



INFORME TÉCNICO

Evaluación computacional de antibióticos frente a la enzima NDM-1

Descripción breve

Este informe técnico presenta una evaluación computacional del mecanismo de acción de los antibióticos Imipenem y Meropenem frente a la enzima de resistencia bacteriana NDM-1. Se simularon las interacciones moleculares y se diseñaron cinco modificaciones estructurales con el objetivo de evadir la hidrólisis enzimática. Mediante herramientas como RDKit, OpenMM, MDAnalysis, se analizaron los contactos moleculares y se identificaron variantes con mayor estabilidad y potencial actividad antibacteriana. Se proponen candidatos para su validación experimental como posibles soluciones frente a bacterias multirresistentes.

Anabel Rossio Plata Burgoa
Rossiopb@gmail.com

Tabla de contenido

Informe Técnico: Evaluación Computacional de Antibióticos frente a la Enzima NDM-1	2
1. Introducción	2
2. Metodología	2
3. Resultados	3
4. Análisis de interacciones	4
5. Propuestas de optimización estructural.....	4
6. Conclusiones.....	4
8. Visualización de complejos enzima-antibiótico	4

Informe Técnico: Evaluación Computacional de Antibióticos frente a la Enzima NDM-1

1. Introducción

La creciente propagación de bacterias multirresistentes representa una de las principales amenazas para la salud pública global. Entre los mecanismos más preocupantes se encuentra la producción de enzimas del tipo metalo- β -lactamasas, particularmente la NDM-1 (New Delhi metalo- β -lactamase), capaz de hidrolizar el anillo β -lactámico de los antibióticos carbapenémicos como Imipenem y Meropenem, anulando su eficacia.

Este informe tiene como objetivo simular y analizar computacionalmente el mecanismo de acción de estos antibióticos frente a NDM-1, proponer modificaciones estructurales para evadir la hidrólisis enzimática y evaluar la viabilidad de dichas modificaciones mediante herramientas de química computacional.

2. Metodología

2.1. Construcción y modificación molecular

Los antibióticos originales Imipenem y Meropenem fueron obtenidos en formato SMILES y visualizados con la aplicación Avogadro. Se verificó la presencia del anillo β -lactámico característico y se realizaron tres modificaciones estructurales sobre Imipenem y dos sobre Meropenem, diseñadas con el objetivo de preservar la actividad antibacteriana pero evadir el ataque hidrolítico de NDM-1.

Las modificaciones incluyeron grupos funcionales como metoxi, ácido bórico y oxígeno adicional, seleccionados por su potencial para interferir con el sitio catalítico de la enzima.

2.2. Evaluación computacional

Las estructuras fueron convertidas a formato PDB mediante RDKit y optimizadas espacialmente. Se utilizó MDAnalysis para combinar cada antibiótico (original y

modificado) con la enzima NDM-1. Para cada complejo se calcularon contactos atómicos ($\leq 4 \text{ \AA}$) entre antibiótico y enzima. Se evaluó:

- Número total de interacciones
- Comparación con las versiones originales
- Conservación de contactos clave y aparición de nuevos acoplamientos

3. Resultados

Los resultados se presentan para:

- Imipenem original y 3 derivados
- Meropenem original y 2 derivados

Definiciones:

- Contactos comunes: Interacciones compartidas con el antibiótico original.
- Contactos perdidos: Interacciones ausentes en el modificado que estaban en el original.
- Contactos nuevos: Interacciones adicionales formadas por el modificado.

Resumen de Comparaciones:

	Comunes	Perdidos	Nuevos
<i>Imipenem_mod1 vs original</i>	17	5	2
<i>Imipenem_mod2 vs original</i>	18	4	3
<i>Imipenem_mod3 vs original</i>	21	1	2
<i>Meropenem_mod1 vs original</i>	23	2	4
<i>Meropenem_mod2 vs original</i>	21	4	4

4. Análisis de interacciones

Las modificaciones imipenem_mod3 y meropenem_mod1 muestran alto número de contactos comunes y varios nuevos. Esto sugiere que podrían conservar la afinidad con el sitio activo y bloquear la hidrólisis mediante interferencia electrónica o estérica.

