

PROYECTO Nº 16**Mecanismos de resistencia a la vancomicina y búsqueda de nuevos antibióticos asistida por computadora.**

La vancomicina es un glicopéptido ampliamente usado como antibiótico en el tratamiento hospitalario de infecciones causadas por bacterias Gram positivas (entre ellas el estafilococo dorado). La acción de los fármacos del grupo de la vancomicina nace de su capacidad de inhibir la biosíntesis de mucopéptidos (peptidoglicanos) en las paredes celulares de las bacterias. El fármaco se une mediante 5 enlaces de hidrógeno al fragmento terminal Lys-D-Ala-D-Ala del precursor biosintético del peptidoglicano (ver esquema 2, ref 2). Una de las grandes preocupaciones en el ambiente clínico es la capacidad de algunas bacterias de volverse resistentes a este tipo de antibióticos. El entendimiento de los motivos estructurales que conducen a la resistencia resulta esencial para poder desarrollar fármacos alternativos. Para el caso de algunas bacterias se sabe que el desarrollo de resistencia se vincula al cambio del residuo D-Ala terminal en la secuencia del precursor del peptidoglicano por un residuo D-Lac, lo cual debilita la interacción con el fármaco y por tanto su papel inhibitor. Una de las estrategias planteadas para superar la resistencia consiste en la posibilidad de emplear dímeros del fármaco.

Objetivo: Proponga una estrategia de modelado que le permita estudiar la interacción entre la vancomicina y el tripéptido del precursor de la síntesis de peptidoglicanos (considerando tanto la especie sensible al fármaco como la resistente) e identificar en forma detallada las características estructurales de los residuos terminales del tripéptido que causan el debilitamiento global de la interacción entre ambas partes. Considere también en su estrategia una serie de pasos destinados a analizar las interacciones internas y externas de los dímeros del fármaco.

Se proporciona a los estudiantes copia de los siguientes artículos:

1. Nicolaou, K.C.; Hughes, R.; Cho, S.Y.; Winssinger, N.; Smethurst, C.; Labischinski, H.; Endermann, R. Target-Accelerated Combinatorial Synthesis and Discovery of Highly Potent Antibiotics Effective Against Vancomycin-Resistant Bacteria. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3823.
2. Williams, D.H.; Bardsley, B. The Vancomycin Group of Antibiotics and the Fight against Resistant Bacteria. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1172.

Instrucciones generales. Realice una búsqueda de información adicional sobre el tema que incluya la obtención de las estructuras cristalográficas o cualquier otro tipo de dato estructural disponible. Escoja uno o más métodos de los introducidos en el curso para realizar el estudio solicitado, fundamentando en base a qué elementos realiza su elección. Elabore un protocolo detallado (en el que se indique si es necesario construir las estructuras a estudiar o si las mismas se obtienen de archivos, si es necesario realizar optimizaciones de geometría o cálculos *single-point*, etc.) y como procesaría la información a obtener. Recuerde incluir en el informe escrito las referencias bibliográficas consultadas.

La fecha límite para la entrega del informe grupal es en la semana del 8 al 14 de noviembre.

Tutor para el desarrollo del trabajo: