



Rev Mex Med Forense, 2020, 5(suppl 3): 9-12

ISSN: 2448-8011

Análisis taxonómico mediante química computacional de betalactamasas.

Artículo Original

Taxonomical analysis of betalactamase proteins using computational chemistry

Tejeda-Rosales, Elena¹; Sánchez-Tejeda, Guillermo²; Sánchez-Tejeda, Juan Francisco³; Sánchez-Ruiz, Juan Francisco⁴; González-Ochoa, Guillermo⁵

¹ QFB. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

² QFB. Universidad La Salle, México.

³ QFB. Universidad La Salle, México.

⁴ Ciencia y Estrategia, S.A. de C.V.

⁵ C.D. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

Corresponding author: Elena Tejeda Rosales spawilljean@gmail.com

RESUMEN

Introducción. Hoy en día resulta importante clasificar los mecanismos por los cuales se da la resistencia bacteriana, ya que esta representa un problema grave en cuestión de salud pública. **Objetivo.** Realizar mediante Química Computacional un análisis filogenético de Betalactamasas bacterianas para elaborar una clasificación basada en su secuencia molecular, a diferencia de las previas clasificaciones. **Material y métodos.** Se construyó un árbol filogenético de betalactamasas bacterianas con importancia clínica empleando secuencia molecular. Se hizo un cladograma para analizar las características de las familias y subfamilias. **Resultados.** El análisis del cladograma muestra la existencia de tres grandes familias de betalactamasas, a las que se denominaron 1, 2 y 3. El primer clado o familia 1, tiene a su vez 2 subfamilias, mientras que la familia 3 presenta 4 subfamilias. **Conclusiones.** Este trabajo representa un primer avance para clasificar las betalactamasas mediante secuencia molecular.

Palabras clave. Análisis taxonómico, betalactamasas, análisis filogenético

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos betalactámicos inhiben la actividad de las transpeptidasas y carboxipeptidasas por acilación de la serina en el sitio activo de las proteínas enlazantes de penicilina o PBPs².

A su vez, las betalactamasas son enzimas producidas por bacterias y son las responsables de la resistencia que éstas exhiben ante la acción de antibióticos betalactámicos como las penicilinas, las cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos.

En la actualidad se ha reportado un alarmante aumento de la resistencia bacteriana a éstos y a otros antibióticos, por lo que es importante hacer un análisis filogenético, mediante el uso de las nuevas tecnologías de genética molecular para identificar la evolución de las betalactamasas, y su posible impacto en microorganismos de la cavidad oral.

Con la ayuda del análisis filogenético que se realizará durante el proceso de esta investigación de carácter documental, se analizarán las clasificaciones de las familias y subfamilias de betalactamasas. Es importante su clasificación mediante secuencias moleculares, ya que nos da una idea de su proceso evolutivo y conocer así una perspectiva del futuro de la quimioterapia basada en antibióticos betalactámicos.

OBJETIVO

Construir el árbol filogenético de diversas betalactamasas de bacterias de importancia clínica empleando secuencia molecular.

Conocer las diversas clasificaciones que se desprenden del cladograma.

Analizar las características de las familias y subfamilias de betalactamasas que resulten del análisis multivariado de Química Computacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de betalactamasas en el Protein Data Bank. Se descargó el código FASTA de las betalactamasas de interés clínico. Se accedió al servidor CLUSTAL

OMEGA y se realizó un alineamiento y análisis multivariado de conglomerados para construir y determinar el árbol filogenético. Finalmente, se hará una clasificación con base el árbol filogenético.

RESULTADOS

El análisis del cladograma muestra la existencia de tres grandes familias de betalactamasas, a las que denominaremos 1, 2 y 3. El primer clado o familia 1, tiene a su vez 2 subfamilias. La primera subfamilia está conformada hidrolasas serina activas. La peculiaridad de todas estas betalactamasas es que tienen serina en el sitio activo. La segunda subfamilia contiene las betalactamasas hidrolasas activas, sumamente resistentes a los inhibidores como el clavulanato. Éstas tienen arginina y serina en sus sitios activos.

La segunda familia está conformada por betalactamasas codificadas por plásmidos.

El tercer grupo o familia la componen metaloenzimas hidrolíticas, es decir betalactamasas que tienen cofactores metálicos en su sitio activo.

Por otro lado, la clasificación molecular de Ambler, una de las principales clasificaciones de las betalactamasas, refiere 4 familias o clases. La clase A que agrupa las serinopenicilinasas, clase B las metaloenzimas, clase C a serin-cefalosporinasas y clase D las serin-oxacilinasas.