5. Propuestas de optimización estructural

Se propone considerar imipenem_mod3 (ácido bórico) y meropenem_mod1 (metoxi) como candidatos para evaluación experimental, y explorar modificaciones adicionales sobre el anillo β -lactámico y zonas periféricas clave.

6. Conclusiones

- Se simuló exitosamente el mecanismo de acción de los antibióticos frente a NDM-1.
- Se diseñaron y evaluaron computacionalmente 5 modificaciones.
- Algunas variantes mostraron mayor estabilidad y contactos favorables.
- Se recomienda validación experimental de los compuestos prometedores.

El análisis se apoyó en herramientas como RDKit, OpenMM, MDAnalysis y visualización con py3Dmol/nglview.

8. Visualización de complejos enzima-antibiótico

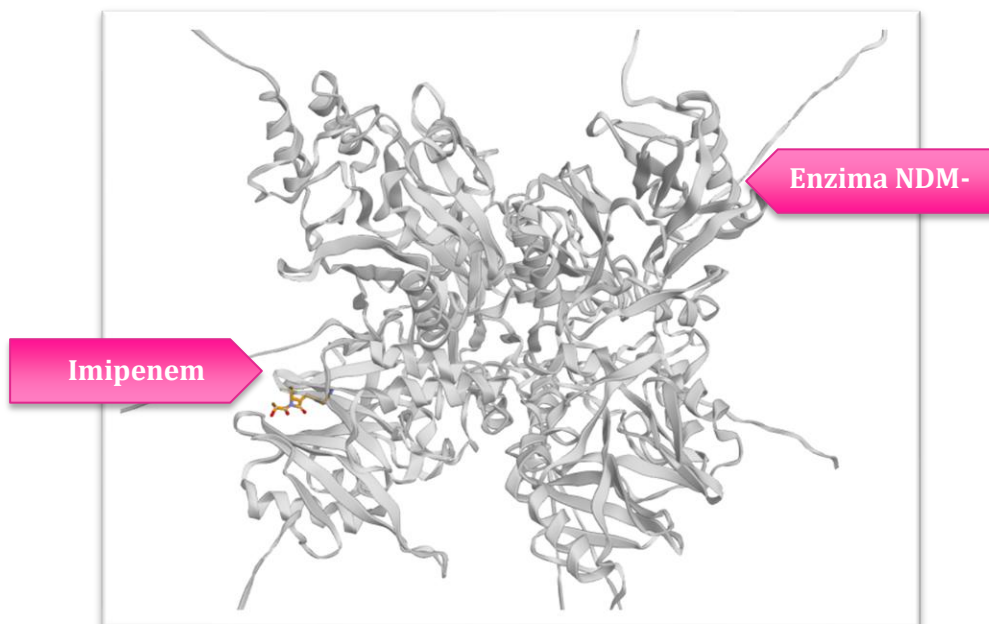


Figura 1. Visualización del complejo entre la enzima NDM-1 y el antibiótico Imipenem

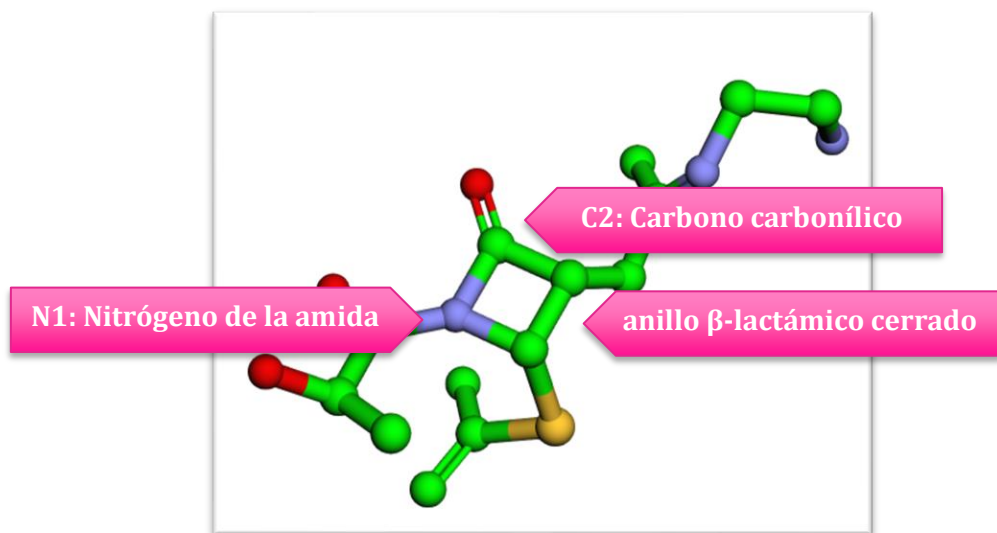


Figura 2. Estructura química del Imipenem original con anillo cerrado.

