

SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN DEL ALUMNO AL SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfias
 Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
 PRESENTE

Por este medio le solicito la inscripción del proyecto de Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año

Datos del Alumno

Nombre :			
Matrícula :		Licenciatura :	
Domicilio :			
Teléfono :		Celular :	
Correo Electrónico :		CURP :	

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :			
Lugar donde se realizará el Servicio Social :			
Dependencia :			
Entidad Federativa :			
Municipio :		Localidad :	
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año
Fecha de Término	Día	Mes	Año

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: _____ Tipo: _____
 Orientación: _____

FIRMAS

Dr. Jaime Pérez Villanueva, No. 35386

Asesor Interno
 Nombre, firma y No. Económico

David Flores Vázquez
 Alumno
 Nombre, firma

Karen Rodríguez Villar, Cédula 10952378

Asesor Externo
 Nombre, firma y No. Econó

Vo. Bo. de la Comisión
 Nombre y firma de la persona que autoriza

DATOS PERSONALES

Nombre: Flores Vazquez David

Matricula: 2163024951

Dirección: tlacomulco 12, Tepepan, ciudad de mexico, Distrito Federal, C.P. 16020

Correo: 2163024951@alumnos.xoc.uam.mx

Tel. casa: 5559168852

Tel. cel.: 5520776286

Unidad: Xochimilco

División: Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento: Sistemas Biológicos

Licenciatura: Química Farmacéutica Biológica

DATOS DEL PROYECTO

Título del Proyecto específico: Búsqueda de compuestos con potencial efecto antimicrobiano empleando acoplamiento molecular sobre ADN girasa.

Proyecto Genérico: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos.

Etapas: Obtención de compuestos orgánicos utilizados en la preparación de insumos para la salud.

Lugar de Realización: Laboratorio de síntesis y aislamiento de sustancias bioactivas perteneciente al departamento de sistemas biológicos.

Fecha (tentativa) de inicio y terminación: del 1-Abr-2021 al 30-Sep-2021

Asesor(a) Responsable Interno(a): Dr. Jaime Pérez Villanueva

Asesor(a) Responsable Externo(a): M. en C. Karen Rodríguez Villar

Vinculación con el perfil profesional*: Revisión semanal de avances e informa final del servicio social.

*(Como aplicarán, verificarán y evaluarán los conocimientos adquiridos durante su formación académica en el desarrollo del proyecto de servicio social)

Firma_____

Fecha: 22 de Marzo de 2021



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

México, D.F. a 22 de Marzo de 2021

DATOS PERSONALES

DR. Juan Esteban Barranco Florido
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
PRESENTE

Por medio de la presente me dirijo a usted de la manera más atenta para solicitar el registro de mi proyecto de servicio social que tiene por título Búsqueda de compuestos con potencial efecto antimicrobiano empleando acoplamiento molecular sobre ADN girasa., perteneciente al proyecto genérico Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos., el cual se realizará en Laboratorio de síntesis y aislamiento de sustancias bioactivas perteneciente al departamento de sistemas biológicos. teniendo como asesor(es) a Dr. Jaime Pérez Villanueva, M. en C. Karen Rodríguez Villar. El periodo del mismo será del 1 de Abril de 2021 al 30 de Septiembre de 2021, con una duración de 480 horas.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.

ATENTAMENTE.

David F.V.

Flores Vazquez David
2163024951



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

México, D.F. a 22 de Marzo de 2021

DR. Juan Esteban Barranco Florido
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que acepto asesorar al alumno(a) Flores Vazquez David con matrícula 2163024951 en el proyecto de servicio social: Búsqueda de compuestos con potencial efecto antimicrobiano empleando acoplamiento molecular sobre ADN girasa., perteneciente al proyecto genérico: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos., el cual se realizará en Laboratorio de síntesis y aislamiento de sustancias bioactivas perteneciente al departamento de sistemas biológicos., del 1 de Abril de 2021 al 30 de Septiembre de 2021, cubriendo un total de 480 horas.

