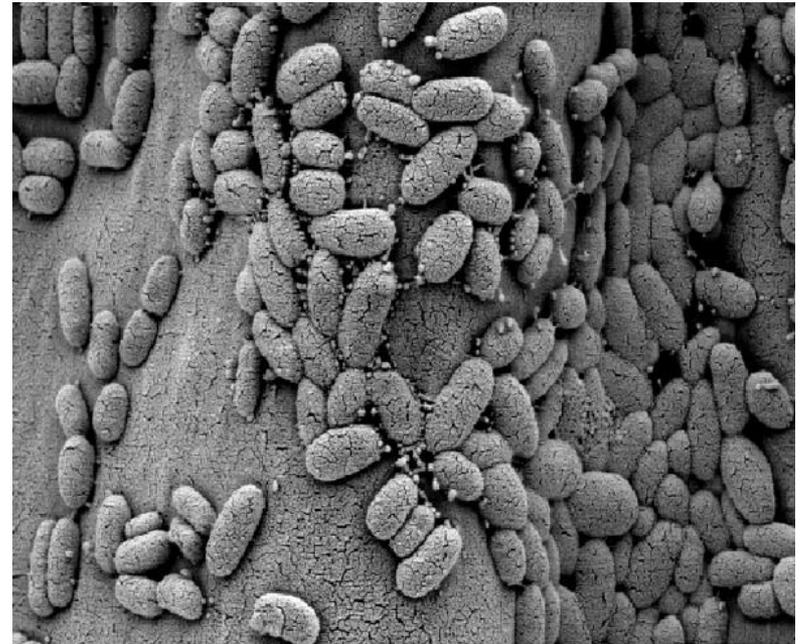
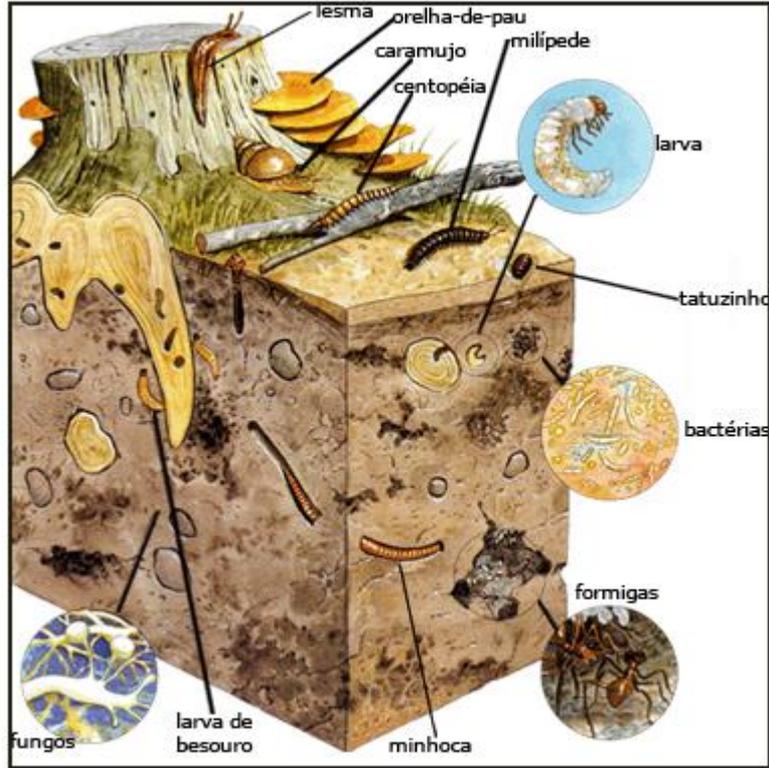


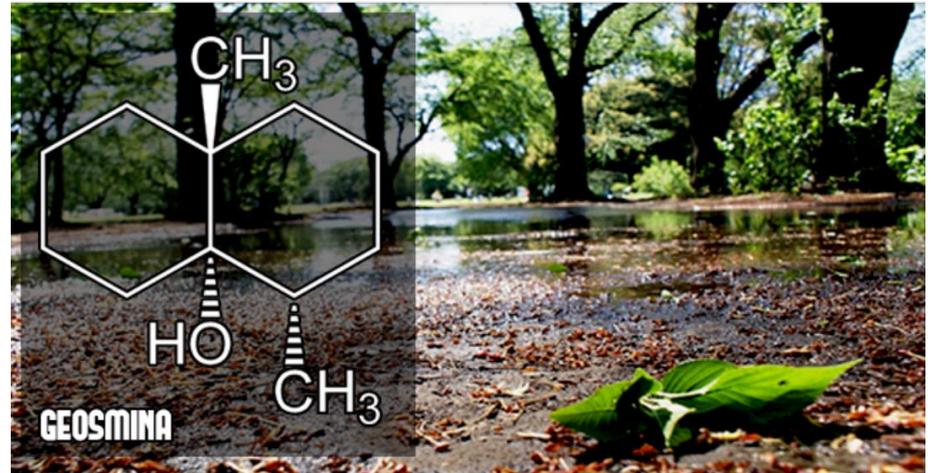
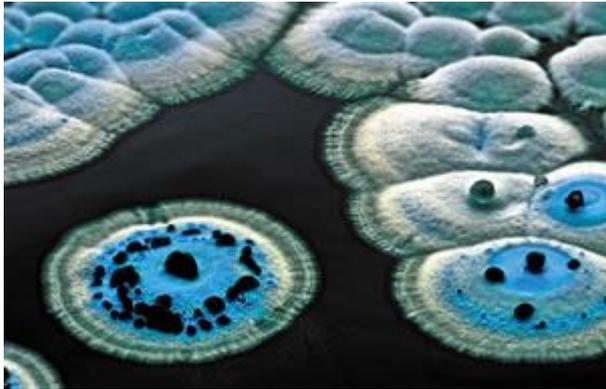
# Antimicrobianos – mecanismo de ação

**Prof. Marcio Dias**

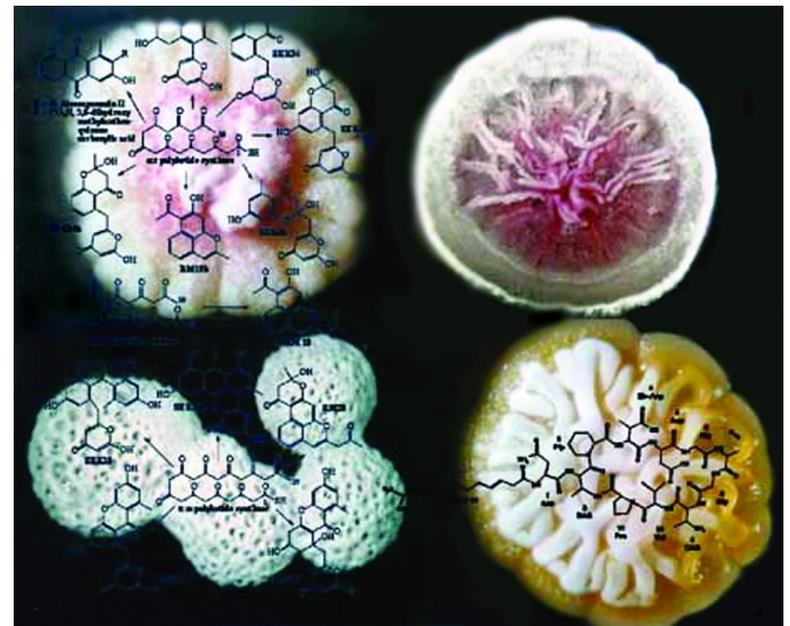
# Origem dos antibióticos.....

**Era uma vez uma bactéria....**





Classic bioassay for antibiotic production - the clear zones surrounding the small white circles (*Streptomyces* colonies) indicate antibiotic production by that *Streptomyces* species, and growth inhibition of another bacterium (in this case, *Escherichia coli*, growing as an opaque 'lawn' outside of the clear zones).



**Table 1.1** Evolution of resistance to antibiotics

Antibiotic	Year deployed	Resistance observed
Sulfonamides	1930s	1940s
Penicillin	1943	1946
Streptomycin	1943	1959
Chloramphenicol	1947	1959
Tetracycline	1948	1953
Erythromycin	1952	1988
Vancomycin	1956	1988
Methicillin	1960	1961
Ampicillin	1961	1973
Cephalosporins	1960s	late 1960s

From Palumbi (2001), with permission.

## **Natureza química dos antibióticos**

**Cerca de 10.000 antibióticos foram isolados e descritos e sua estrutura química também foi determinada;**

- São substâncias com peso molecular entre 150 a 5000 Kda;**
- sua estrutura química pode ser diversa**
- Quase todos os grupos orgânicos funcionais são representados**
- Eles não são homogêneos como proteínas e hormônios esteróides**
- Todos são sólidos orgânicos**

# Definições Importantes:

**Antibiótico:** antimicrobiano de origem microbiana ;

**Antimicrobiano:** qualquer substância com atividade suficientemente antimicrobiana que pode ser usado no tratamento de infecções

**Bactericida :** um antimicrobiano que é letal para bactérias ;

**Bacteriostático:** um antimicrobiano que inibe o crescimento mas não mata bactérias;

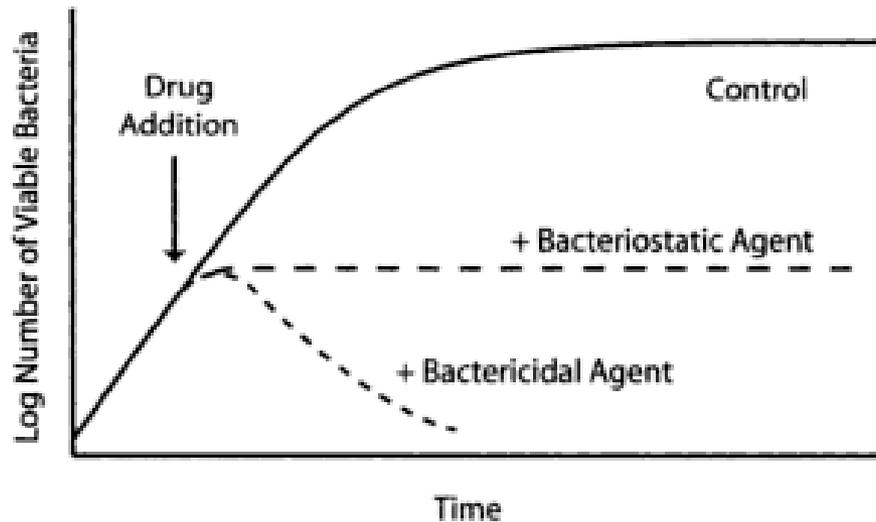
**Quimioterapia:** um termo geral que engloba antibióticos, antimicrobianos e fármacos para o tratamento de câncer ;

**MIC:** concentração mínima ( $\mu\text{g/mL}$ ) capaz de inibir o crescimento de microorganismos;

Antibióticos são moléculas que impede o crescimento de microorganismos (bactérias ou fungos )

#### 4 Introduction to Antibiotics

---



**Figure 1.1** Effects of bacteriostatic versus bactericidal antibiotics on a logarithmically growing bacterial culture. (From Scholar and Pratt [2000], with permission.)