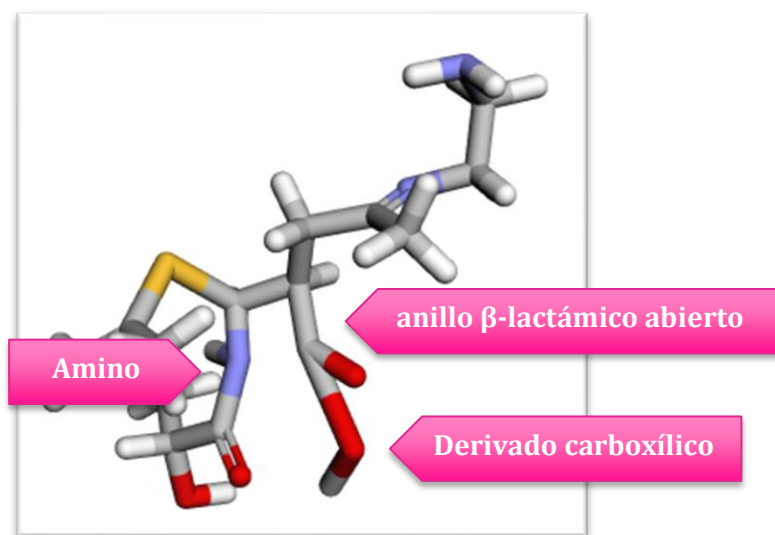


Figura 3. Imipenem con anillo β -lactámico Abierto. Se muestran los productos de hidrólisis: ácido imipenemoico (derivado carboxílico) y fragmento amino.

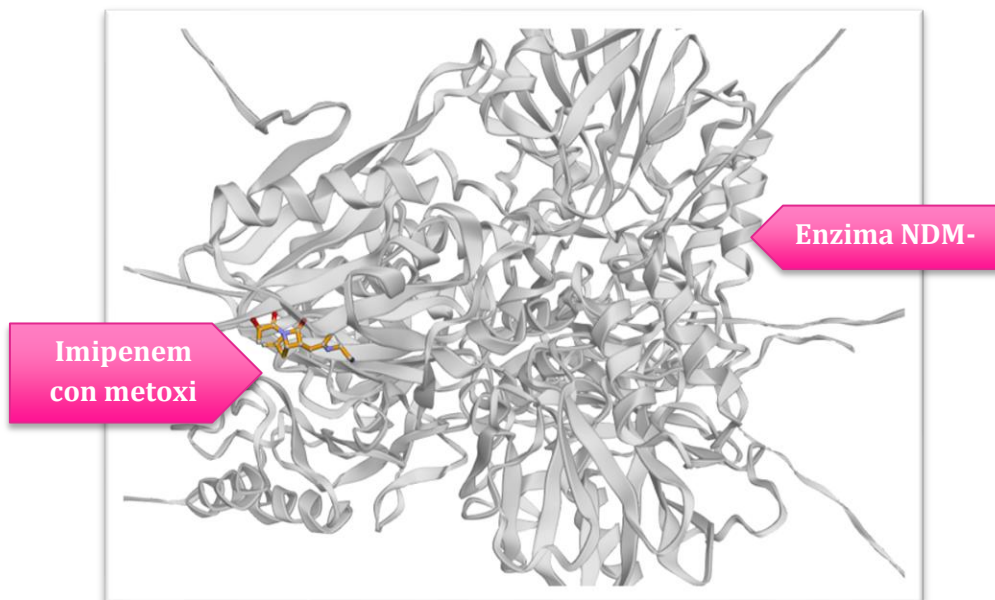


Figura 4. Visualización del complejo entre la enzima NDM-1 y el antibiótico Imipenem modificado con metoxi.

