar Descargar

CONTENIDO

- Título y resumen
- 1 Estructuras
- 2 Nombres e identificadores
- 3 Propiedades químicas y físicas
- 4 Registros relacionados
- 5 proveedores de productos químicos
- 6 Información sobre medicamentos y medicamentos
- 7 Farmacología y Bioquímica
- 8 Uso y fabricación
- 9 Seguridad y peligros
- 10 Toxicidad
- 11 Trastornos y enfermedades asociados
- 12 Literatura
- 13 patentes

Fuente:Directa.

Ahí pones el componente que buscas, en el caso de las penicilinas, buscamos penicilina V y se encuentra todos los compuestos con la penicilina V, le das click al que deseas obtener información. Nos aparece la estructura molecular, su modelo interactivo, ya sea 2D, 3D o cristal, sus efectos biológicos, su fórmula de que otra manera se puede llamar, peso molecular, fecha de la última actualización, y hasta el último una descripción del producto. Para poder ver mejor su estructura, lo coloque en 3D, y podía resalta lo que yo quisiera de la estructura.

PubChem Penicilina v (Compuesto)

1.2 Conformador 3D

Encuentra estructuras 3D similares Obtener la imagen Descargar

Modelo interactivo de estructura química

- Bola y palo
- Palos
- Marco de alambre
- Llena el espacio
- Mostrar Hidrógenos
- Animar

PubChem

1.3 Estructuras de cristal

Mostrando 1 de 2 Ver más

Número CCDC	236506
Datos de estructura	DOI: 10.5517/cc3v37h

Citar Descargar

CONTENIDO

- 1 Estructuras
- 2 Nombres e identificadores
- 3 Propiedades químicas y físicas
- 4 Registros relacionados
- 5 proveedores de productos químicos
- 6 Información sobre medicamentos y medicamentos
- 7 Farmacología y Bioquímica
- 8 Uso y fabricación
- 9 Seguridad y peligros
- 10 Toxicidad
- 11 Trastornos y enfermedades asociados
- 12 Literatura
- 13 patentes

Fuente: Directa.

En donde dice contenido puedes encontrar toda la información que quieras sobre el producto en este caso la penicilina V y sus diferentes combinaciones con otros fármacos, puedes citarlos o descargarlos. Para tener una mejor experiencia lo descargue en formato XML y también se bajo el programa open babel para convertir, analizar, almacenar datos necesarios de la moléculas.

pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6869#section=3D-Conformer

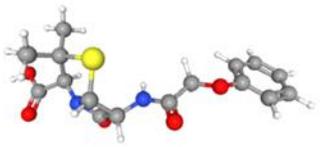
PubChem Penicilina v (Compuesto)

1.2 Conformador 3D

Encuentra estructuras 3D similares Obtener la imagen Descargar

Modelo interactivo de estructura química

- Bola y palo
- Palos
- Marco de alambre
- Llena el espacio
- Mostrar Hidrógenos
- Animar



PubChem

1.3 Estructuras de cristal

Mostrando 1 de 2 Ver más

Citar Descargar

CONTENIDO

- Título y resumen
- 1 Estructuras
- 2 Nombres e identificadores
- 3 Propiedades químicas y físicas
- 4 Registros relacionados
- 5 proveedores de productos químicos
- 6 Información sobre medicamentos y medicamentos
- 7 Farmacología y Bioquímica
- 8 Uso y fabricación
- 9 Seguridad y peligros
- 10 Toxicidad
- 11 Trastornos y enfermedades

Fuente: Directa

OpenBabelGUI

File View Plugins Help

INPUT FORMAT

xml -- General XML format

Use this format for all input files (ignore file extensions)

C:\Users\elekra\Desktop\isa\SERVICIO SOCIAL

Input below (ignore input file)

CONVERT

OUTPUT FORMAT

pdb -- Protein Data Bank format

Output file

Output below only (no output file) Display in fi

Start import at molecule # specified

End import at molecule # specified

Continue with next object after error, if possible

Compress the output with gzip

Decompress the input with gzip

Attempt to translate keywords

Delete hydrogens (make implicit)

Add hydrogens (make explicit)

Add hydrogens appropriate for this pH

Convert dative bonds e.g. -[N+](=[O-])=O to -N(=O)=O

Make dative bonds e.g. -[N+](=[O-])=O from -N(=O)=O

Remove all but the largest contiguous fragment

Center Coordinates

Combine mols in first file with others by name

Convert only if match SMARTS or mols in file:

Filter: convert only when tests are true:

Add properties from descriptors

Delete properties in list

Append properties or descriptors in list to title:

Join all input molecules into a single output molecule

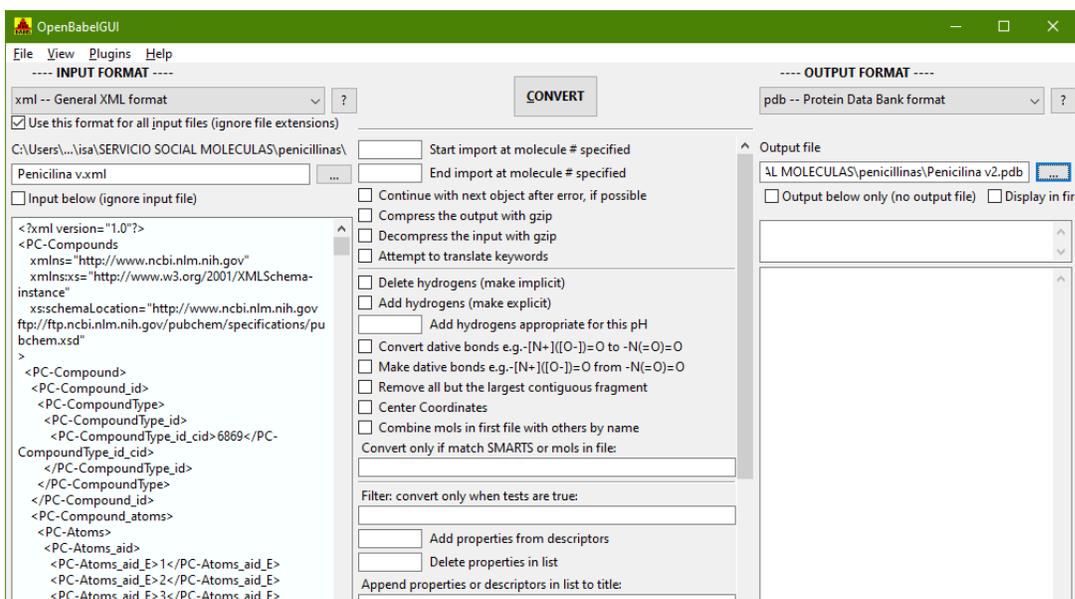
Output disconnected fragments separately

add or replace a property (SDF)