# Fontes de agentes antimicrobianos

- Microorganismos

*Streptomyces*

*Bacillus*

- Fungos

*Aspergillum*

- Plantas

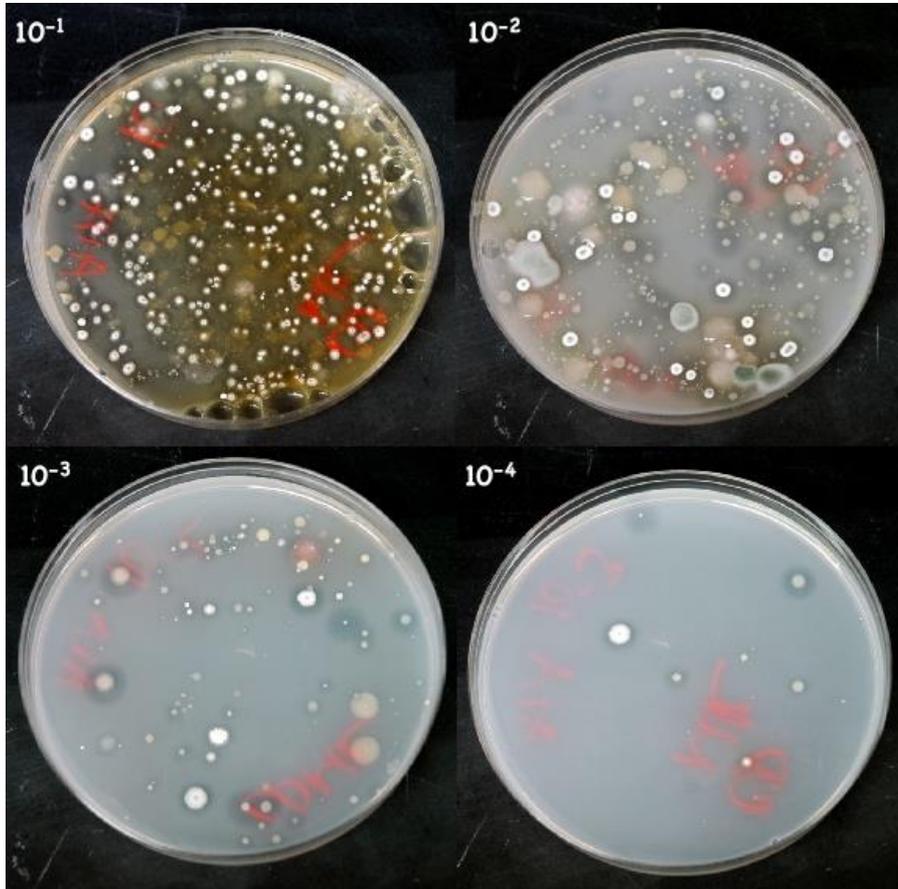
Artemisia

- Moléculas sintéticas

Sulfas

- Manipulação molecular de antibióticos já descobertos

# Como descobrir um novo antimicrobiano e por que?



# Alexander Fleming

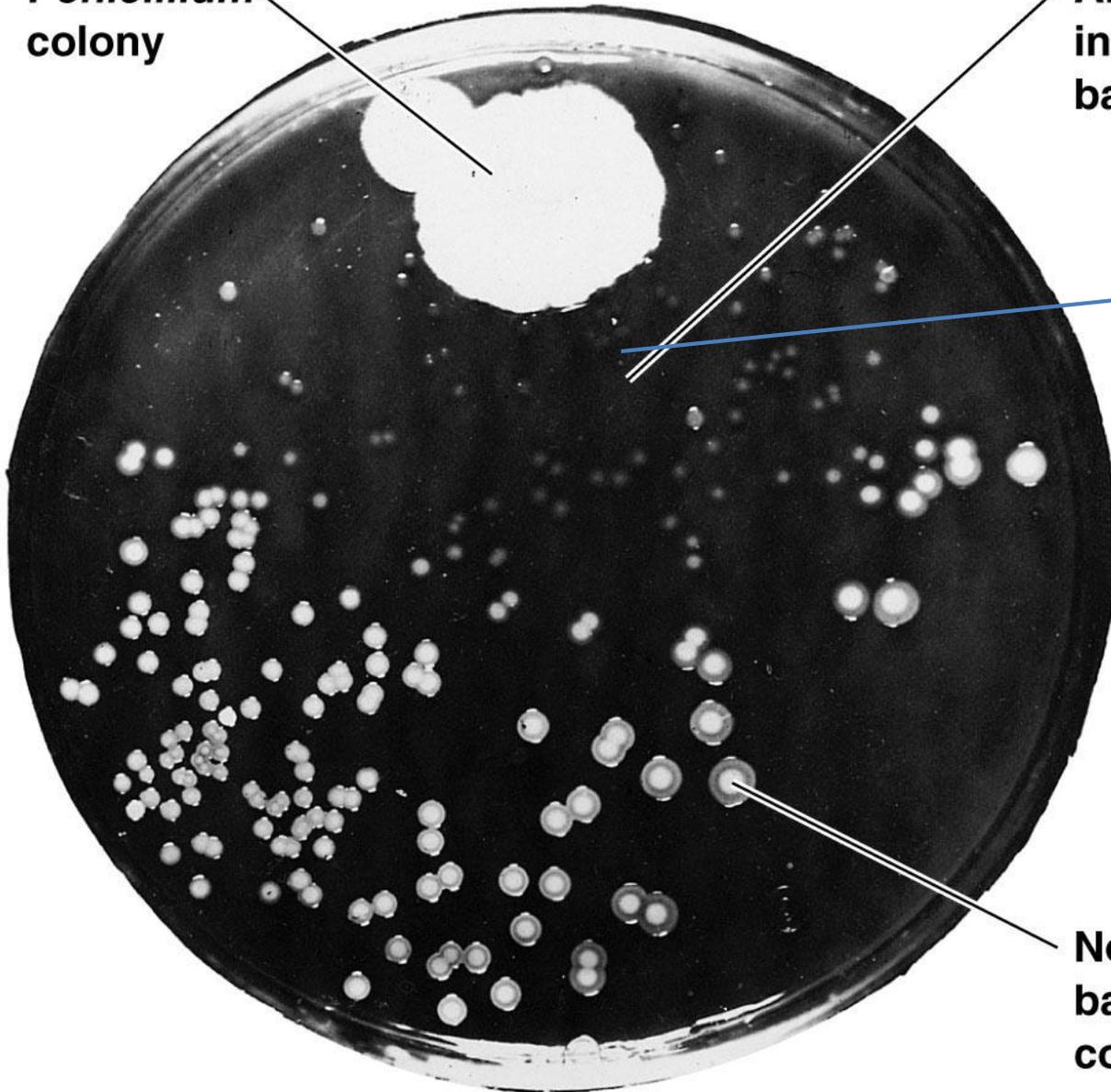
- Trabalhou com culturas de **Staphylococcus**
- Contaminação com bolor
- Cólônias próximo ao bolor tinham forma estranhas
- Bolor secreta substâncias que matam bactérias

**Penicillium colony**

**Area of inhibition of bacterial growth**

antibiose

**Normal bacterial colony**



# Espectro de atividade

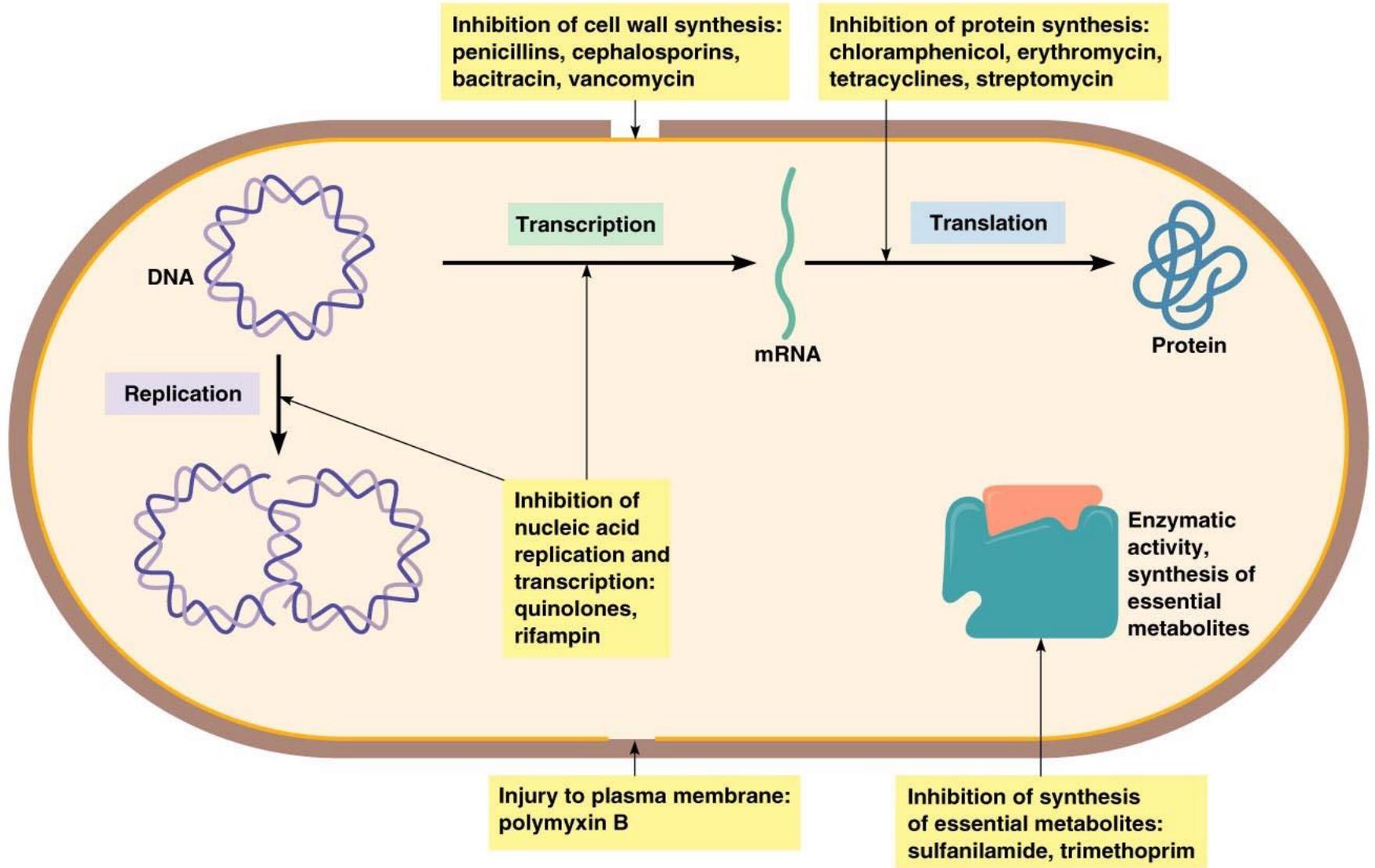
- Antibióticos podem variar com respeito a faixa de microorganismos que eles matam ou inibem:
- Alguns matam somente uma faixa limitada:  
espectro restrito de atividade
- Outros matam uma larga faixa de microorganismos:  
amplo espectro de atividade

**Por que essa diferença????**

	Mycobacteria	Gram-negative bacteria	Gram-positive bacteria	Chlamydiae	Rickettsiae
Penicillins		←→			
Sulfonamides, Cephalosporins, Quinolones, Carbapenems		←→			
Streptomycin	←→				
Tetracyclines		←→			
Isoniazid	←→				
Polymyxin		←→			
Vancomycin			←→		