Las instalaciones son las adecuadas para llevar a cabo el proyecto, Durante su estancia en el laboratorio se realizarán procesos de evaluación del proyecto y del desempeño del alumno.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.
ATENTAMENTE.

Dr. Jaime Pérez Villanueva
35388

Ciudad de México, 19 de marzo de 2021

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos
PRESENTE

Por medio del presente, me permito informar que acepto formar parte del Comité Tutorial, fungiendo como Asesora externa del alumno David Flores Vázquez con matrícula 2163024951, para el desarrollo del proyecto titulado “Búsqueda de compuestos con potencial efecto antimicrobiano empleando acoplamiento molecular sobre ADN girasa”, que deberá realizar para liberar el requisito de servicio social, de acuerdo con el plan de estudios de la Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica.

Teniendo la responsabilidad de brindar asesoría científica para el desarrollo óptimo de las actividades previstas en el proyecto, así como supervisar y evaluar el cumplimiento de los objetivos del servicio social.

Sin otro particular, agradezco de antemano su atención.

Atentamente



M. en C. Karen Rodríguez Villar

Número de cédula

10952378

FORMATO SOLICITUD DEL PROYECTO

NOMBRE DEL PROYECTO: Búsqueda de compuestos con potencial efecto antimicrobiano empleando acoplamiento molecular sobre ADN girasa.

ALUMNO: David Flores Vázquez

NÚMERO DE CUENTA: 2163024951

LICENCIATURA: Química Farmacéutica Biológica

Proyecto Genérico: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos.

Etaapa del proyecto: Obtención de compuestos orgánicos utilizados en la preparación de insumos para la salud.

Justificación

Los antimicrobianos constituyen un diverso grupo de moléculas con acción específica sobre alguna estructura o función del microorganismo, tienen elevada potencia biológica a bajas concentraciones, y presentan diferente comportamiento farmacocinético y farmacodinámico asociado a cada grupo [1]. Desde la introducción de los primeros antibióticos, los reportes de resistencia a dichos compuestos comenzaron rápidamente a aparecer, a través de diversos mecanismos [2]. La resistencia antibiótica puede ser natural (intrínseca) o adquirida. La resistencia natural es propia de cada familia, especie o grupo bacteriano, por ejemplo, todas las bacterias gram negativas son resistentes a la vancomicina y esta situación no es variable. La resistencia adquirida es variable y puede ser adquirida por una cepa de una especie bacteriana [3]. Si bien la causa original de la resistencia es intrínseca a la evolución bacteriana, es un hecho que el uso indiscriminado incrementa y acelera este proceso [4]. Sin embargo, el mecanismo de los microorganismos para evitar ser destruidos evoluciona constantemente, adaptándose y modificando los mecanismos de resistencia a los antibióticos típicos. En la Tabla 1 se resume la situación global de la resistencia de los diferentes grupos de antibióticos [5]. Las bacterias desarrollan cuatro principales mecanismos para la resistencia a antibióticos:

1. Alterar la permeabilidad celular y así evitar la entrada de antibióticos.
2. La modificación de los blancos a los que los antibióticos van dirigidos.
3. Modificación enzimática de los antibióticos para hacerlos inactivos.
4. Aparición de bombas de eflujo para expulsar el antibiótico del medio celular [6]

Tabla 1. Situación global de resistencia microbiana de los distintos antibióticos

Blanco/Clase estructural	Antibiótico	Resistencia	Años hasta la identificación de la resistencia
Pared celular β-lactámicos	Penicilinas Cefalosporinas Carbapenems Monobactámicos	β-lactamasas mutantes de PBP	3
Desorganizadores de membrana Polipéptidos	Polimixina Vancomicina	Sustitución por D-Ala-D-Lac o D-Ala-D-Ser	36
Síntesis de proteínas Aminoglucosidos Rifampicina Nitroimidazoles Oxazolidinonas Tetraciclina Cloranfenicol Macrolidos	 Estreptomina Kanamicina Rifampicina Metronidazol Linezolid Tetraciclina Cloranfenicol Eritromicina	 Modificaciones del antibiótico Desconocido Eflujo Metilación RNAr/bomba de eflujo	 16 12 2 5 16 36
Inhibidores competitivos de la síntesis de ácido fólico Sulfamidas	 Cotrimoxazol	 Otros	
Síntesis de ADN Floroquinolonas		Mutaciones de la DNA girasa	

De acuerdo con la información anterior, algunos blancos no cuentan con reportes de resistencia, como los inhibidores competitivos de la síntesis de ácido fólico y síntesis de ADN. Estos blancos representan una oportunidad para continuar desarrollando nuevos fármacos con núcleos diversos, que actúen sobre el mismo sitio de acción. De manera particular, la ADN girasa se clasifica como una topoisomerasa II, enzima dependiente de ATP, vital en los procesos de transcripción, replicación del ADN y segregación

cromosómica. Ésta desempeña un papel crucial en todas las bacterias, excepto en las eucariotas superiores, convirtiéndola en un objetivo terapéutico deseable y viable para el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos. Las fluoroquinolonas son los principales inhibidores de ADN girasa, sin embargo, sus efectos secundarios, la falta de nuevos antibióticos y la resistencia bacteriana emergente ha impulsado la investigación sobre este blanco [7]. En la última década, informes sobre nuevos inhibidores potenciales de la ADN girasa con potente actividad han sido reportados, sin embargo, el modo de acción aún requiere exploración [8].

Por otro lado, el acoplamiento molecular es un método basado en estructuras hechas por computadora ampliamente utilizado en el descubrimiento de fármacos. Esta metodología permite la identificación de compuestos novedosos de interés terapéutico, prediciendo interacciones ligando-receptor, o delineando relaciones estructura-actividad [9]. Los métodos basados en estructuras se basan en la información derivada de la estructura 3D de un blanco de interés y permiten filtrar extensas bases de datos de moléculas, de acuerdo con la complementariedad estructural y electrónica de los ligandos, con un objetivo de seleccionar a los mejores candidatos para su evaluación biológica [10]. Estas metodologías permiten optimizar recursos y reducir el tiempo de investigación. Por ello, se plantea encontrar nuevos inhibidores de la enzima ADN girasa, a partir de una base de datos diversa de compuestos desarrollados en el laboratorio N015, empleando recursos computacionales para seleccionar potenciales compuestos activos como el acoplamiento molecular.

Objetivo general

1. Identificar compuestos potencialmente activos sobre ADN girasa, a partir de la base de datos N015.

Objetivos específicos

1. Realizar una revisión bibliográfica sobre los principales blancos terapéuticos en antibacterianos.
2. Seleccionar un blanco de interés clínico e identificar los principales fármacos que actúen sobre él.
3. Preparar la proteína y los ligantes para los estudios de acoplamiento molecular, empleando diversos programas.

4. Realizar estudios de acoplamiento molecular sobre la proteína usando diferentes programas.
5. Proponer una serie de estructuras novedosas que busque mejorar el acoplamiento encontrado para los compuestos de la base de datos N015.

Metodología

Se realizará una revisión bibliográfica de diferentes blancos terapéuticos en antimicrobianos, con la finalidad de seleccionar un blanco con un amplio espectro de utilidad en distintos microorganismos. Una vez seleccionado el blanco de estudio, se recabará información sobre los ligandos que actúan sobre dicho blanco, usando la base de datos *ChEMBL*, con la finalidad de analizar los distintos sitios activos. Las estructuras moleculares en 3D del blanco se obtendrán de la base de datos *ProteinDataBank*. Así mismo se llevará a cabo un análisis de las diferentes versiones de la proteína cristalizada para seleccionar la de mejor resolución, considerando también el ligando unido.