Add or replace molecule title

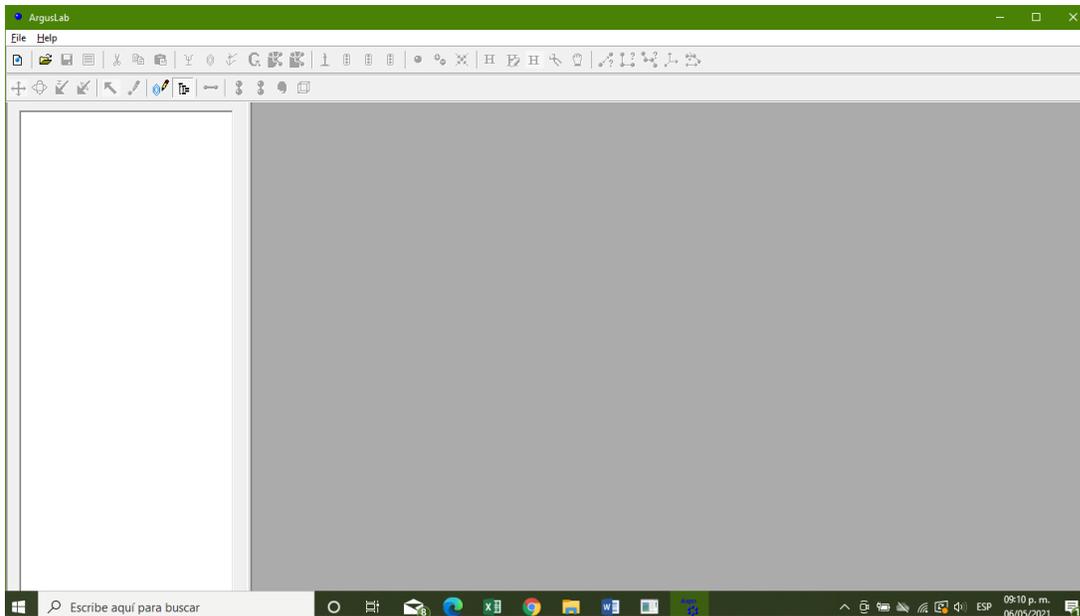
Fuente: Direccta.

Aquí ya para poder analizar la molécula con mayor detalle la convertías en formato Protein data Bank Formant de lado derecho elegí el archivo de la descarga de pubChem y de lado izquierdo hacías lo mismo pero le cambiabas el nombre de la extensión XML. Y convertías tu molécula.



Fuente: Directa.

Después descargabas el programa ArgusLab, donde podías ver los componentes de las moléculas y experimentar viendo cómo era sin algunas de sus moléculas.



Fuente: Directa.

Para las moléculas, en el buscador, ponemos la página <https://www.rcsb.org/structure> donde solo coloque el nombre de las moléculas y aparecía, es un recurso que ayuda a los investigadores y a estudiantes a comprender un poco más sobre los aspectos de la biomedicina.



Fuente: Directa

3 MBZ
 Complejo de betalactamasa OXA-24 empapado con inhibidor de SA4-17 10 mM durante 15 minutos
 DOI: 10.2210 / pdb3MBZ / pdb
 Clasificación: **HIDROLASA / INHIBIDOR DE HIDROLASA**
 Organismo (s): *Acinetobacter baumannii*
 Sistema de expresión: *Escherichia coli*
 Mutación (es): No

Depositado: 2010-03-26 Publicado: 2011-03-16
 Autor (es) de la deposición: Sampson, J. , van den Akker, F.

Instantánea de datos experimentales
 Método: DIFRACCIÓN DE RAYOS X
 Resolución: 2.60 Å
 Valor R libre: 0.211
 Trabajo con valor R: 0.174
 Valor R observado: 0.176

Validación de wwPDB

Metric	Percentile Ranks	Value
Rfrees		0.204
Clashscore		4
Ramachandran outliers		0
Sidechain outliers		6.8%
RSRZ outliers		1.2%

Fuente: Directa.

Tiene todo para que interactúes con la molécula, en la parte derecha se observa todo lo que tiene y para que pueda aprender un poco más sobre la molécula, composición y enlaces.

Medicines
 Búsqueda de motivos estructurales
 Componentes: 3 MBZ
 Preestableci + Agregar

Polímero	Dibujos animados	...
Ligando	Bola y palo	...
No estándar	Bola y palo	...
Agua	Bola y palo	...
Ion	Bola y palo	...

Unidad de celda P 41 21 2
 Densidad
 Simetría de ensamblaje
 Exportar animación

Fuente: Directa

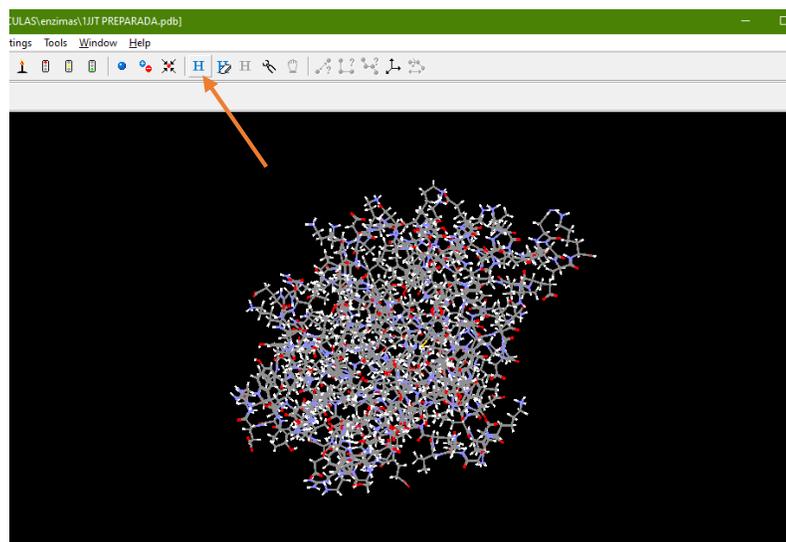
CAPÍTULO 3

RESULTADOS

6- resultados

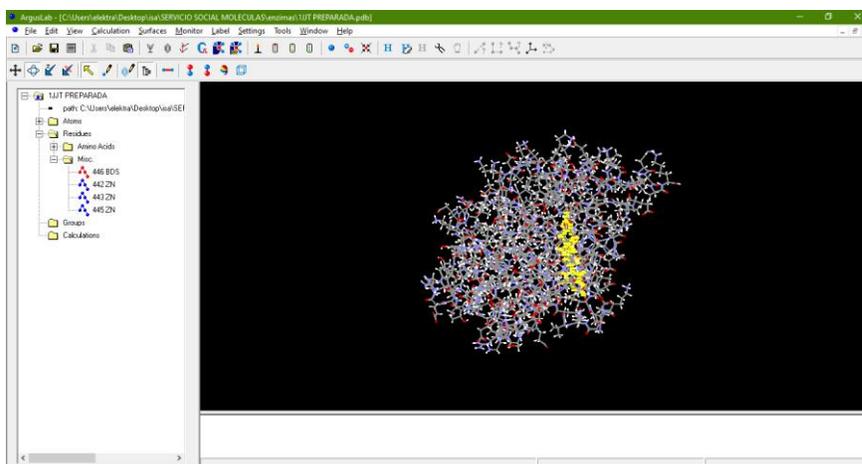
Con las enzimas ya descargadas y los archivos en las carpetas, fui seleccionando una por una para poder trabajar con ellas, al seleccionar cualquier enzima me habría en automático la enzima en ArgusLab.

Trabaje primero con la enzima 1JJT. Para obtener sus resultados de la interacción de la enzima se seleccionó la H el botón de una de las barras superiores (hidrogeno) ya que esta proteína se calculó por rayos X y estos no detectan hidrógenos.



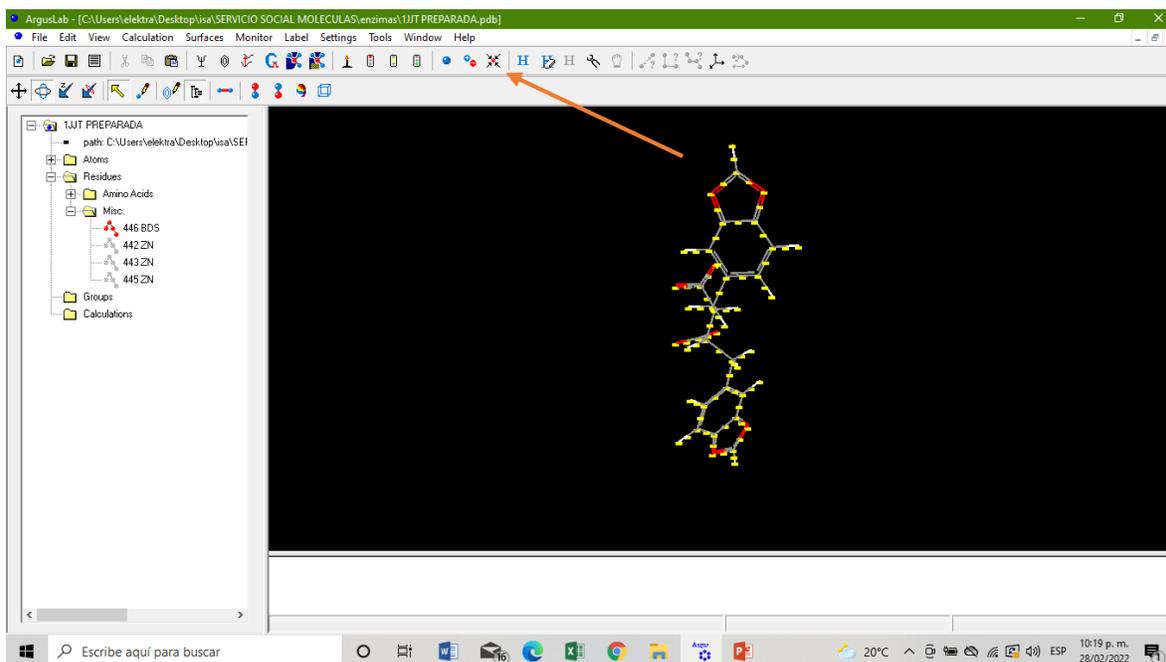
Fuente: Directa.

Después seleccione en donde se encuentra el archivo de la enzima a lado izquierdo el cuadro de + y se desprendieron otras carpetas con el nombre de, átomos, desprender otras dos carpetas que digan aminoácidos y misceláneos. Le di clic en misceláneos y se desprendieron 4 moléculas, a la cual solo seleccione la molécula 446 BDS y se ilumino parte de la enzima, mostrando los átomos involucrados.



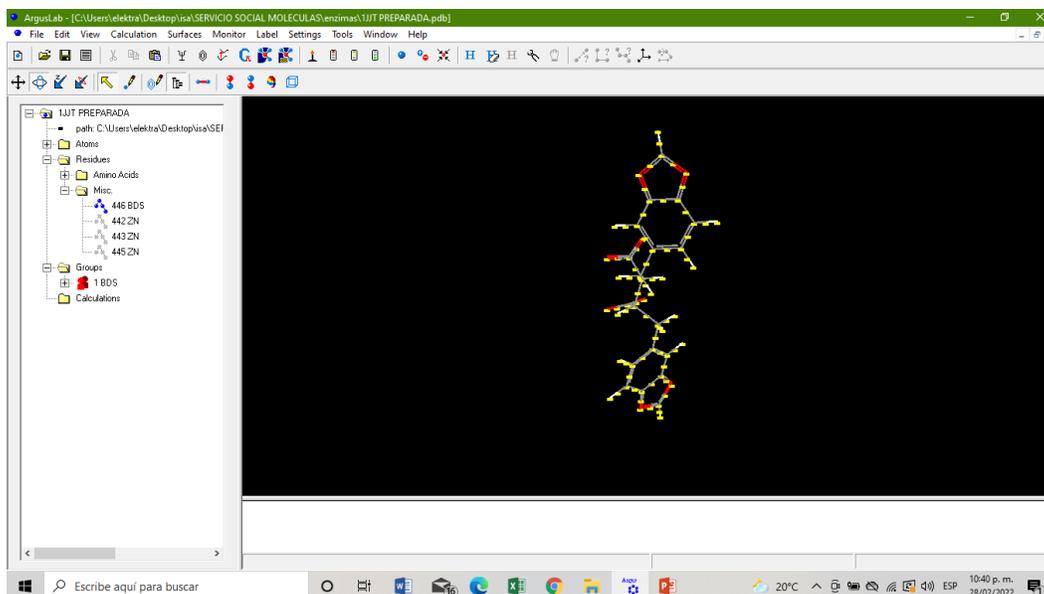
Fuente: Directa.

Después que se ilumine el sitio activo de la enzima, nos vamos a la parte superior en donde dice edit. Y seleccionamos, en hide Unselected para que solo podamos ver esa parte de los átomos y si queremos ver más detalles, para centrar la molécula seleccionamos el botón de las flechas hacia dentro y se observa con mas detalles los átomos.



Fuente: Directa.

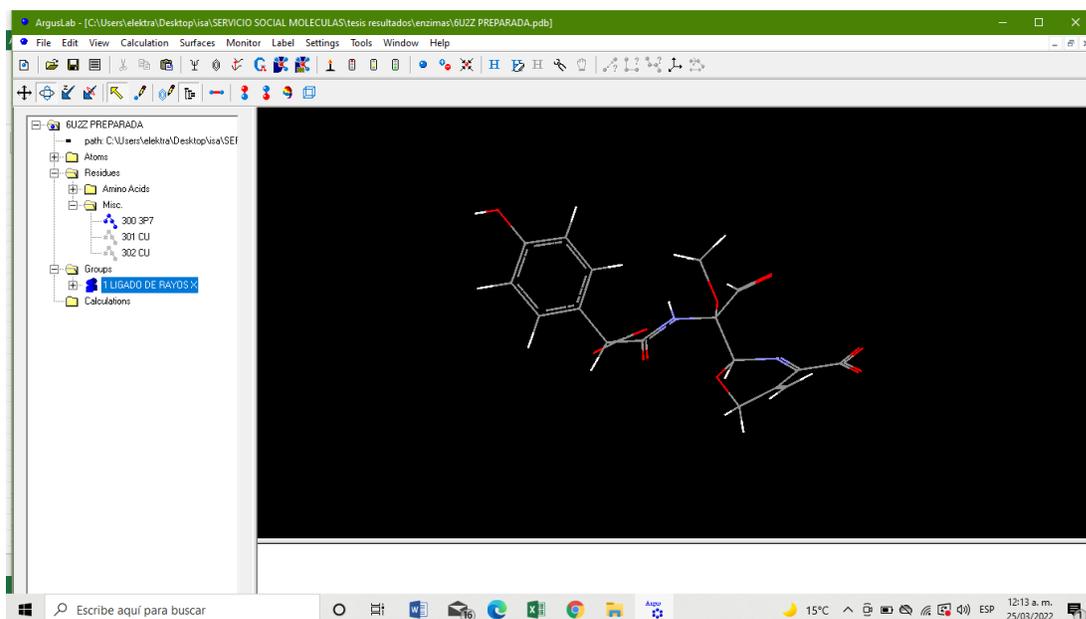
Después se le dio clic a las moléculas 446 BDS, se le dio click derecho y se selecciona la opción make a Ligand group from this residus. Después nos vamos a la carpeta de grupos y seleccionamos 1BDS , seleccionado con clic derecho en la opción de modify Group.



Fuente:Directa.