# Mecanismos de ação de drogas antibacterianas

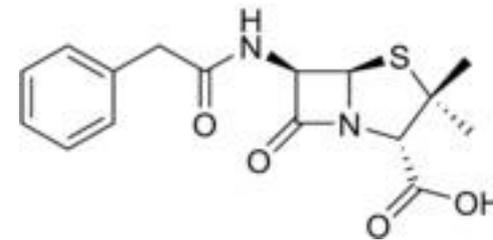
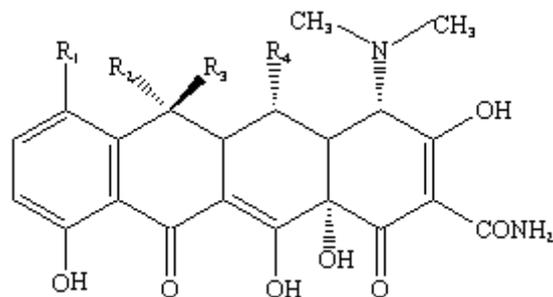
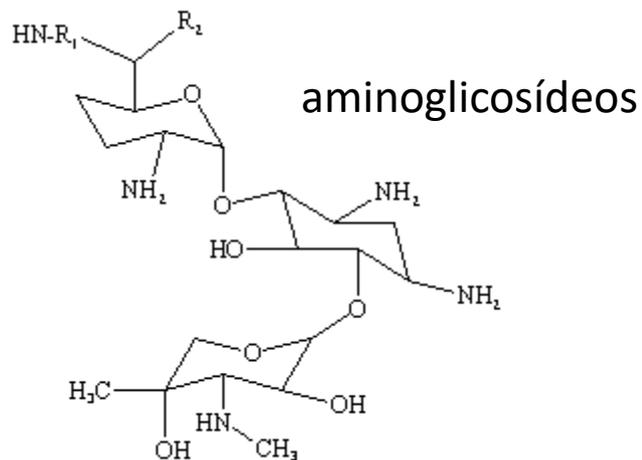
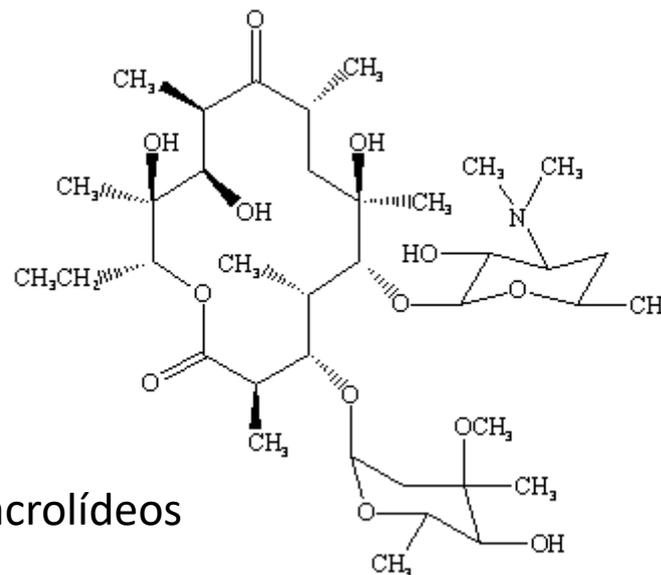
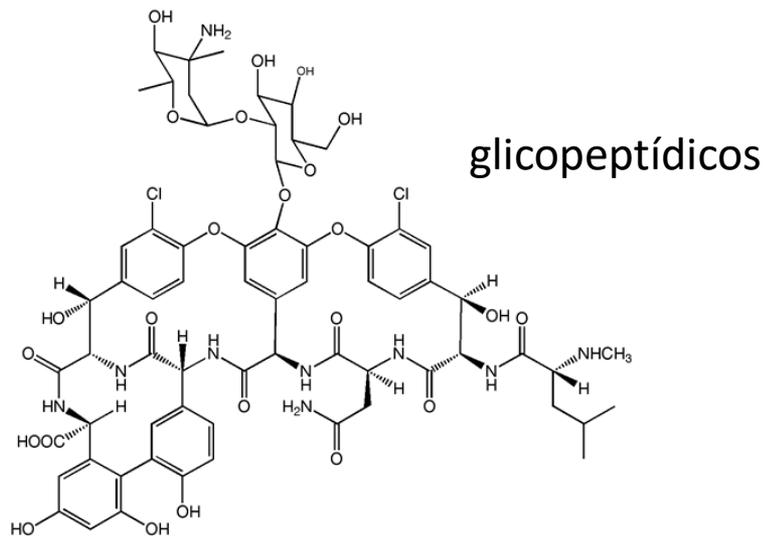
1. Inibição da síntese da parede celular
2. Inibição da síntese proteica
3. Inibição da síntese de ácidos nucleicos
4. Destruição da membrana plasmática
5. Inibição da síntese de metabólitos essenciais



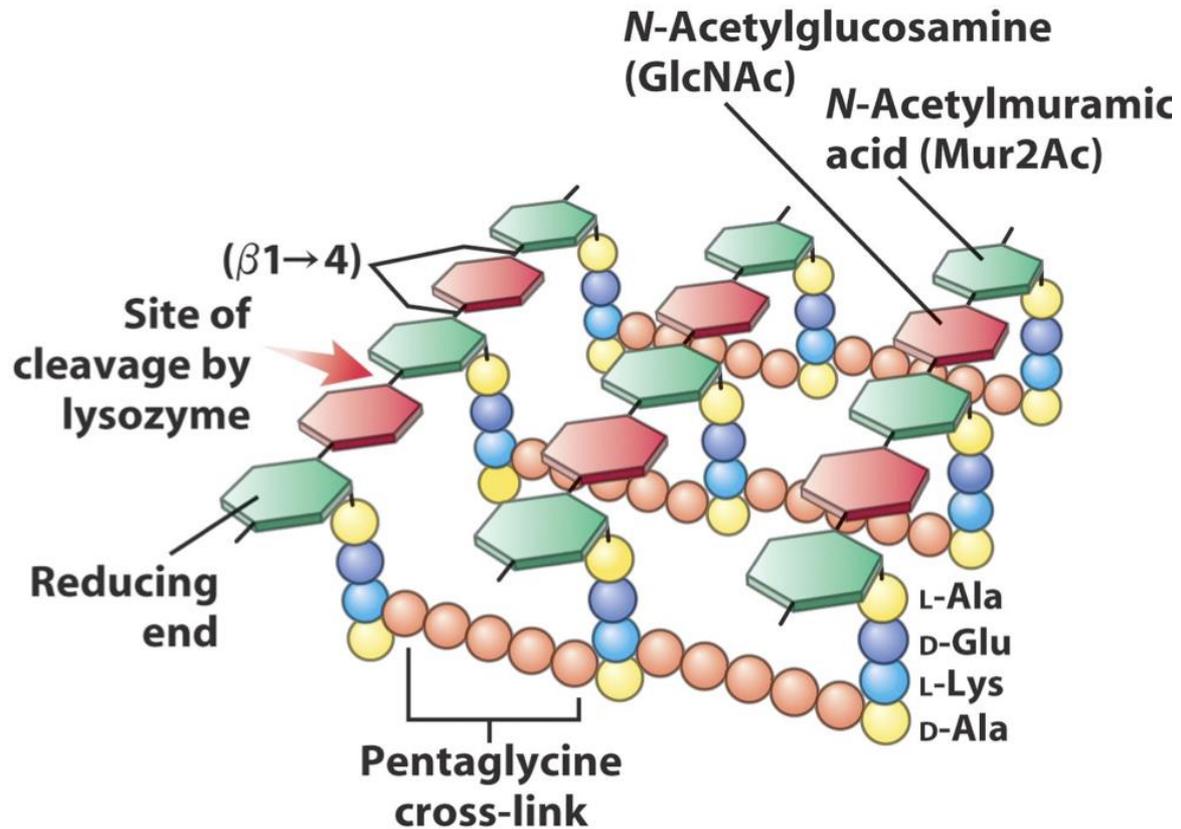
Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Figure 20.2

# Classificação de alguns antibióticos com relação a estrutura química



# 1. Antibióticos que inibem a síntese da parede bacteriana



# Antibióticos $\beta$ -Lactâmicos

## História

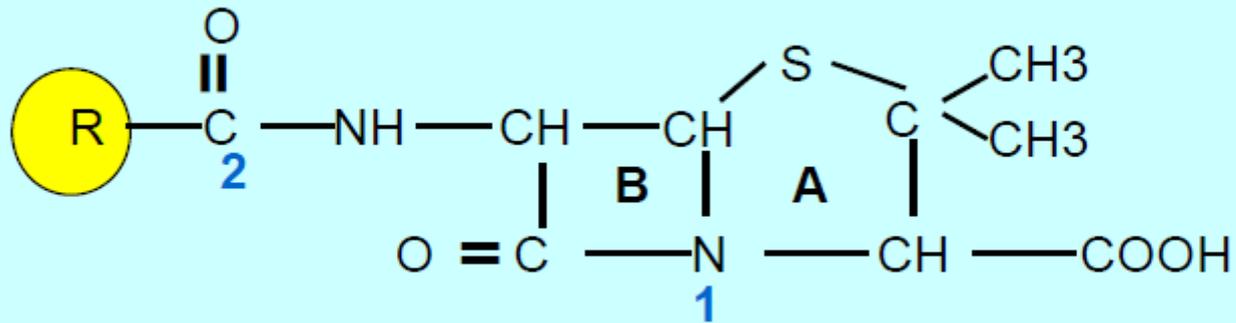
Sua descoberta ocorreu em 1928 por Alexander Fleming

Um dos antibióticos mais utilizados

Efeito não esperado: um aumento crescente do número de isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* resistentes a penicilina em hospitais de Londres e que se espalhou progressivamente no mundo. Assim ocorreu a descoberta da  $\beta$ -lactamase!!!