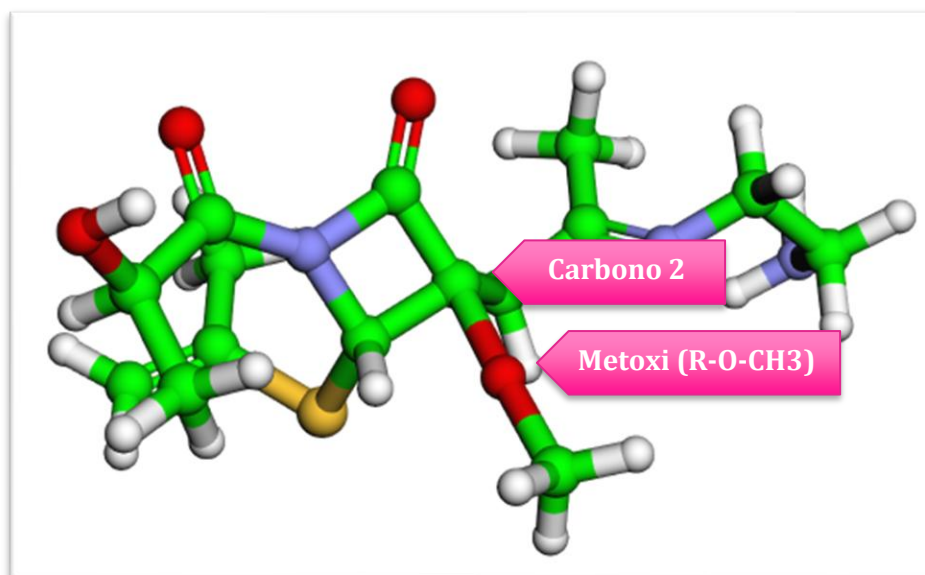


Figura 5. Estructura del Imipenem modificado con sustituyente metoxi en C2 (2 α -metoxi-imipenem)

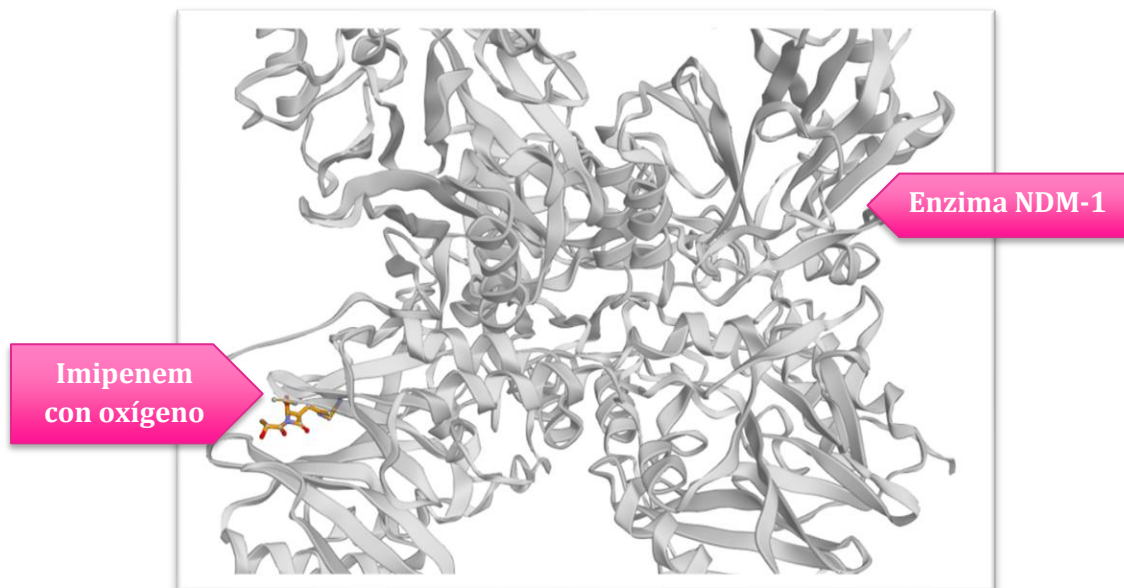


Figura 5. Visualización del complejo entre la enzima NDM-1 y el antibiótico Imipenem modificado con oxígeno.