Los compuestos de la quimioteca N015 y otros compuestos novedosos que se propondrán se prepararán para los estudios de acoplamiento molecular, usando los programas *ChemSketch*, *Avogadro* y *Pyrx* para obtener los archivos en formato *.pdbqt. La proteína seleccionada se limpiará y minimizará usando el programa *Chimera* y la plataforma *YASARA*.

Los estudios de acoplamiento molecular se llevarán a cabo en *AutoDock vina* y *AutoDock*, usando *Pyrx* para establecer las condiciones de análisis. Los resultados serán analizados en los programas *AutoDockTools* y *Discovery studio*.

Lugar de realización: Laboratorio N015 (de forma virtual)

Duración en etapas:**Tabla 2.** Cronograma de actividades

Actividad	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Identificación de la proteína de interés	x					
Revisión bibliográfica y selección de la proteína cristalizada	x	x				
Revisión bibliográfica de compuestos activos sobre la proteína de interés	x	x				
Preparación de la quimioteca N015 para estudios de acoplamiento molecular		x	x			
Preparación de la proteína para el acoplamiento			x			
Acoplamiento molecular de la quimioteca N015 sobre la proteína de interés				x	x	
Diseño y acoplamiento de compuestos novedosos					x	
Redacción del informe del servicio social	x	x	x	x	x	x

Recursos necesarios: No requiere recursos, se utilizarán herramientas digitales.

Tiempo de dedicación: 480 horas durante 6 meses.

Criterios de evaluación: Revisión semanal de avances e informe final de servicio social.

Referencias

[1] Bado, I., Cordeiro, N., Garica, V., Robino, L., Seija, V., & Vignoli, R. (2007, 5 septiembre). Principales grupos de antibioticos. Salud e higiene. <http://higiene1.higiene.edu.uy/DByV/Principales%20grupos%20de%20antibi%F3ticos.pdf>

[2] Fariña, N. (2016). Bacterial resistance: A global public health problem with difficult solution. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, 14(1), 06-07.

- [3] Vignoli, R., & Seija, V. (2006). Principales mecanismos de resistencia antibiótica. *Temas de bacteriología y Virología*. Instituto de Higiene, 649-662.
- [4] García-Rubí, E., SIERRA MADERO, J. G., & DE LEON ROSALES, S. P. (1991). Uso de antibióticos en la consulta externa del Instituto Nacional de la Nutrición «Salvador Zubirán». *Revista de investigación clínica*, 43(2), 113-118.
- [5] de León-Rosales, S. P., Arredondo-Hernández, R., & López-Vidal, Y. (2015). La resistencia a los antibióticos: Un grave problema global. *Gaceta médica de México*, 151(5), 681-689.
- [6] Sharma, A., Gupta, V. K., & Pathania, R. (2019). Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside. *The Indian journal of medical research*, 149(2), 129.
- [7] Drlica, K. (1999). Mecanismo de acción de las fluoroquinolonas. *Opinión actual en microbiología*, 2 (5), 504-508.
- [8] Khan, T., Sankhe, K., Suvarna, V., Sherje, A., Patel, K. y Dravyakar, B. (2018). Inhibidores de la ADN girasa: Progreso y síntesis de compuestos potentes como agentes antibacterianos. *Biomedicina y farmacoterapia*, 103, 923-938.
- [9] Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4331.
- [10] Cocina, DB, Decornez, H., Furr, JR y Bajorath, J. (2004). Acoplamiento y puntuación en el cribado virtual para el descubrimiento de fármacos: métodos y aplicaciones. *Nature revisa el descubrimiento de fármacos*, 3 (11), 935-949.

Vo. Bo. del (la) o los (las) asesores (as) respecto a los contenidos académicos



Dr. Jaime Pérez Villanueva
Profesor Titular C de TC

Número económico: 35388



M. en C. Karen Rodríguez Villar
Asesor externo

Número de Cédula: 10952378