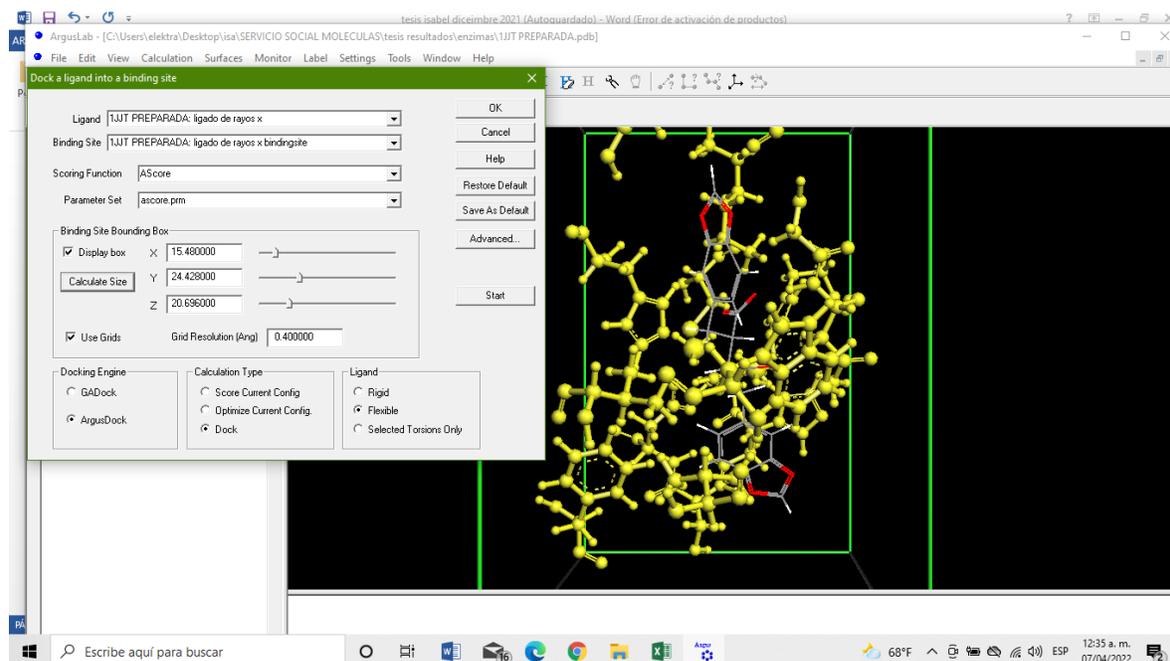
Cuando le aprietas a esa opción te sale una ventana donde en name le pondrás, ligado de rayos x y le das en la opción, ok.

Para ver los aminoácidos de sitio activo se da click en 1 ligado de rayos x y le das click en make a bliding site



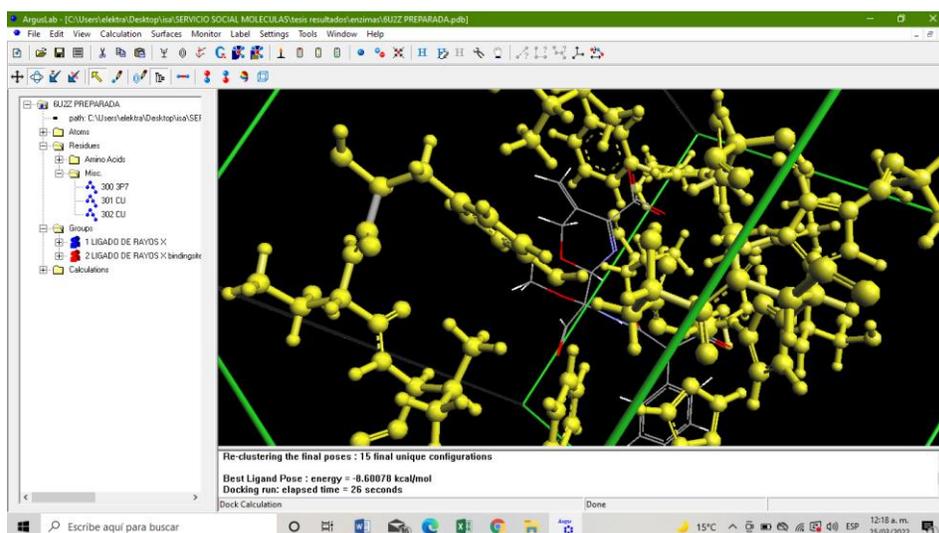
Fuente:Directa.

Después te vas al segundo y le das clic derecho en la opción ball cylinder low. Vamos a calcular en la opción de arriba en la última barra en calculation y le damos clic, nos vamos a dock a ligand, le damos clic y nos aparecerá un cubo verde, después nos vamos a calculate size y le damos a star



Fuente: Directa.

Muestras hace el cálculo se observa cómo Para guardar la molécula le ponemos en la opción File y en save as. Y la colocamos en la carpeta que decidamos

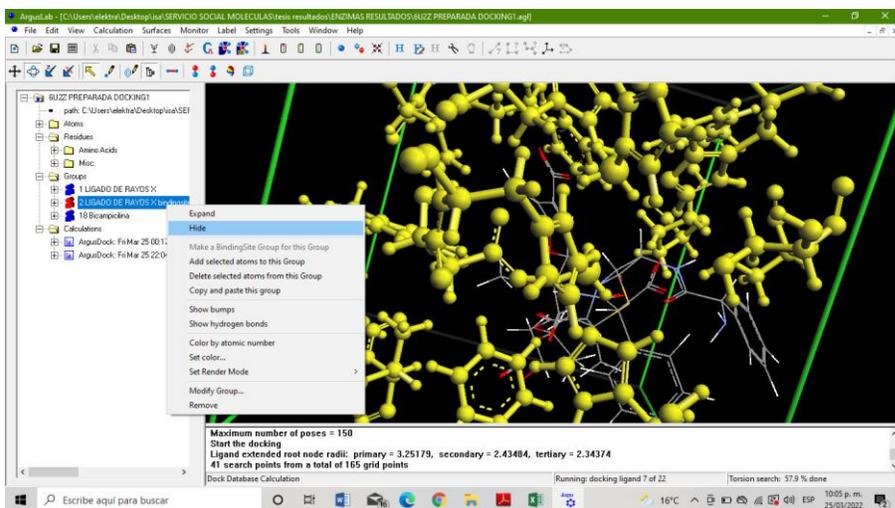


Fuente:
Directa.

DOCKING

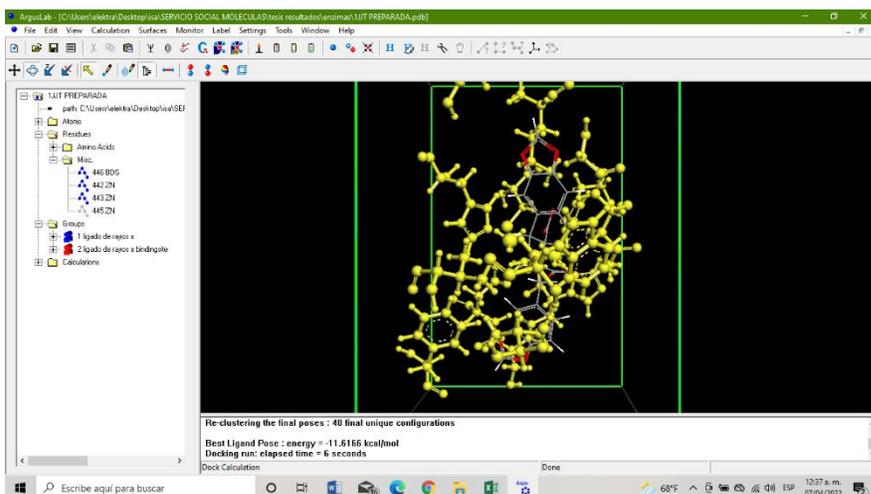
Ya que tengamos las enzimas preparadas haremos que con la base de datos de cada antibiótico, tanto cefalosporinas como penicilinas, interactúen con cada una de las enzimas.

Empezaremos con iluminar el ligando 2 donde lo vamos a apagar al hacer clic derecho y colocar la opción de Hide.



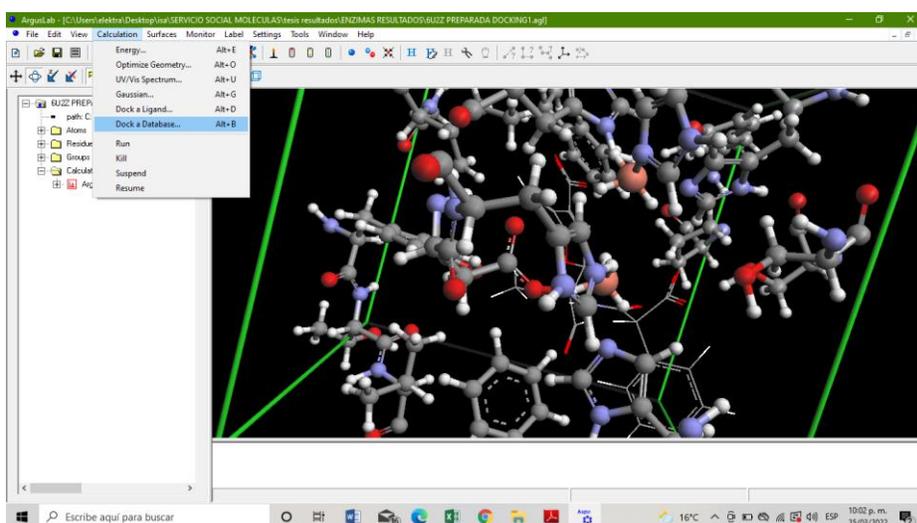
Fuente directa

Cuando hagamos eso se apagará la mayoría de los aminoácidos y quedará el sitio activo de la enzima.



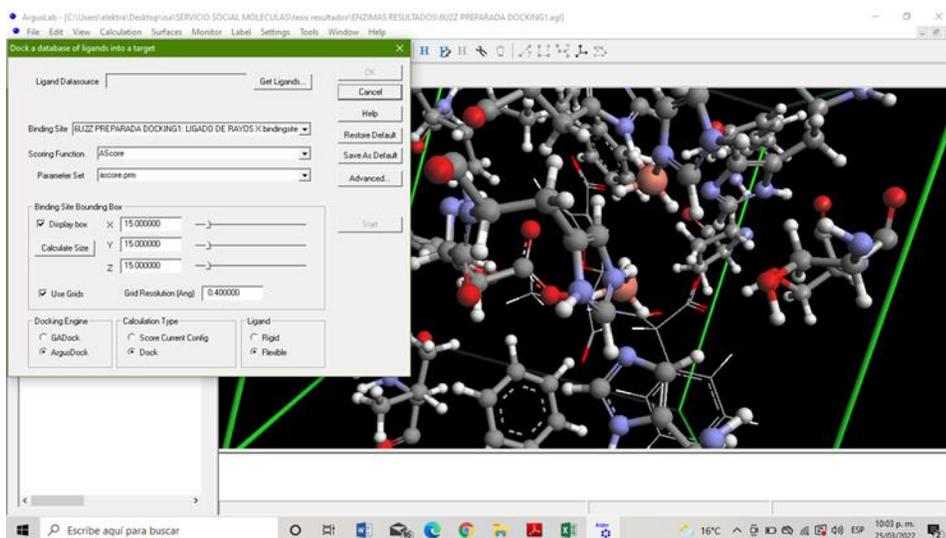
Fuente: Directa.

Cuando tengamos esto apagado, nos iremos a la opción de calculation, en la parte superior, y en sus opciones colocamos Dock a database.



Fuente: Directa

Después nos aparecerá un cuadro de opciones donde en set ligando daremos clic y nos mandara a archivo, donde nos iremos a la carpeta donde este la base de datos de las penicilinas o de las cefalosporinas, cuando le demás clic se cargara a este programa y solo se aprieta star.



Fuente: Directa.

Y solo el programa va haciendo los cálculos de cada antibiótico con cada enzima. Todos estos resultados deben de ir en una carpeta específica de cada enzima para no confundirse.

Cuando los resultados estén listos se pasan a un archivo en Excel para su análisis

Ligand	1JJT	1RQY	3FV7	3LCE	3MBZ	3ZNT	4K53	6UZZ	3BLS	3GZZ	4F94
Cefaclor,	-0.1097	-0.0998	-0.1082	-0.1064	-0.1059	-0.1041	-0.1109	-0.1125	-0.1016	-0.1183	-0.1161
Cefalosporina acidi	-0.1250	-0.1208	-0.1219	-0.1288	-0.1134	-0.1357	-0.1352	-0.1238	-0.1326	-0.1346	-0.1299
Cefalosporina R	-0.1113	-0.1203	-0.1153	-0.1233	-0.1128	-0.1172	-0.1170	-0.1256	-0.1110	-0.1287	-0.1212
Cefalosporina N	-0.1113	-0.1203	-0.1153	-0.1233	-0.1128	-0.1172	-0.1170	-0.1256	-0.1110	-0.1299	-0.1212
Adicilina,	-0.1113	-0.1203	-0.1127	-0.1200	-0.1113	-0.1226	-0.1136	-0.1265	-0.1107	-0.1299	-0.1216
Penicilina F,	-0.1153	-0.1207	-0.1072	-0.1153	-0.1164	-0.1093	-0.1135	-0.1180	-0.1157	-0.1317	-0.1144
Diacetoxi cefalospori	-0.1071	-0.1062	-0.1063	-0.1225	-0.1241	-0.1145	-0.1196	-0.1122	-0.1118	-0.1217	-0.1256
Cefadroxil,	-0.1040	-0.1023	-0.1072	-0.1138	-0.1166	-0.1116	-0.1120	-0.1208	-0.1050	-0.1115	-0.1073
Ceftibuten,	-0.1100	-0.1176	-0.1187	-0.1187	-0.1182	-0.1173	-0.1082	-0.1135	-0.1106	-0.1333	-0.1164
Meticilina,	-0.1188	-0.1296	-0.1180	-0.1245	-0.1226	-0.1230	-0.1225	-0.1215	-0.1330	-0.1362	-0.1244
Carbenicilina,	-0.1008	-0.1081	-0.1036	-0.1125	-0.1111	-0.1053	-0.1054	-0.1204	-0.1021	-0.1255	-0.1073
Amoxicilina,	-0.1060	-0.1079	-0.1100	-0.1197	-0.1223	-0.1103	-0.1146	-0.1208	-0.1061	-0.1307	-0.1094
Ticarcilina,	-0.1270	-0.1141	-0.1044	-0.1149	-0.1123	-0.1067	-0.1077	-0.1129	-0.1010	-0.1212	-0.1085
Clorofenoximetilpeni	-0.1141	-0.1088	-0.1143	-0.1114	-0.1073	-0.1030	-0.1102	-0.1056	-0.1051	-0.1304	-0.1108
Cefalosporina 7	-0.0991	-0.1078	-0.1006	-0.1019	-0.1018	-0.1093	-0.1009	-0.1121	-0.1026	-0.1135	-0.1134
Cefalosporina C	-0.1158	-0.1060	-0.1143	-0.1190	-0.1106	-0.1070	-0.1139	-0.1099	-0.1039	-0.1359	-0.1224
Ampicilina,	-0.0996	-0.1122	-0.1013	-0.1091	-0.1062	-0.1076	-0.1044	-0.1117	-0.1087	-0.1207	-0.1115
Penicilina S	-0.1115	-0.1097	-0.1107	-0.1117	-0.1111	-0.1109	-0.1062	-0.1133	-0.1079	-0.1243	-0.1093
Cefazolina,	-0.1014	-0.1146	-0.1234	-0.1170	-0.1169	-0.1108	-0.1138	-0.1079	-0.1100	-0.1177	-0.1178
Cefotaxina,	-0.1177	-0.1122	-0.1154	-0.1351	-0.1254	-0.1248	-0.1155	-0.1246	-0.1182	-0.1396	-0.1229
Cefalexina,	-0.1008	-0.0997	-0.1126	-0.1093	-0.1041	-0.1161	-0.1012	-0.1126	-0.1023	-0.1204	-0.1131
Amilpenicilina,	-0.1144	-0.1185	-0.1178	-0.1169	-0.1181	-0.1194	-0.1115	-0.1179	-0.1234	-0.1394	-0.1164

Fuente: Directa

RESULTADOS Y PORCENTAJE DE CADA ANTIBIOTICO RESULTADOS COMPARADOS CON DIFERENTES BETALACTAMICOS REPORTADOS

Ligand	MTi 1	MTi2	
Cefaclor,	0.84426682	0.91163107	0.766666 – 0.8269
Cefalosporina acido	0.84257578	0.90497771	
Cefalosporina R	0.842603	0.90214574	
Cefalosporina N	0.84221247	0.9000066	
Adicilina,	0.84104167	0.89386968	0.58
Penicilina F,	0.84091073	0.8919956	
Diacetoxi cefalosporine,	0.83997587	0.89107969	
Cefadroxil,	0.84007646	0.8888601	0.659
Ceftibuten,	0.83970718	0.88600602	
Meticilina,	0.83863315	0.88036564	0.95
Carbenicilina,	0.83715823	0.87417599	
Amoxicilina,	0.83462296	0.86593213	0.593
Ticarcilina,	0.83499729	0.86519413	0.891
Clorofenoximetilpenicilina,	0.8356266	0.86392583	
Cefalosporina 7	0.83472248	0.86295024	
Cefalosporina C	0.83341924	0.85863309	
Ampicilina,	0.83325421	0.85707309	0.53

Penicilina S	0.83443718	0.85476947	
Cefazolina,	0.83125245	0.84459423	0.743
Cefotaxina,	0.82918897	0.84300556	0.9999999
Cefalexina,	0.8289275	0.84107355	0.68
Amilpenicilina,	0.8283038	0.83902343	
Penicilina G	0.82848347	0.83705618	0.75
Mecilinam,	0.8287396	0.83703056	
Cefuroxima,	0.82290696	0.82254518	0.89
Penicilina V	0.82365614	0.82087931	0.871
Piperacilina,	0.82025711	0.82064038	
Flucloxacilina,	0.82516732	0.82013573	
Azlocilina,	0.8200929	0.81940394	
Ceftriaxona,	0.82195949	0.81391627	0.87
Cefixima,	0.81758502	0.81052569	0.89
Cefotixina,	0.81860384	0.80916839	0.984
Cefptixina,	0.81860384	0.80916839	0.799
Bicampicilina,	0.81812784	0.80783746	
Cefalosporina Mustard	0.81589756	0.80752466	
Oxacilina,	0.81980307	0.80411893	0.69

CAPÍTULO 4
ANALISIS DE RESULTADOS

4.1- ANALISIS DE RESULTADOS

En los resultados del docking podemos observar el porcentaje que tiene cada antibiótico, ante las betalactamasas seleccionadas, están ordenados de mayor al menor, el que tiene más efectividad contra estas enzimas que analizamos es el Cefaclor, teniendo un porcentaje del MTi 1 del 0.84426682 (84%) y del MTi2 del 0.91163107 (91%), este antibiótico es ideal para bacterias que provocan neumonía y infecciones del tracto respiratorio y de la piel, se pudo encontrar en la literatura en internet que este antibiótico que proviene de las cefalosporinas tiene una efectividad en *S. aureus* y en *Klebsiella pneumoniae* del 0.76666 (76%) al 0.8269 (82%), un poco diferente de nuestros resultados en de estas betalactamasas del 16% , el segundo antibiótico sería la cefalosporina ácido con un resultado del MTi1 del 0.84257578 (84%) y de MTi2, 0.90497771 (90%), y los 2 antibióticos que le siguen son la cefalosporina R con 0.842603, (84%) y en el MTi 2, del 0.90214574 (90%), cefalosporina N, con MTi1 con 0.84221247 (84%) y de MTi2 con 0.9000066 (90%), estos son los 4 antibióticos con mayor eficacia ante estas enzimas , los de menor, sería la Cefalosporina Mustard y la Oxacilina, estos antibióticos son para infecciones respiratorias, ORL, de los riñones, urogenitales, neuro-meníngeas, óseas y articulares, endocarditis. infecciones sensibles de la piel causadas por estafilococos y/o estreptococo establecimiento de una derivación interna del LCR, la cefalosporina Mustard tiene un porcentaje de MTi1 , 0.81589756 (81%) y de MTi2 del 0.80752466 (80%) de la Oxacilina arrojó un resultado de MTi1 del 0.81980307 (81%), y del Mti2 del 0.80411893 (80%), estos resultados son diferentes a los que están reportados en internet, en internet este antibiótico tiene una efectividad del 0.69, (69%).

Los demás antibióticos como son las Adicilina, en MTi1, tenían un porcentaje de 0.84104167, (84%) y de MTi2, 0.89386968 (89%) en internet hay reportes donde sale con un resultado del 0.58, (58%), hay una diferencia del 31 %, en el Cefadroxil, con las enzimas, se tuvo un resultado del MTi1 del 0.84007646 (84%) y del MTi2 del 0.8888601 (88%), y en internet se encontró un resultado del 0.659 (65%), una diferencia del 23% con respecto a la Mti2, con Meticilina, en MT1 se obtuvo

0.83863315 (83%) y del MT2 , 0.88036564 (88%), en internet se encontró un porcentaje del 0.95, (95%), con una diferencia de la MTi2 del 7%, con la Amoxicilina, en la MTi1 se obtuvo 0.83462296 (83%) y en la MTi2 del 0.86593213 (86%), en internet se encontró el 0.593(59%) por lo que hay una diferencia del 27% ,la Ticarcilina tiene un resultado del 0.83499729 (83%)y del MTi2 del 0.86519413 (86%) , en internet se encontró un valor del , 0.891(89%), esto dejo una diferencia del 3 % al MTi2 , la Ampicilina en MTi1se determino el porcentaje de 0.83325421(83%) y del MTi2 del 0.85707309 (85%) y en internet se encontró un porcentaje de 0.53 (53%) por lo que deja una diferencia del 32 % de la Mti2, la Cefazolina, tiene en la MTi1 un porcentaje del 0.83125245(83%), y del MTi2 del 0.84459423(84%), y en internet se encontró reportado un porcentaje de 0.743 (74%), esto deja a una diferencia del 10 %, en la Cefotaxina, MTi1 de 0.82918897(82%) y en MTi2 de 0.84300556(83%), y en internet se encontró un porcentaje del 0.9999999 casi del 100 % , en Cefalexina, se encontró en MTi1 0.8289275(82%), y en MTi2 de 0.84107355(84%), en internet se encontró un porcentaje del 0.68 (68%) con una diferencia del 17%, en la Penicilina G, se encontró en la MTi1 0.82848347(82%) y en la MTi2 0.83705618(83%), y el reporte en internet es de 0.75 (75%), con una diferencia del 8%, en la Cefuroxima, en MTi1 fue de 0.82290696(82%) y en MTi2 del 0.82254518(81%) y de reporte en internet de 0.89 (89%) con una diferencia de 8% con la MTi2, la Penicilina V tiene un porcentaje en MTi1 0.82365614(82%) y en MTi2 de 0.82087931(82%) y de reporte de internet tiene el 0.871 (87%) de porcentaje, con una diferencia del 5% con laMTi2.

La Ceftriaxona con MTi1 tiene 0.82195949 (82%) y del MTi2 del 0.81391627 (81%), en internet se reportó el porcentaje del 0.87 (87%) con una diferencia de 6% con la Mti2. La Cefixima, de MTi1 tiene un porcentaje de 0.81758502 (81%) y del MTi2 del 0.81052569 (81%), reportado de internet se encontró un reporte del 0.89, por lo que tiene una diferencia del 8% con la MTi2, de Cefotixina, en MTi1 tiene 0.81860384 (81%) del MTi2 0.80916839 (80%) en internet se encontró el reporte de 0.984 (98%), por lo que hay una diferencia del 19% con la MTi2 y por último la Cefptixina, que se obtuvo un resultado del MTi1 de 0.81860384(81%) y del MTi2 del

0.80916839 (80%) se encontró el deporte de internet un porcentaje del 0.799 (79%) esto lleva a una diferencia del 1% con Mti2. Se obtuvo diferentes resultados por sus diferencias, esto se debe a que cada vez las enzimas tienen más resistencias o se reportó en un tiempo y no se ha actualizado.

CAPÍTULO 5
CONCLUSIONES

5- CONCLUSIONES

- 1- La bioinformática es la mejor herramienta para poder analizar fármacos de cualquier tipo.
- 2- Los betalactámicos son antibióticos que cada día se van actualizando, gracias a las betalactamasas y su metabolismo con las proteínas.
- 3- Al realizar una base de datos de los Antibióticos de cefalosporínicos y penicilinas se puede estudiar con facilidad su comportamiento frente a diversas betalactamasas generadas por microorganismos de interés clínico
- 4- Argus lab es un programa que facilita la dinámica y la obtención de resultados.
- 5- Los resultados de las betalactamasas son diferentes por que no se ha reportado la actualización de los científicos a pesar de que cada día trabajan millones de personas en estos programas.
- 6- Los cirujanos dentistas deberían trabajar en farmacoterapia ya que las infecciones dentales es lo que más predomina en un consultorio.
- 7- Se identificó las diversas betalactamasa generadas por microorganismos de importancia clínica, con el programa de Proteín Data Bank, y su grande galería.
- 8- Con la herramienta open babel se puede construir una base de datos de Cefalosporinas y penicilinas.
- 9- Pub Chem es una herramienta que ayuda a identificar los principales betalactámicos derivados de la penicilina y cefalosporinas.
- 8- Las cefalosporinas es de los antibióticos más eficaces antes las betalactamasas estudiadas.
- 9- Se realizó el docking gracias a la base de datos de los antibióticos, si no, no se hubiera podido lograr esto.

El microbioma humano tiene una gran variedad de microorganismos que hacen que nuestro metabolismo funcione, las proteínas son base esencial de cada célula de nuestro cuerpo, cada una de su estructura permite el perfecto funcionamiento de las células y acoplamiento de cada una. Gracias a la bioinformática podemos conocer, aprender, interactuar y avanzar cada día, para poder hacer un bien a la humanidad y seres vivos, ya que gracias a la base de datos y a los investigadores científicos multidisciplinados, podemos hacer que la ciencia avance cada día mas y hacer en este caso mayores descubrimientos. El internet es una gran herramienta de trabajo que nos permite expandirnos y con cada programa que se pueda descargar, se puede interactuar más. Esto ayuda a la medicina cada día más. Hay programas como PubChem que ayuda a los científicos y estudiantes a saber más sobre algún fármaco o molécula, poder estudiarla y verla en sus estructuras moleculares, ya sea en 3D o 2D o alguna sustancia, viene desde el nombre, artículos y más sobre lo que buscas, y gracias a Open Babel GUI, y al la página de internet de PDB, podemos convertir la molécula para poder trabajar con ella en el programa Argus Lab, el cual nos va enseñar el peso molecular y la interacciones que tiene una base de datos, en este caso de la cefalosporinas y penicilinas, así podemos observar que gracias a estos programas cada día se hacen más y más medicamentos y sustancias que pueden ayudar a un bien común

CAPÍTULO 6
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

López Valencia, L. (2017). Avances en el conocimiento del microbioma humano. (Trabajo Fin de Grado Inédito). Universidad de Sevilla, Sevilla. <http://hdl.handle.net/11441/65306>

Serrano Coll, H. A., Sanchez Jiménez, M., & Cardona Castro, N. (2015). Conocimiento de la microbiota de la cavidad oral a través de la metagenómica. CES Odontología, 28(2), 112-118. Recuperado a partir de <https://revistas.ces.edu.co:443/index.php/odontologia/article/view/3681>

Benítez-Bribiesca L. El microbioma. Acta Med. 2012;10(4):220-223. <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2012/am124j.pdf>

Aguilar Aguilar, Rosenda. (2015). Los albores de la penicilina en México. Tzintzun. Revista de estudios históricos, (62), 242-270. Recuperado en 13 de mayo de 2021, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-719X2015000200008&lng=es&tlng=es.

Burgos Martínez, Gimeno Valiente, Martínez Pérez, Montagut Mollá, dels Àngels Monzó Máñez, Navarro Ruz, Sancho Mengod, Sanz Dato e Soto Garcia, DESCUBRIMIENTO DE LA PENICILINA LEXANDER FLEMING, UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA Vicerrectorado de Estudiantes y Acción Social Vicerrectorado de Investigación, CULTURA CIENTÍFICA para la Enseñanza Secundaria, https://riucv.ucv.es/bitstream/handle/20.500.12466/275/IMP_07.UCV_RevCiencia_Alexander.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Abarca, Gabriela, & Herrera, Marco Luis. (2001). Betalactamasas: su importancia en la clínica y su detección en el laboratorio. Revista Médica del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, 36(1-2), 77-104. Retrieved May 06, 2021, from http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85462001000100011&lng=en&tlng=es.

Cristina Suárez, Francesc Gudiol Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-antibioticos-betalactamicos-S0213005X08000323>

Olaya-Abril, A. y Cejas-Molina, M. (2018). Bioinformática como recurso educativo: Proyecto de ingeniería genética. EDMETIC, Revista de Educación Mediática y TIC, 7(1), 174- doi: <https://doi.org/10.21071/edmetic.v7i1.10027>

González L, Carmen D, Castillo D, Carla P, Angiolillo R, Giovanni, Fernández S, David J, & Ascanio Rojas, A. (2016). Herramientas bioinformáticas para el análisis de secuencias en el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”. Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, 47(1-2), 143-149. Recuperado en 08 de febrero de 2021, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04772016000100011&lng=es&tlng=es.

Meneses C, Roso M, Franco J. (2011) Tecnologías bioinformáticas para el análisis de secuencias de ADN, Scientia et Technica, . Universidad Tecnológica de Pereira, recuperado el 7 de febrero del 2021 de <file:///C:/Users/elektra/Downloads/1491-Texto%20del%20art%C3%ADculo-1053-1-10-20111230.pdf>

Científicos españoles crean la primera base de datos con las variables genéticas de la población española - Medscape - 22 de oct de 2020.

Pallen MJ. Microbial bioinformatics 2020. Microb Biotechnol. 2016 Sep;9(5):681-6. doi: 10.1111/1751-7915.12389. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27471065; PMCID: PMC4993188.

Arcila Quiceno, Víctor Hernán (2006). Bio-informática un Campo por conocer. REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria, VII (11), 1-9. [Fecha de Consulta 13 de Mayo de 2021]. ISSN:. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63612653028>.

Kim, S., Thiessen, PA, Cheng, T., Zhang, J., Gindulyte, A. y Bolton, EE (2019). PUG-View: acceso programático a anotaciones químicas integradas en PubChem. Revista de química informática , 11 (1), 56. <https://doi.org/10.1186/s13321-019-0375-2>

De la Torre Díez Isabel, Análisis de Fuentes de Datos Públicas Relevantes para la Historia Clínica Electrónica (HCE) Análisis de Fuentes de Datos Públicas Relevantes para la Historia Clínica. Revistaesalud., 6 (38): fecha de consulta 15 de julio 2021. Disponible en: <file:///C:/Users/elektra/Downloads/DialnetAnalisisDeFuentesDeDatosPublicasRelevantesParaLaHi-4339739.pdf>

O'Boyle, NM, Banck, M., James, CA y col. Open Babel: una caja de herramientas química abierta. J Cheminform 3, 33 (2011). <https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33>

Christian Fernando Lizalda Aponte. 2010. Modelado molecular de la interacción enzima ligando (docking) entre la ciclooxigenasa 2 y flavonas y flavonoles de *Swinglea glutinosa*. Universidad tecnologica de Pereira. Consultado el 20 de julio del 2021. En: <https://1library.co/document/q7w48xnz-modelado-molecular-interaccion-ciclooxigenasa-flavonas-flavonoles-swinglea-glutinosa.html>

Bou, G., Santillana, E., Sheri, A., Beceiro, A., Sampson, J. M., Kalp, M., Bethel, C. R., Distler, A. M., Drawz, S. M., Pagadala, S. R., van den Akker, F., Bonomo, R. A., Romero, A., & Buynak, J. D. (2010). Design, synthesis, and crystal structures of 6-alkylidene-2'-substituted penicillanic acid sulfones as potent inhibitors of *Acinetobacter baumannii* OXA-24 carbapenemase. *Journal of the American Chemical Society*, 132(38), 13320–13331. <https://doi.org/10.1021/ja104092z>

Hazra, S., Kurz, S. G., Wolff, K., Nguyen, L., Bonomo, R. A., & Blanchard, J. S. (2015). Kinetic and Structural Characterization of the Interaction of 6-Methylidene Penem 2 with the β -Lactamase from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry*, 54(36), 5657–5664. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b00698>

Ruble, J. F., Lefurgy, S. T., Cornish, V. W., & Powers, R. A. (2012). Structural analysis of the Asn152Gly mutant of P99 cephalosporinase. *Acta crystallographica. Section D, Biological crystallography*, 68(Pt 9), 1189–1193. <https://doi.org/10.1107/S0907444912024080>

Nukaga, M., Kumar, S., Nukaga, K., Pratt, R. F., & Knox, J. R. (2004). Hydrolysis of third-generation cephalosporins by class C beta-lactamases. Structures of a

transition state analog of cefotaxime in wild-type and extended spectrum enzymes. *The Journal of biological chemistry*, 279(10), 9344–9352. <https://doi.org/10.1074/jbc.M312356200>

Crichlow, G. V., Kuzin, A. P., Nukaga, M., Mayama, K., Sawai, T., & Knox, J. R. (1999). Structure of the extended-spectrum class C beta-lactamase of *Enterobacter cloacae* GC1, a natural mutant with a tandem tripeptide insertion. *Biochemistry*, 38(32), 10256–10261. <https://doi.org/10.1021/bi9908787>

Chen, Y., & Shoichet, B. K. (2009). Molecular docking and ligand specificity in fragment-based inhibitor discovery. *Nature chemical biology*, 5(5), 358–364. <https://doi.org/10.1038/nchembio.155>

Usher, K. C., Blaszcak, L. C., Weston, G. S., Shoichet, B. K., & Remington, S. J. (1998). Three-dimensional structure of AmpC beta-lactamase from *Escherichia coli* bound to a transition-state analogue: possible implications for the oxyanion hypothesis and for inhibitor design. *Biochemistry*, 37(46), 16082–16092. <https://doi.org/10.1021/bi981210f>

Cuevas-Velázquez, César Luis, & Covarrubias-Robles, Alejandra A.. (2011). Las proteínas desordenadas y su función: una nueva forma de ver la estructura de las proteínas y la respuesta de las plantas al estrés. *TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 14(2), 97-105. Recuperado en 08 de julio de 2021, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-888X2011000200004&lng=es&tlng=es.

Martínez Augustin, O., & Martínez de Victoria, E.. (2006). Proteínas y péptidos en nutrición enteral. *Nutrición Hospitalaria*, 21(Supl. 2), 01-14. Recuperado en 08 de julio de 2021, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112006000500002&lng=es&tlng=es.

Cardona Serrate, Fernando (2019), Las proteínas: de la estructura primaria a la cuaternaria.Aplicaciones. E.T.S. de Ingeniería Agronómica y del Medio Natural Universitat Politècnica de València. Recuperado el 09 de junio del 2021: <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/147139/Cardona%20%20LAS%20PROTE%C3%8DNAS.%20DE%20LA%20ESTRUCTURA%20PRIMARIA%20A%20LA%20CUATERNARIA..pdf?sequence=1>

Astocondor-Salazar, L. Betalactamasas: La Evolución del Problema. *Rev Peru Investig Salud*. 2018;2(2):42-49 [file:///C:/Users/elektra/Downloads/Dialnet-Betalactamasas-7174441%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/elektra/Downloads/Dialnet-Betalactamasas-7174441%20(2).pdf)

Morejón García, Moisés. (2013). Betalactamasas de espectro extendido. *Revista Cubana de Medicina*, 52(4), 272-280. Recuperado en 11 de agosto de 2021, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232013000400006&lng=es&tlng=es.

Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. En: Agentes antimicrobianos. 1035-1064. Editorial Médica Panamericana. México, 2018.

Urquizo Ayala, Guillermo, Arce Chuquimia, Jackeline, & Alanoca Mamani, Gladys. (2018). RESISTENCIA BACTERIANA POR BETA LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO: UN PROBLEMA CRECIENTE. *Revista Médica La Paz*, 24(2), 77-83. Recuperado en 12 de agosto de 2021, de

http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582018000200012&lng=es&tlng=es.

Cynthia Rodrígueza, Marcela Radicec, Beatriz Perazzia, Silvia Castroa, Josefina Juárez, Pilar Santini†b, Carlos Vaya, Angela Famigliettiay Gabriel Gutkindc(2005)
<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-13072160>

Perozo Mena, Armindo José, & Castellano González, Maribel Josefina. (2009). Detección de Betalactamasas de Espectro Extendido en cepas de la familia Enterobacteriaceae. *Kasmera*, 37(1), 25-37. Recuperado en 26 de mayo de 2022, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222009000100004&lng=es&tlng=es.

Picón Toro Encarnación, Dr Pascual Hernández Álvaro, Dr. Rodríguez Baño Jesus, “Estudio multicéntrico de bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido: factores de riesgo, características microbiológicas e impacto clínico”, universidad de Sevilla, diciembre del 3013: https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/73497/Tesis_Pic%c3%b3n%20Toro%2c%20Encarnaci%c3%b3n.pdf?sequence=1&isAllowed=y