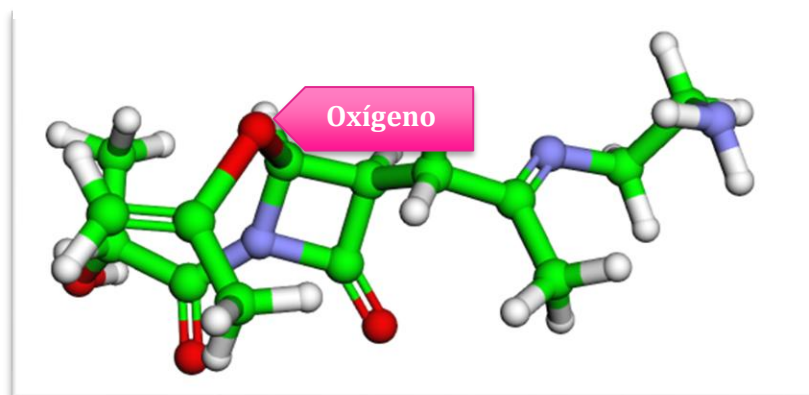


Figura 6. Estructura del imipenem modificado con oxígeno en lugar de azufre.

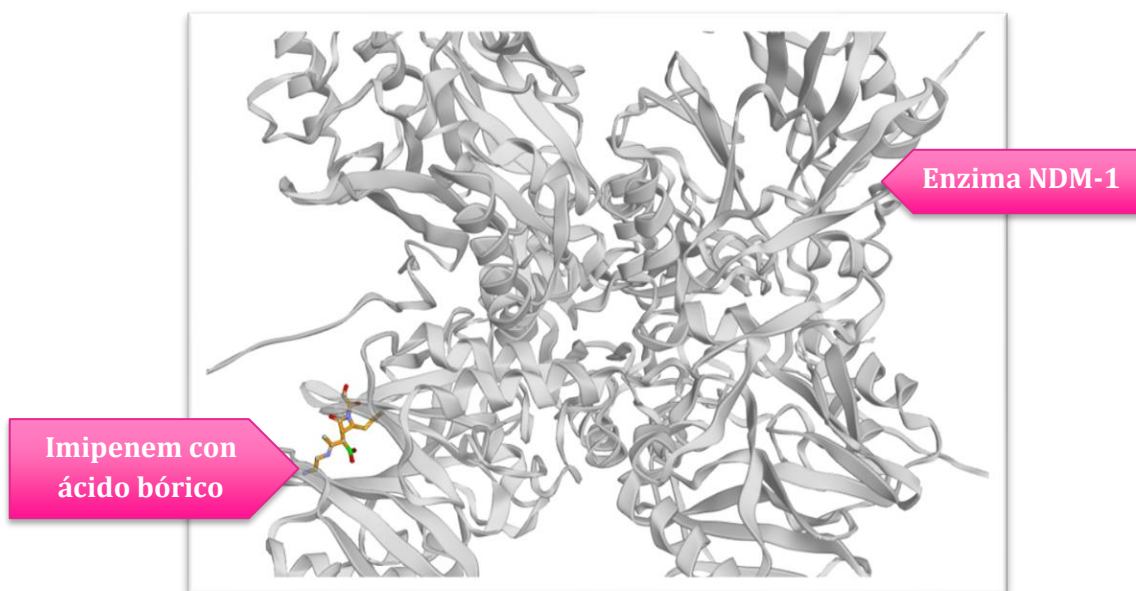


Figura 7. Visualización del complejo entre la enzima NDM-1 y el antibiótico Imipenem modificado con ácido bórico.

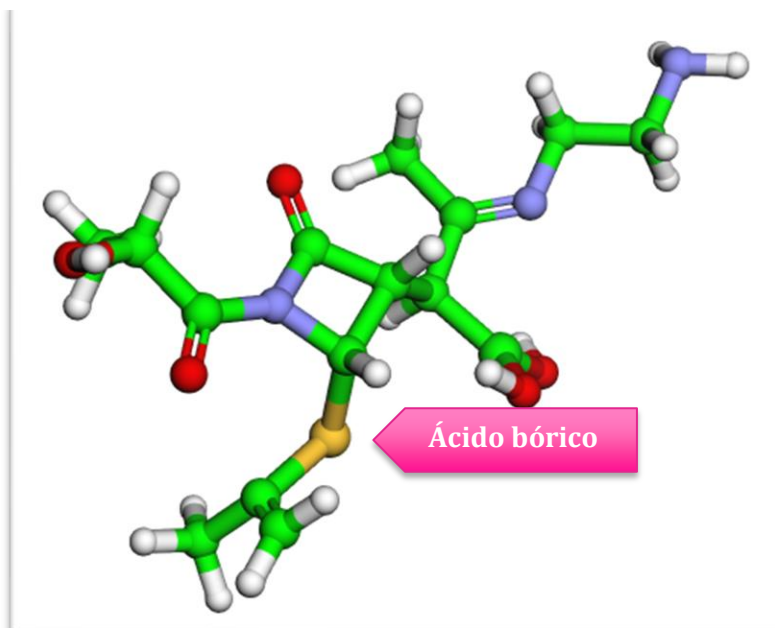


Figura 8. Estructura del imipenem modificado con ácido bórico.

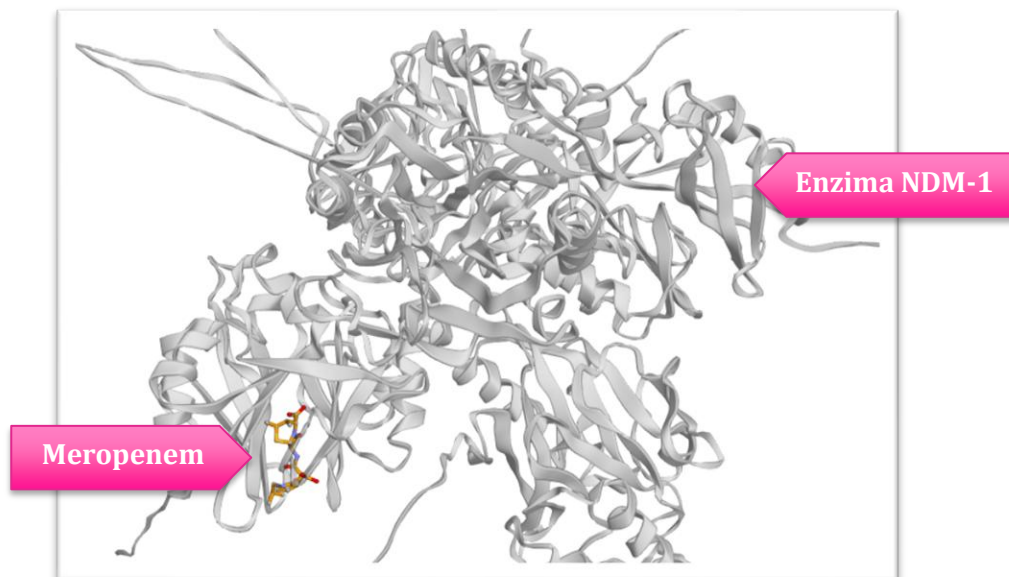


Figura 9. Visualización del complejo entre la enzima NDM-1 y el antibiótico Meropenem.

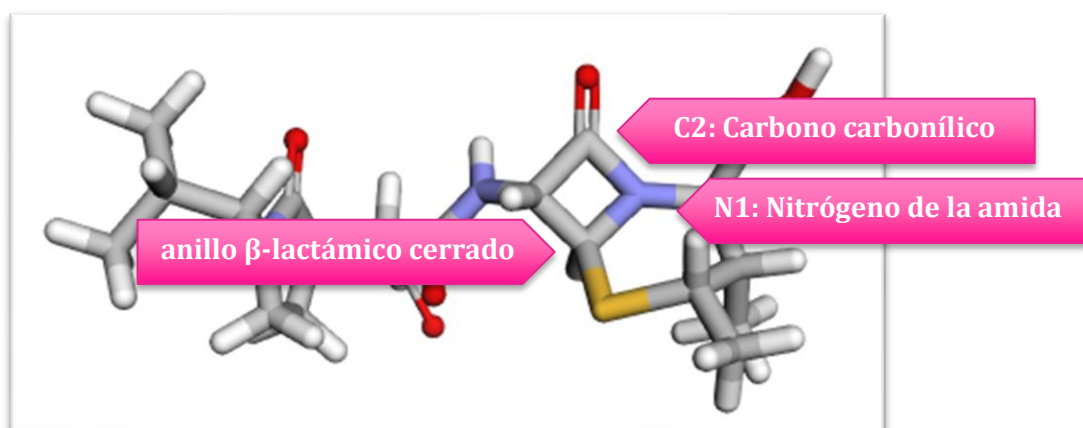


Figura 10. Estructura química del Meropenem original con anillo cerrado.