Como resolver esse problema:

- desenvolvimento de agentes mais estáveis a hidrólise
- desenvolvimento de inibidores de  $\beta$ -lactamase



R decides:

Penicillin subtype

Antibacterial activity

resistance to  $\beta$ -lactamase

stability for stomach acids

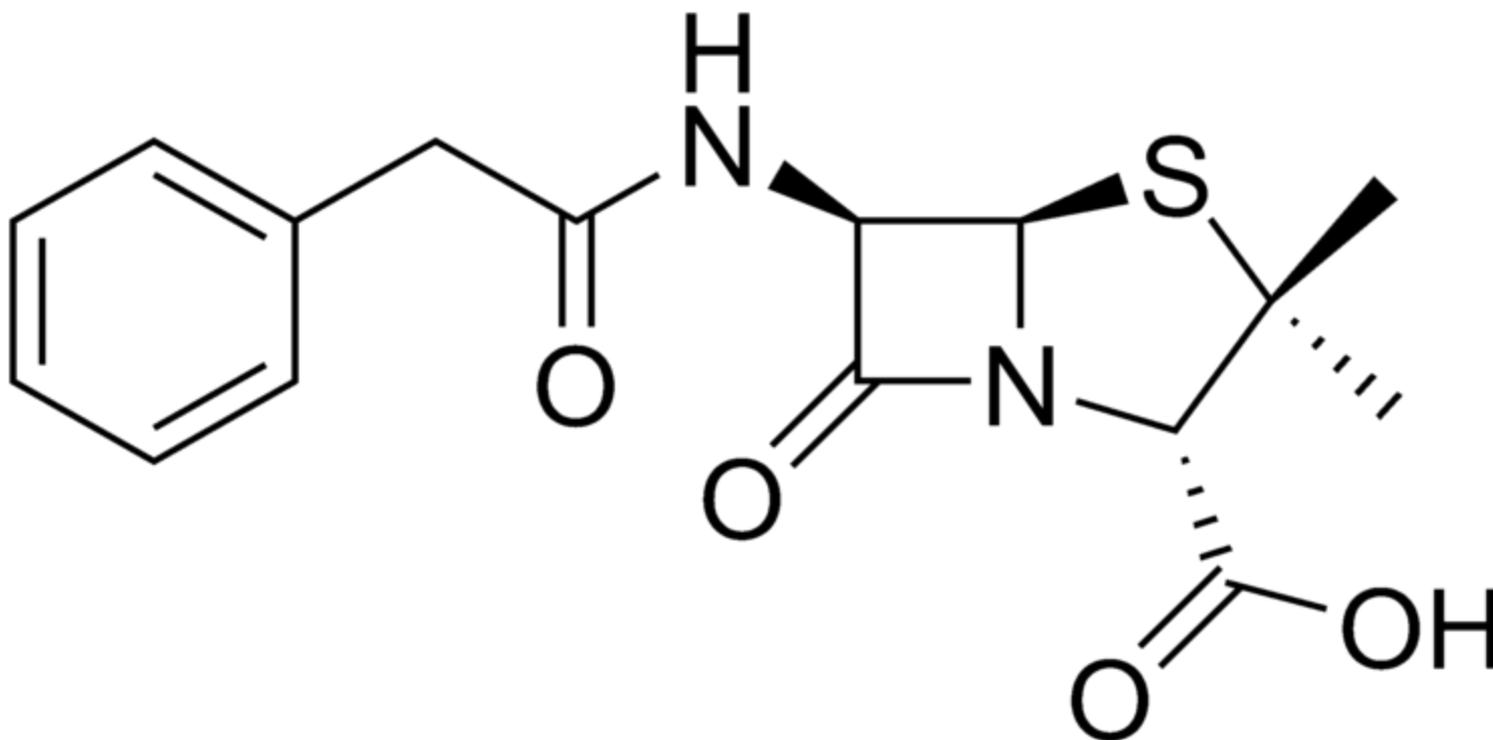
**A** Thiazolidine ring

**B**  $\beta$ -lactum ring

1 penicillinase

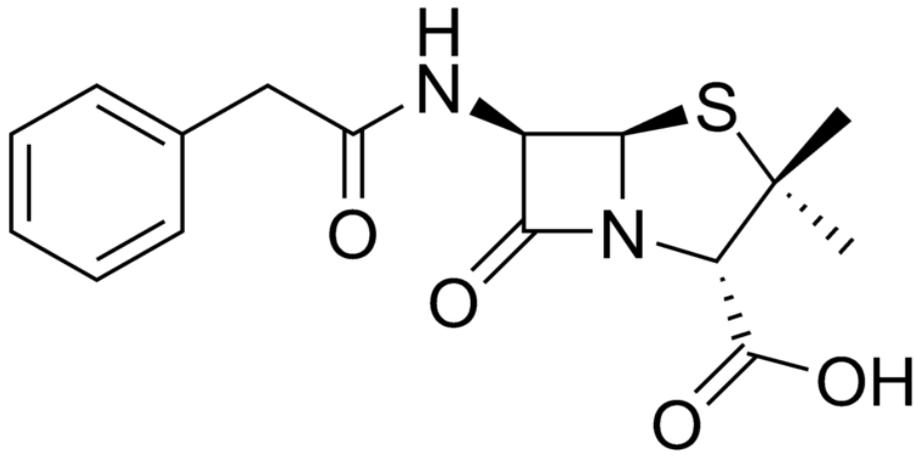
2 amidase

## Penicilina natural - Penicilina G



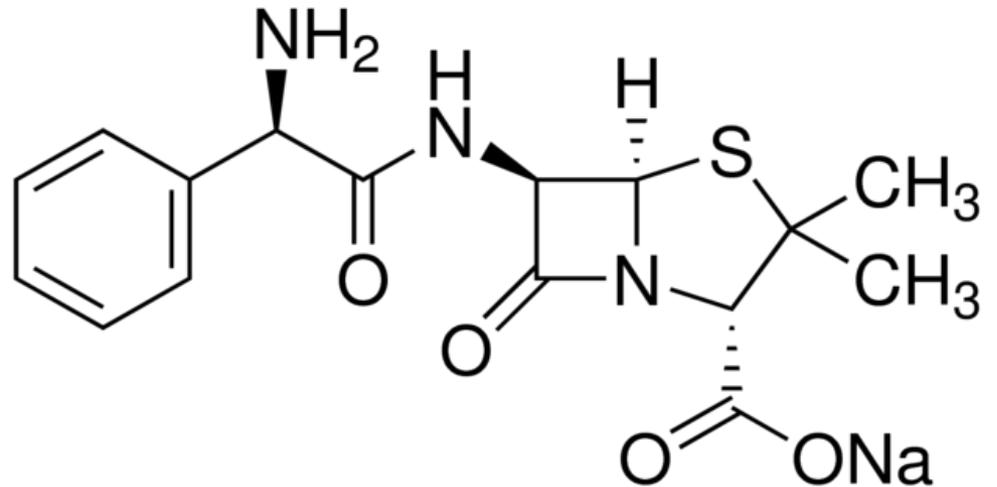
Utilizada para tratamento de infecções estreptococas,  
estafilococas e espiroquetas