En su clasificación, no hay diferencia molecular entre las betalactamasas de origen cromosómico o plasmídico, situación que sí ocurrió en nuestro estudio. Con respecto a las metaloenzimas o clase B, Ambler considera 3 subfamilias: B1, B2 y B3. Las subfamilias B1 y B3 engloban enzimas con amplio espectro de acción, mientras que B2 son Carbapenemasas. En nuestro caso encontramos 4 subfamilias de metaloenzimas.

Subfamilia 1. Metaloenzimas con zinc que hidrolizan carbapenémicos.

Subfamilia 2. Metaloenzimas con zinc que catalizan la hidrólisis de casi todos los antibióticos betalactámicos.

Subfamilia 3. Metaloenzimas de zinc codificadas por plásmidos.

Subfamilia 4. Metaloenzimas codificadas por el gen bla (GIM-1).

La clasificación propuesta se puede resumir en el siguiente esquema:

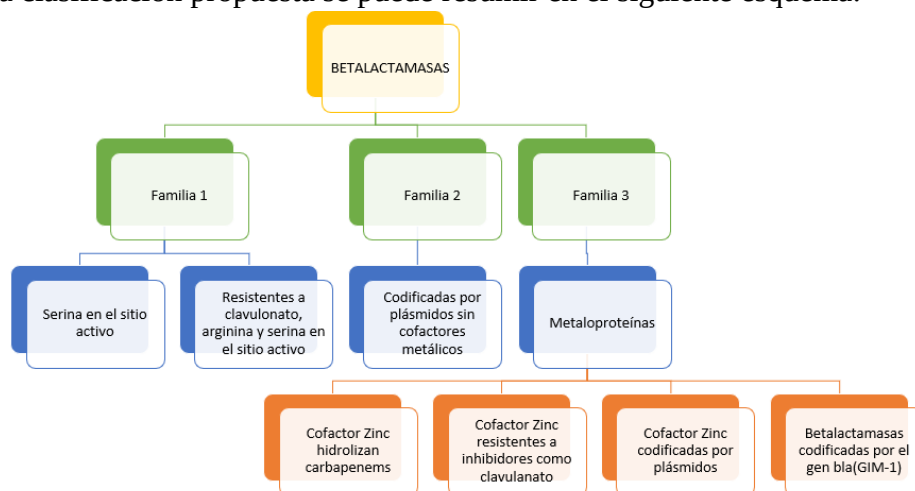


Figura 1. Clasificación propuesta obtenida del análisis filogenético.

CONCLUSIONES

La clasificación de Ambler, al no basarse en un análisis filogenético, es sujeta a expandirse. Nuestro trabajo complementa y justifica la clasificación de Ambler, como se pudo apreciar en las figuras.

Este trabajo representa un primer avance para clasificar las betalactamasas mediante secuencia molecular. Nuestro análisis sólo incluye los códigos FASTA de aquellas betalactamasa de importancia clínica que aparecen en la literatura. Para hacer una clasificación más exhaustiva se requiere una cantidad mayor de enzimas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Attwood TK, Parry-Smith DJ. Introducción a la bioinformática. 1a Ed. Prentice Hall, España 2002.
2. Brooks FG, Carrol KC, Butel JS, Morse SA. Microbiología Médica de Jawetz, Melnick e Adelberg. 24a Ed. McGraw Hill. México. 2007.
3. Clustal omega. European Bioinformatics Institute. Genome Campus, Hinxton, Cambridgeshire, UK. <http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/>
4. Delgado AC, Minguillón CL, Joglar TJ. Introducción a la química terapéutica. 2ª Ed. Díaz de Santos España. 2004.
5. Fisher J F, Meroueh S O, Mobashery S. Bacterial resistance to beta-lactam antibiotics: compelling opportunism, compelling opportunity. Chem. Rev. 105: 395-424. 2005.
6. Galbis PJ. Panorama actual de la química farmacéutica. 2ª Ed. Universidad de Sevilla España. 2004.
7. Macheboeuf P, Contreras-Martel C, Job V, Dideberg O, Dessen A. Penicillin binding proteins: key players in bacterial cell cycle and drug resistance processes. FEMS Microbiol. Rev. 30:673-691. 2006
8. Patrick R. Murray PR, Rosenthal KS, Pfalle MA. Microbiología Médica. 7ª Ed. Elsevier España. 2013.
9. Protein Data Bank. An Information Portal to Biological Macromolecular Structures. <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>
10. Thompson M. ArgusLab, a molecular modeling.
11. Wilke M S, Lovering L A, Strynadka CJ. β -Lactam antibiotic resistance: a current structural perspective. Current Opinion in Microbiology, 8:525–533, 2005.
12. Yamada M, Watanabe T, Takeuchi Y. Crystal Structure of Cefditoren Complexed with Streptococcus pneumoniae Penicillin-Binding Protein 2X: Structural Basis for its High Antimicrobial Activity. Antimicrob.Agents Chemother. 51: 3902-3907, 2007.