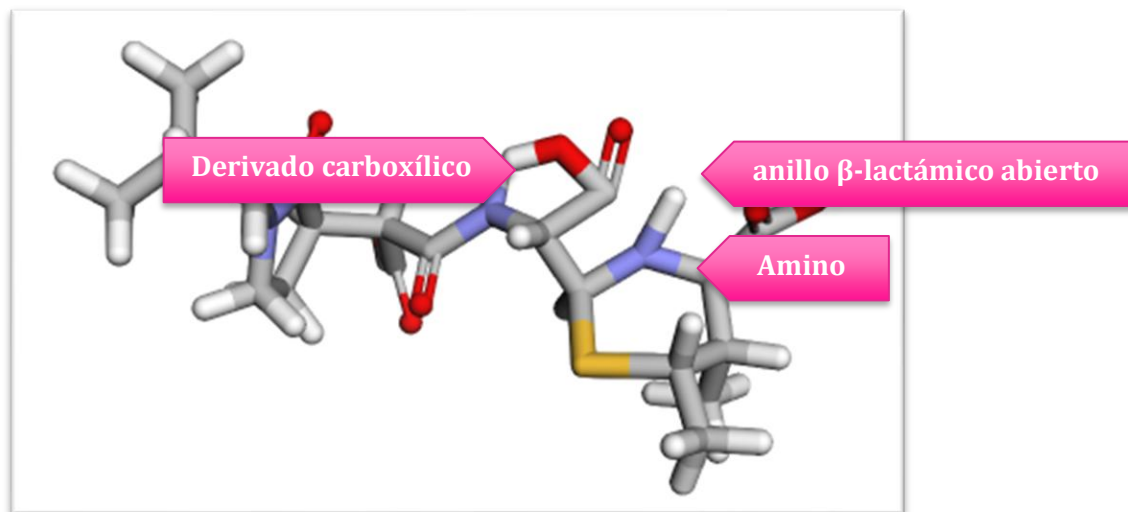


Figura 11. Meropenem con anillo β -lactámico Abierto. Se muestran los productos de hidrólisis: derivado carboxílico y fragmento amino.



Figura 11. Visualización del complejo entre la enzima NDM-1 y el antibiótico Meropenem con metoxi.

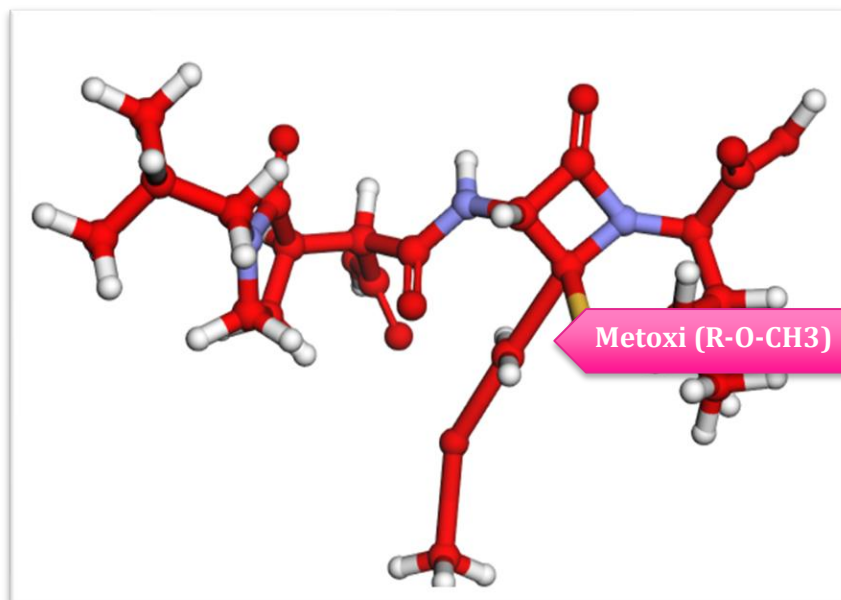


Figura 12. Estructura del meropenem modificado con metoxi.