Penicilina G

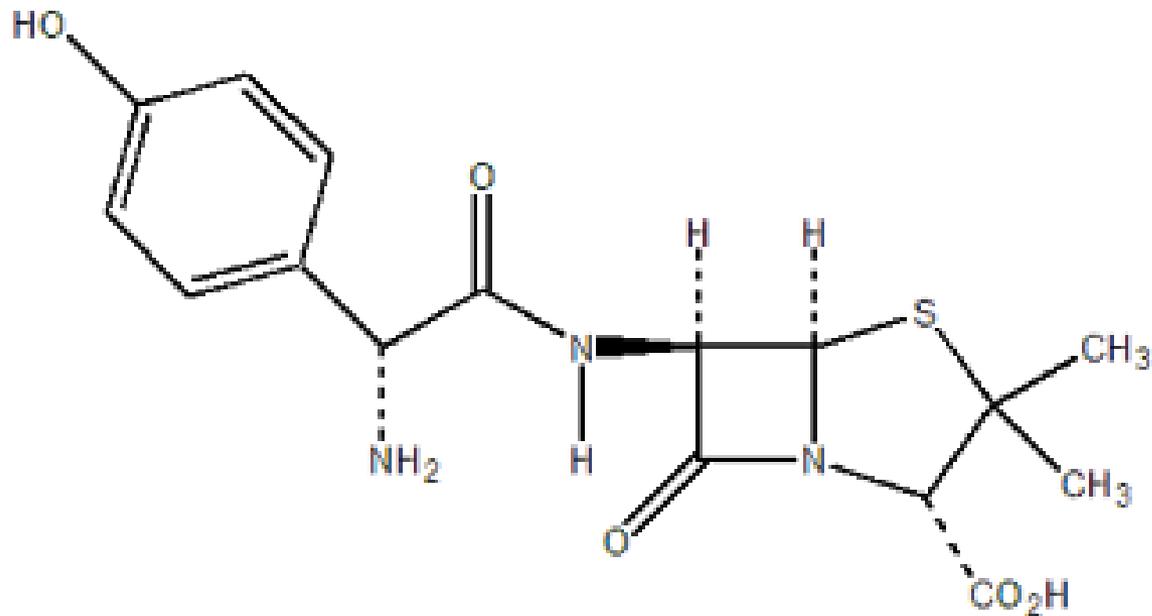


**Penicilina semi-sintética**

Ampicilina



# Aminopenicilinas – amplo espectro



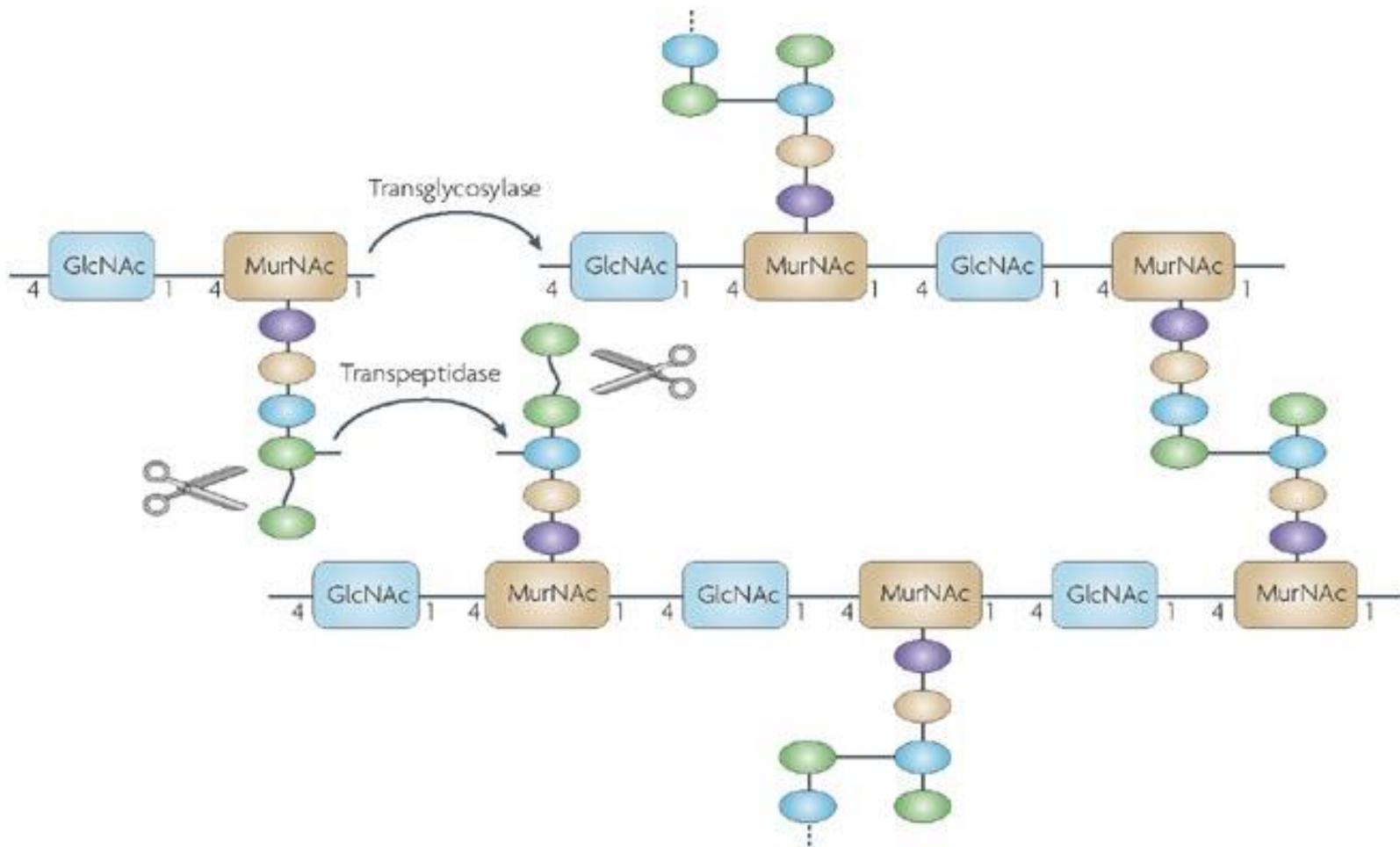
**amoxicilina**

**Geralmente os compostos que eram descobertos e desenvolvidos eram descritos pelos seus nomes triviais:**

**-Penicilina**

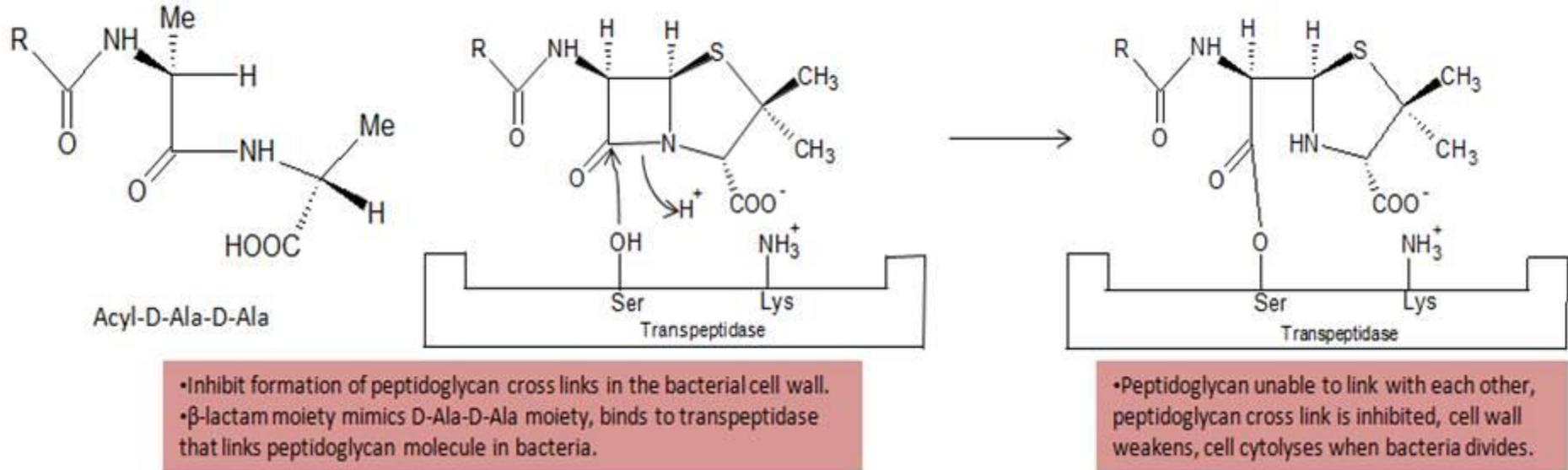
**-cefalosporinas**

**-ácido clavulânico**



# Mecanismo de ação dos $\beta$ -lactâmicos – inibição das transpeptidases

## Mechanism of Action of Penicillin

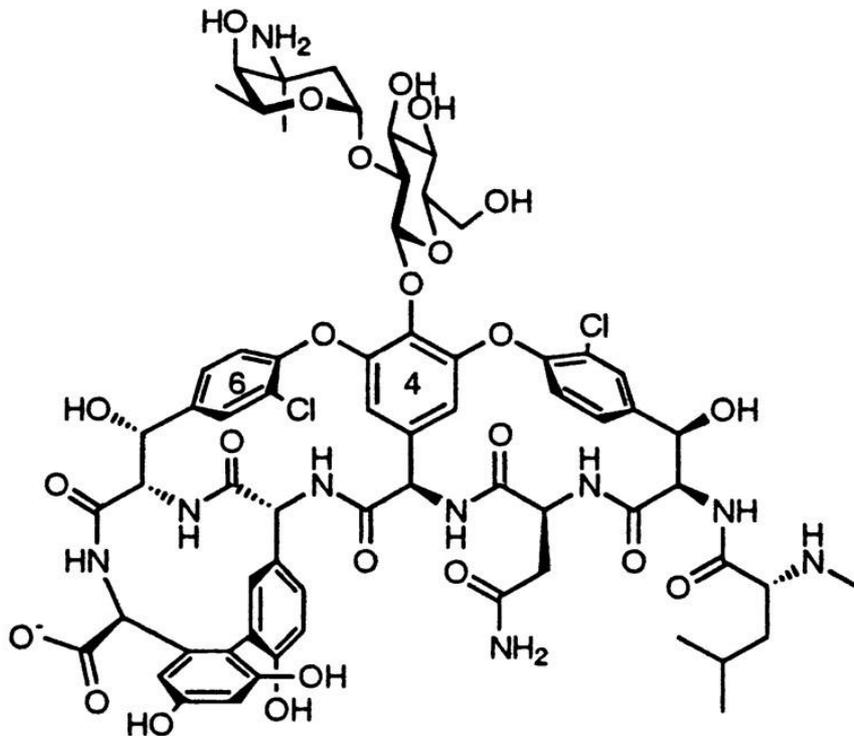


## -Inibição da síntese do peptidoglicano

$\beta$ -lactâmicos inibem a atividade da D-alanil-D-alanina transpeptidase por acilação, formando um éster estável com o anel lactâmico aberto ligado ao grupo hidroxil do sítio ativo da enzima (chamada de Proteína ligadora de penicilina – PBP)

# Antibióticos glicopeptídicos

- A vancomicina foi o primeiro dessa classe a ser descoberto (Eli Lilly and Cia.). Ele foi identificado em bactérias de solo da Indonésia (*Amycolatopsis orientalis*) em 1950
- Ativos contra bactérias Gram-positivas
- A ristocetina foi o segundo glicopeptídeo a ser descoberto



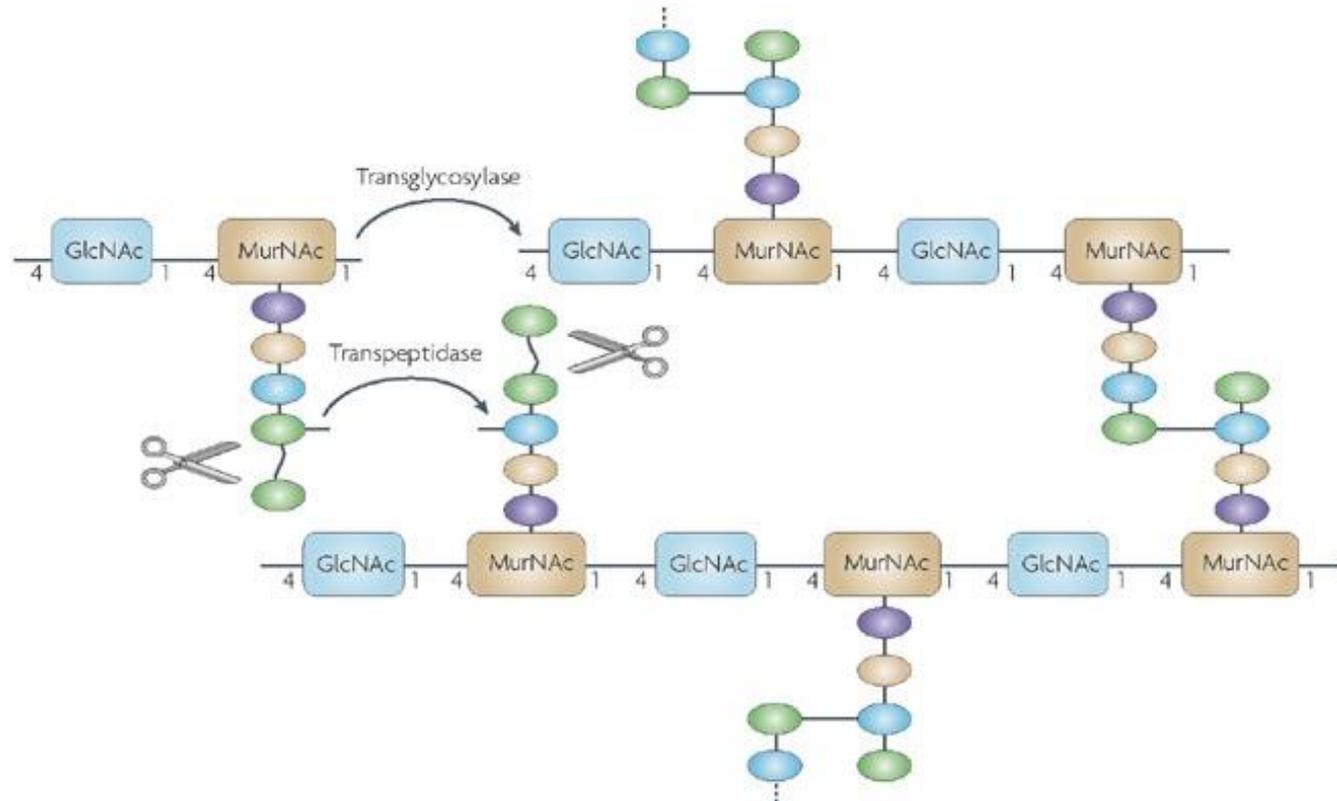
**Vancomycin (1)**

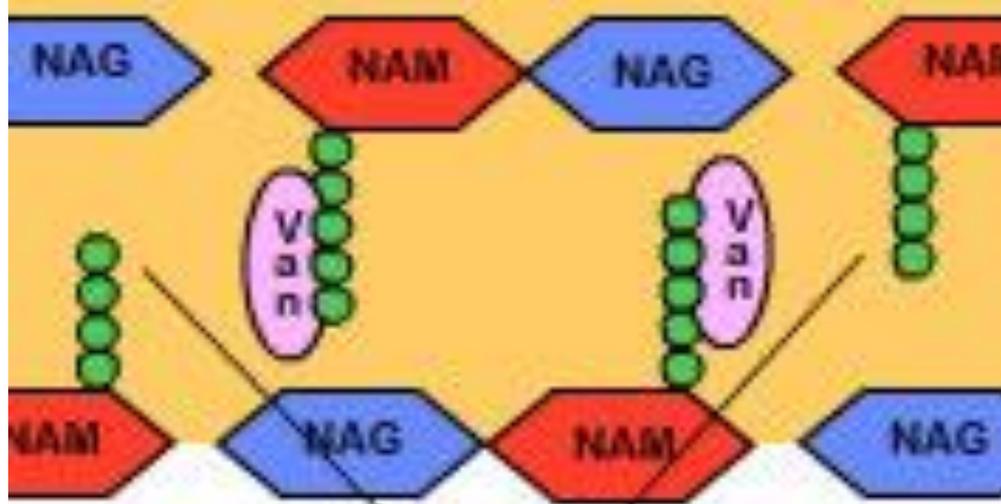
- Heptapeptídeo
- Presença de três tirosinas modificadas
- Decorações com glicosídeos e halogêneos

## Mecanismo de ação

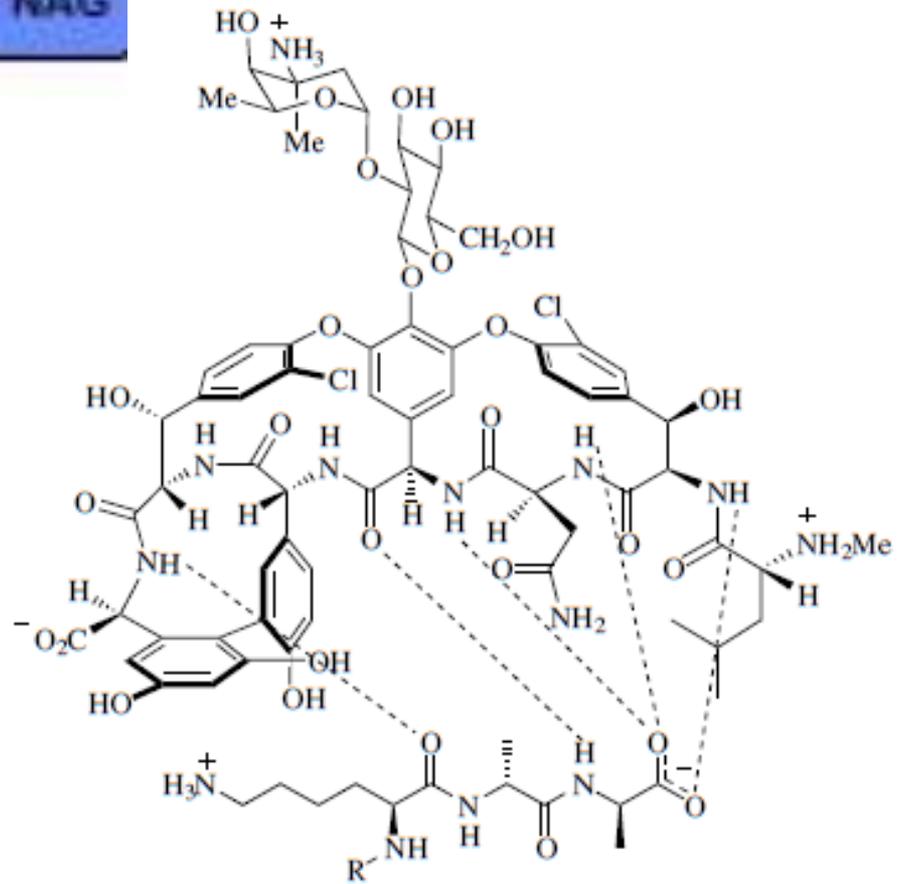
Os glicopeptídeos ligam especificamente ao precursor da parede celular , o UDP-N-Acilmuramilpentapeptídeo

Eles formam complexos covalentes com peptídeos naturais e sintéticos que terminam em Acil-D-alanil-D-alanina

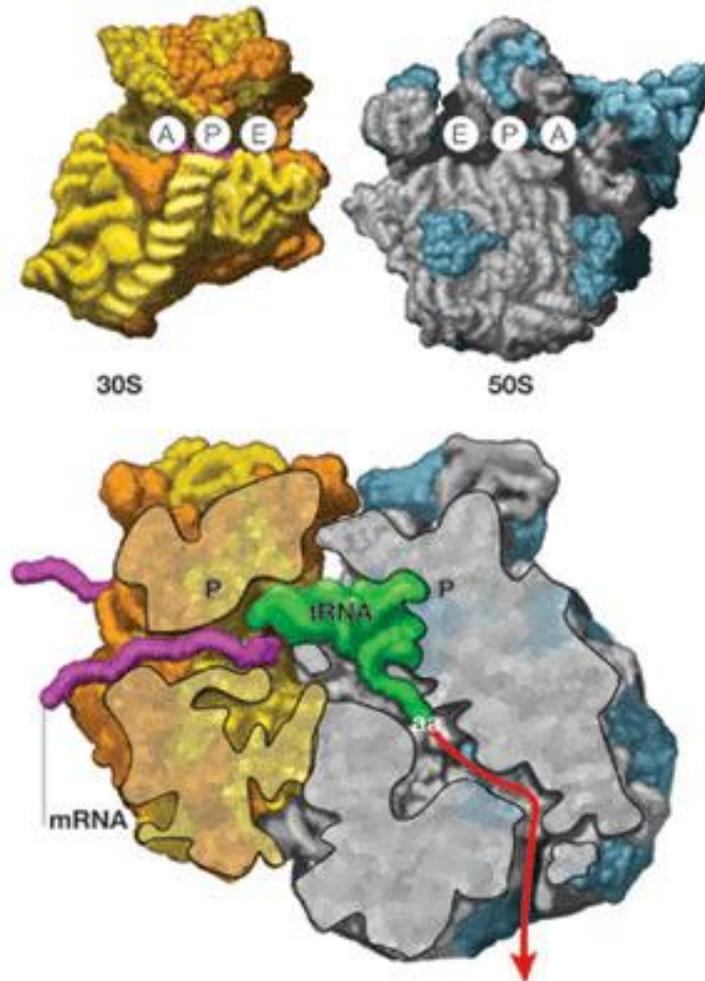




no peptide  
cross-bridge

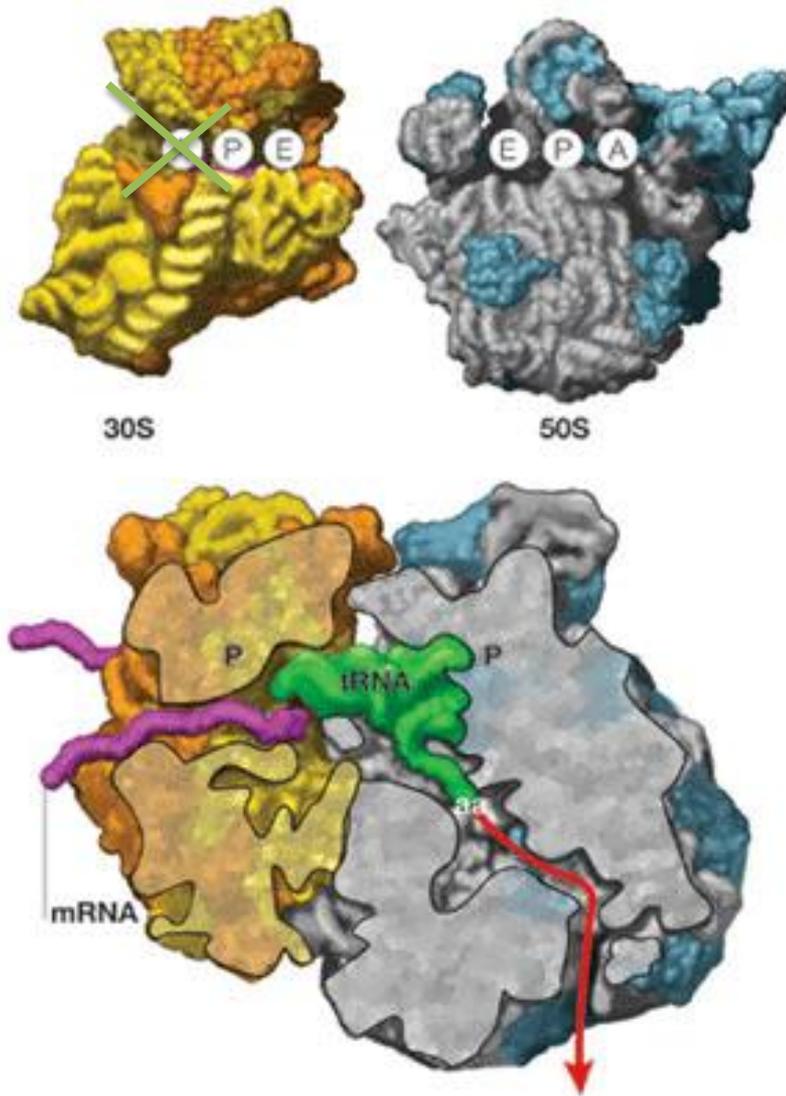


## 2. Antibióticos que inibem a síntese proteica



# Tetraciclina

Alvo: Ribossomo bacteriano



## Características químicas :

Como o próprio nome diz, tetraciclinas possuem 4 anéis que mimetizam o tetraciclo naftaceno mínimo.

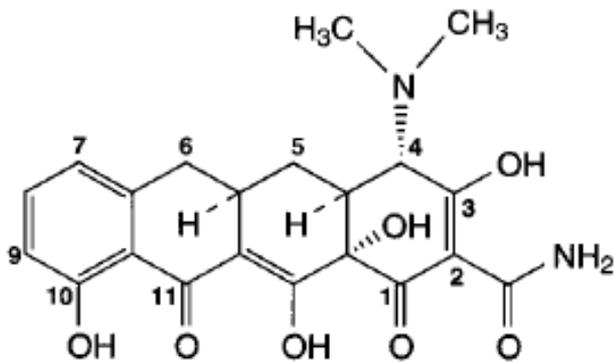
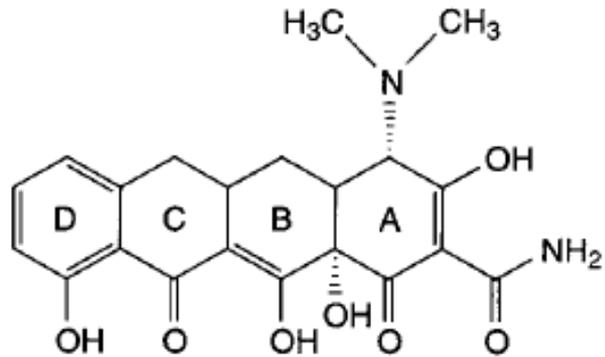


Figure 15.2. Tetracycline pharmacophore and numbering.

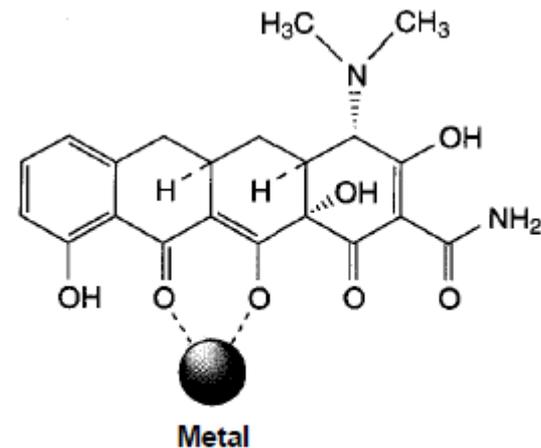
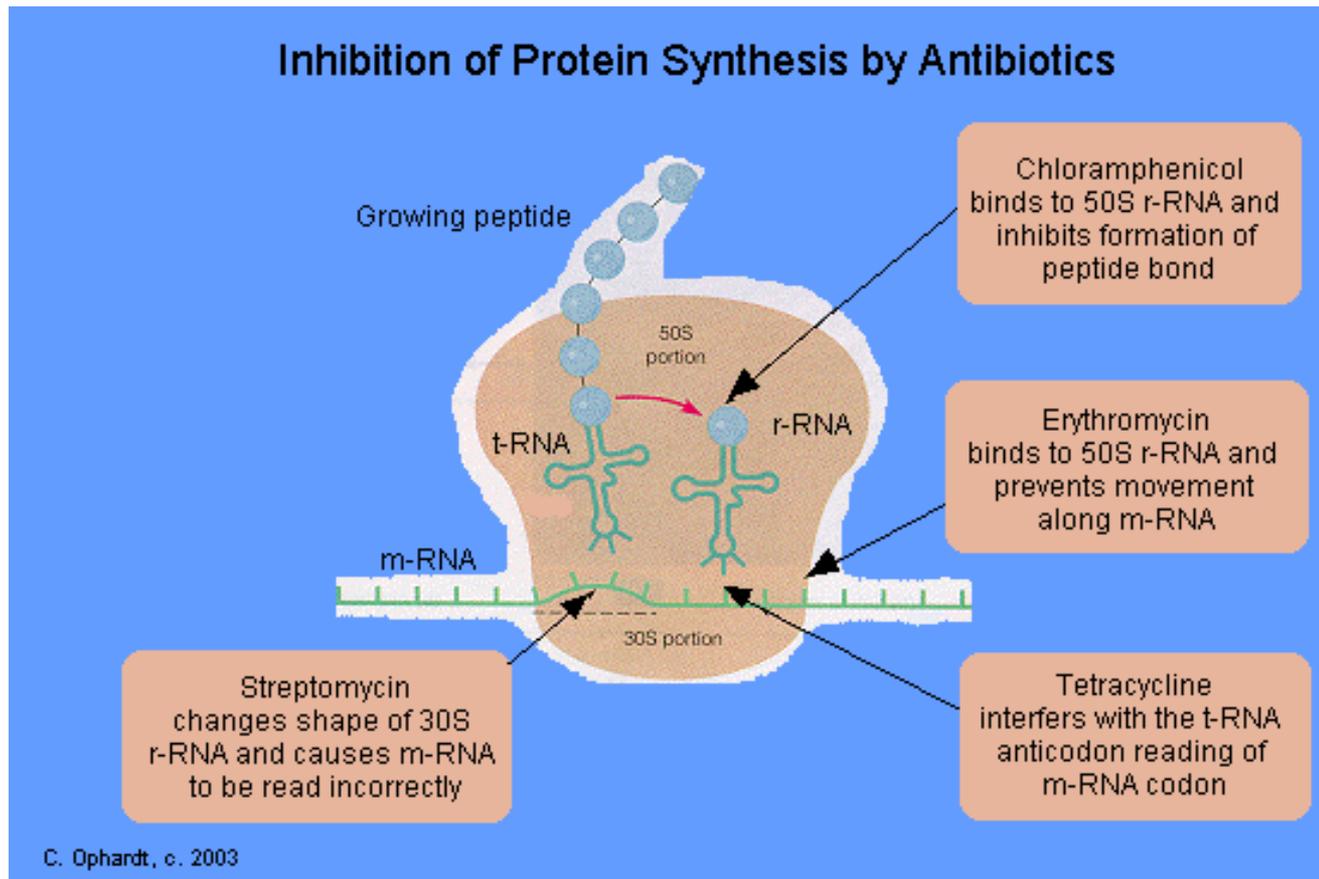


Figure 15.3. Binding of metals by tetracycline antibiotics.

## Inhibition of Protein Synthesis by Antibiotics

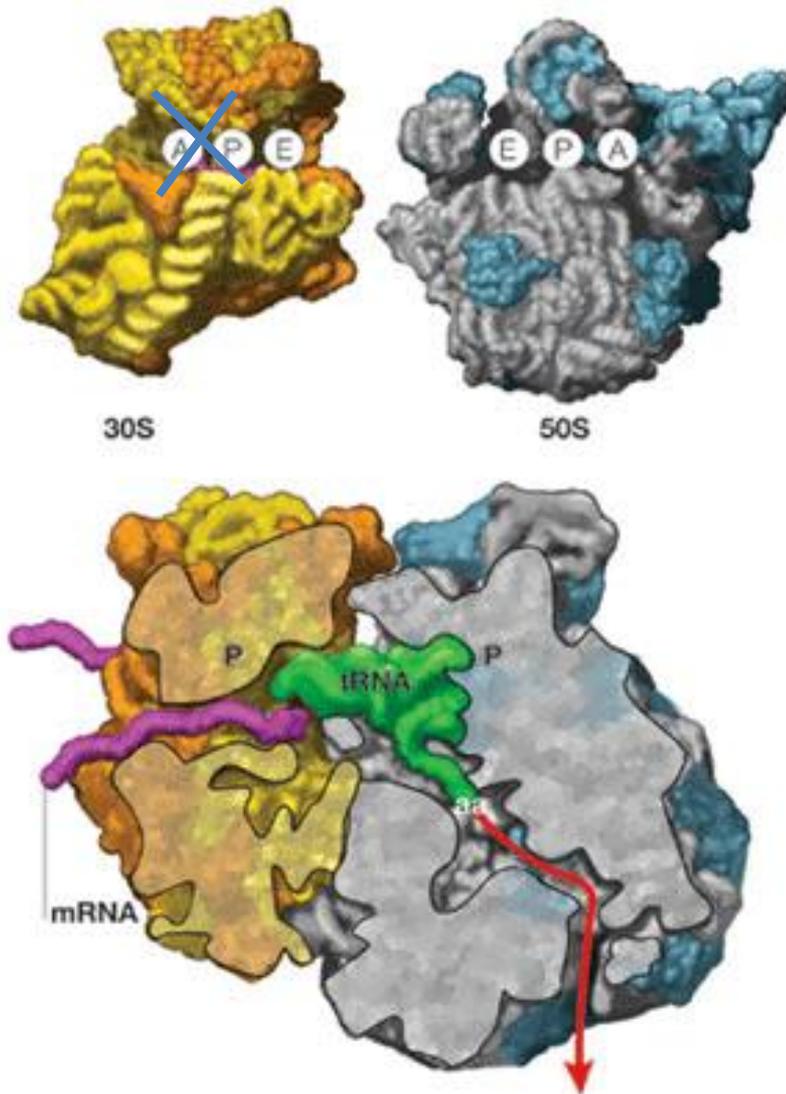


As tetraciclinas previnem a ocupância do sítio A pelo aminoacil-tRNA

Além disso, causa a baixa de GTP devido a disparar a hidrólise de GTP por que permite a apresentação do aminoacil-tRNA pelo EF-Tu

# Aminoglicosídeos

Síntese proteica



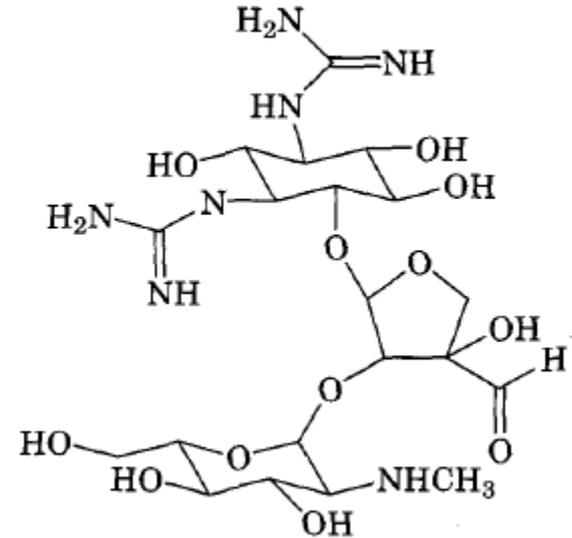
## Aminoglicosídeos

Síntese proteica

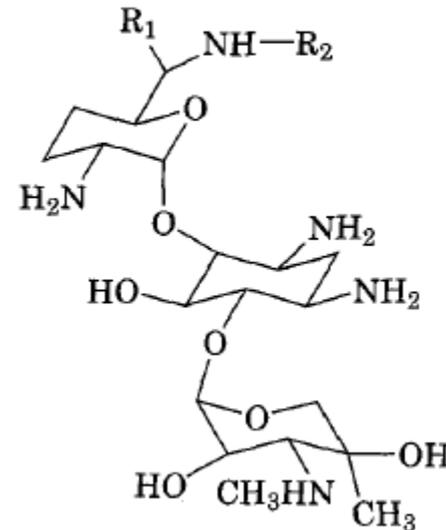
Os aminoglicosídeos são agentes de amplo espectro para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram negativas e Gram positivas

Estreptomicina foi o primeiro aminoglicosídeo isolado e foi o primeiro antibiótico com potente atividade contra *M. tuberculosis*