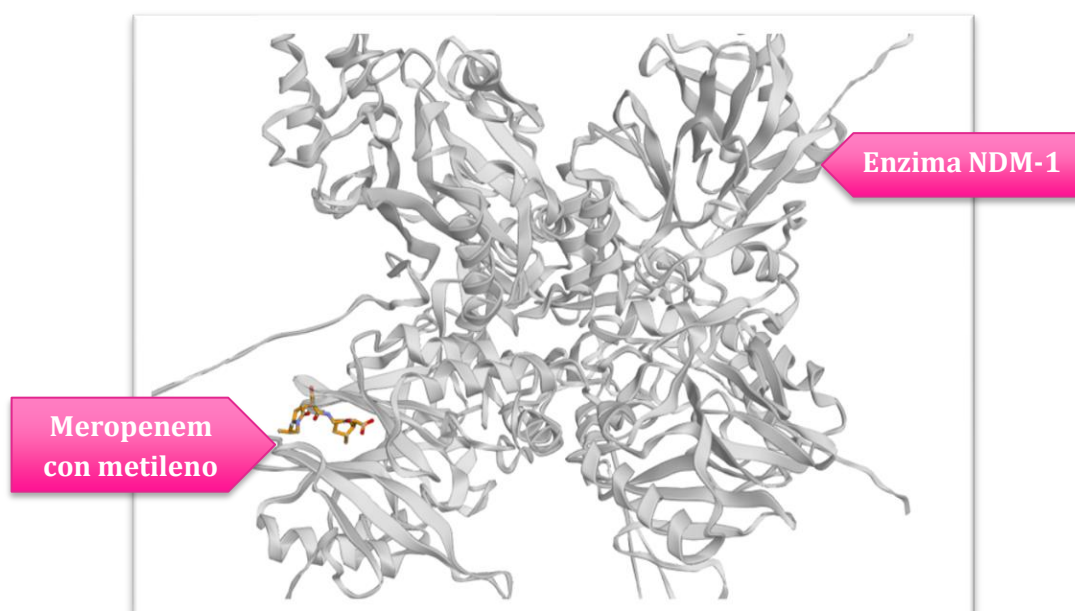


Figura 13. Visualización del complejo entre la enzima NDM-1 y el antibiótico Meropenem con metileno.

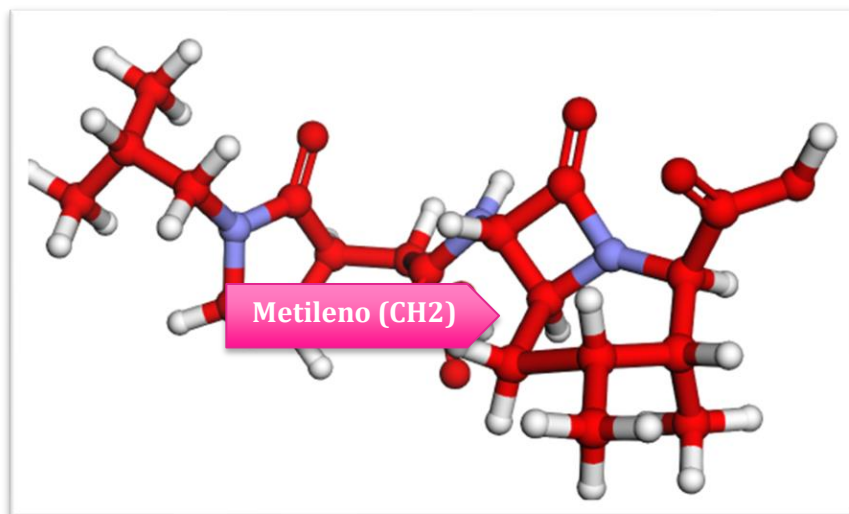


Figura 14. Estructura del meropenem modificado con metileno.

INGENIERA ANABEL ROSSIO PLATA BURGOA

CI: 12830436 LP