São altamente solúveis, mas são pobremente absorvidos oralmente

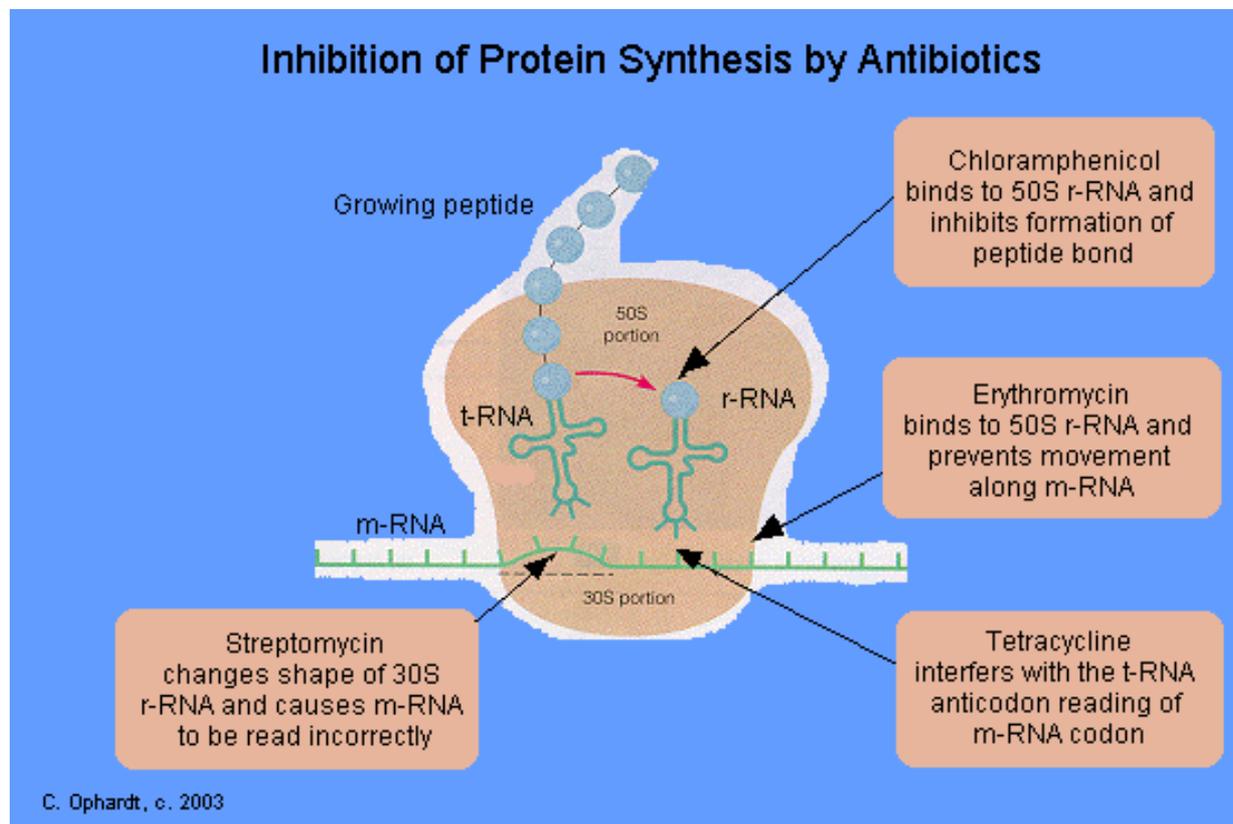


Estreptomicina



Gentamicina

## Modo de ação



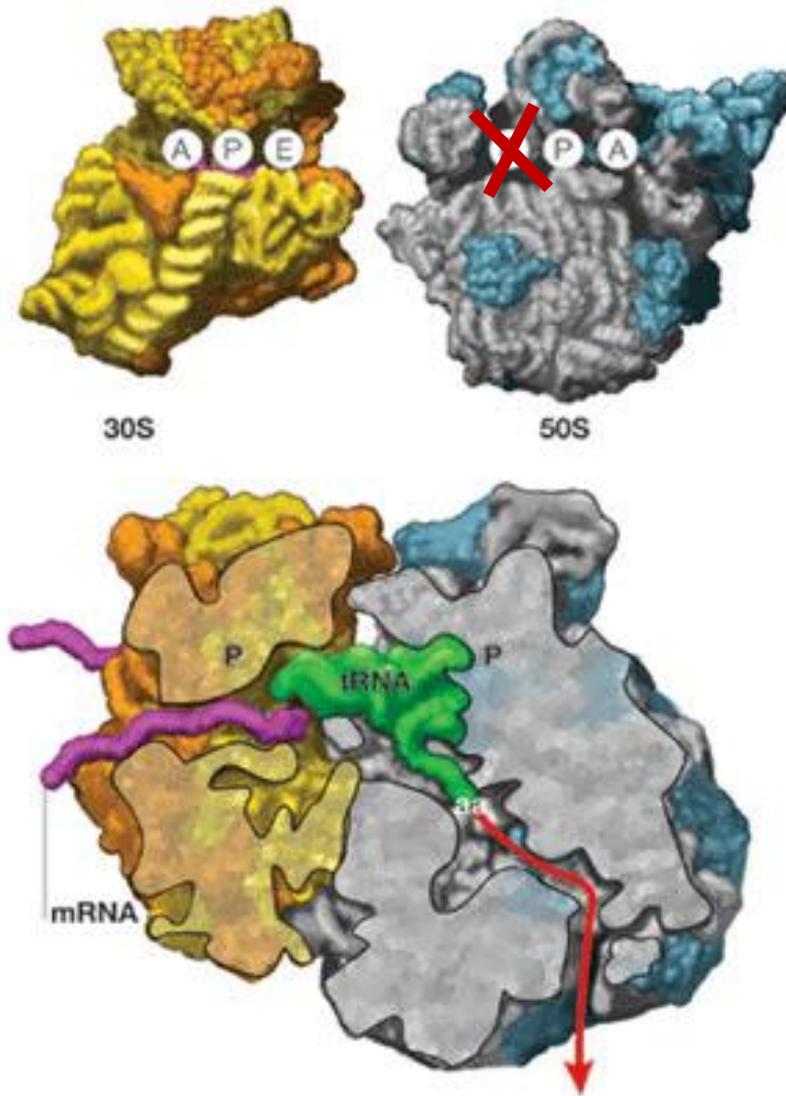
Os aminoglicosídeos causam erro de leitura do código genético levando a formação de proteínas erradas

Eles interagem com o rRNA 16S

Ocorre uma mudança conformacional no rRNA ou o bloqueio da translocação do tRNA do sitio A para o Sitio P depois da transferência do peptidil mantendo o ribossomo em uma conformação inativa

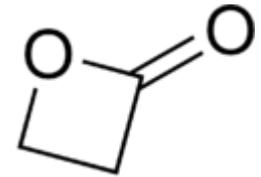
# Macrolídeos

Síntese proteica



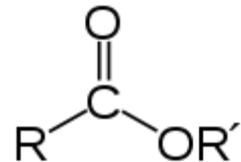
# Macrolídeos

**Macrolídeos** = largas lactonas macrocíclicas

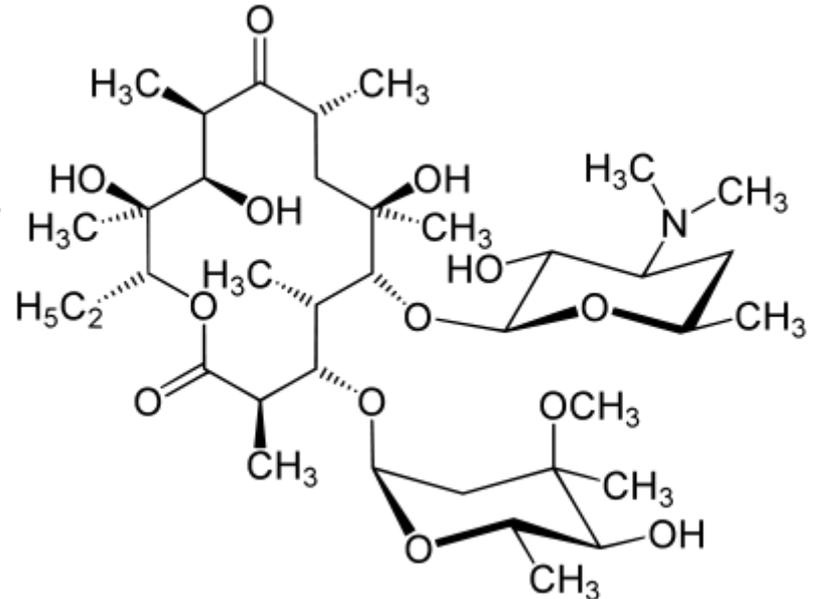


Os macrolídeos geralmente são lipofílicos

Os anéis lactônicos são chamados de aglicones e este é funcionalizado por resíduos de carboidratos

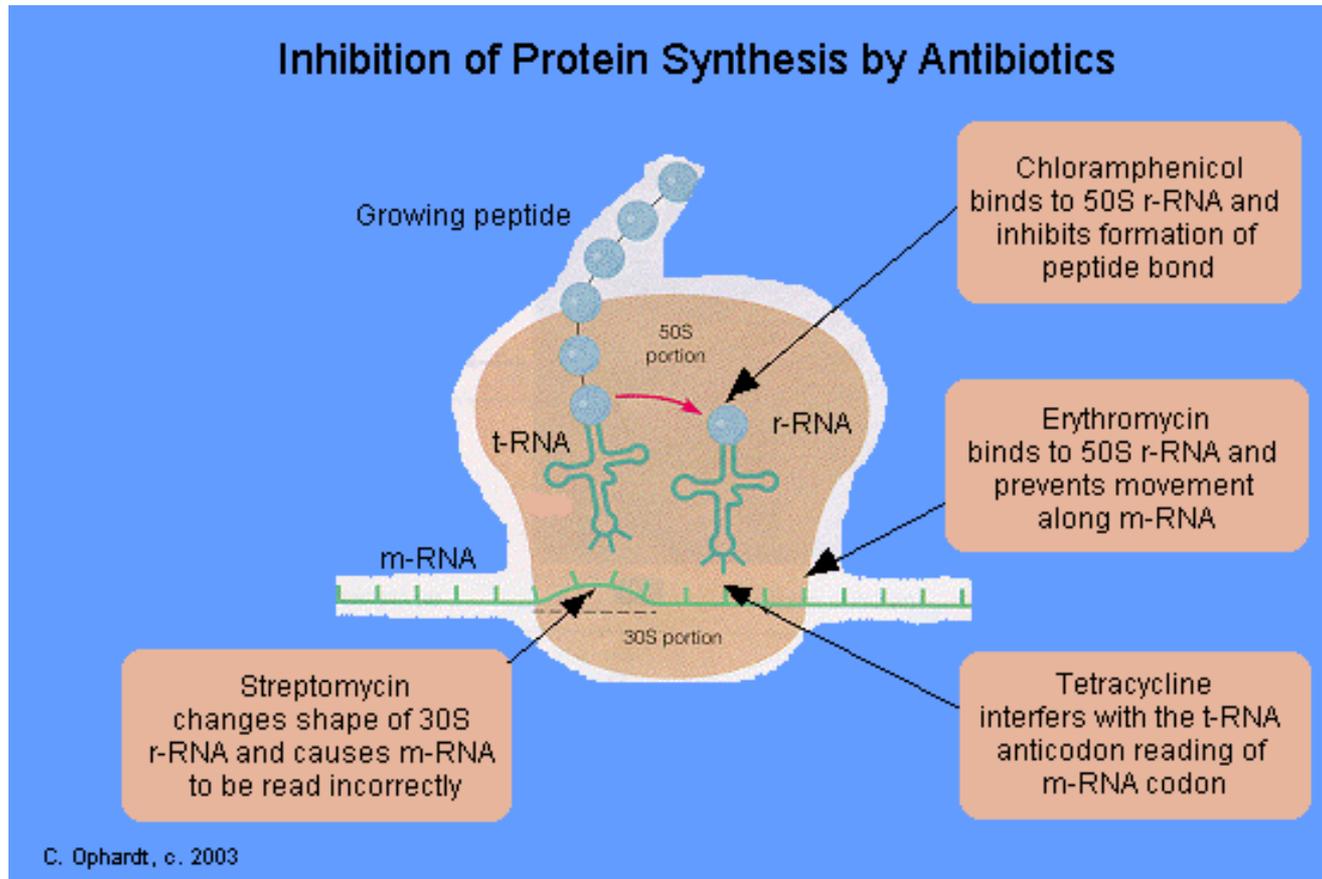


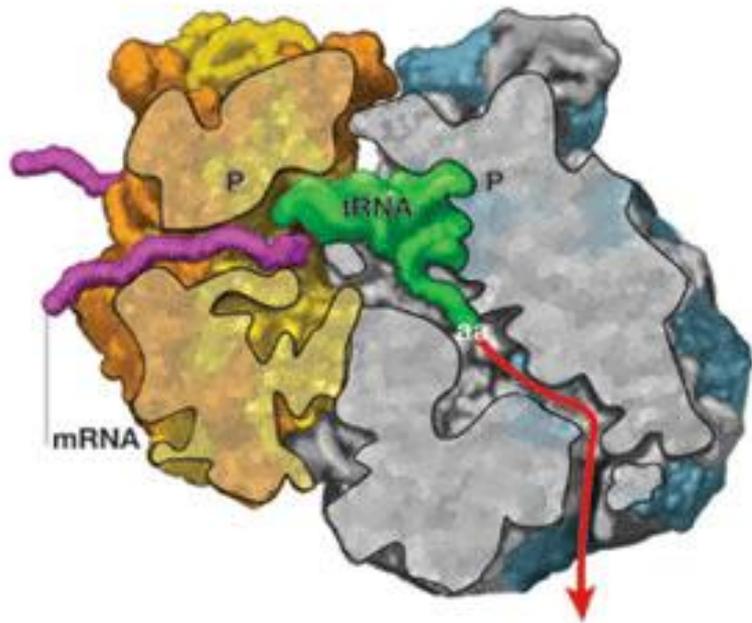
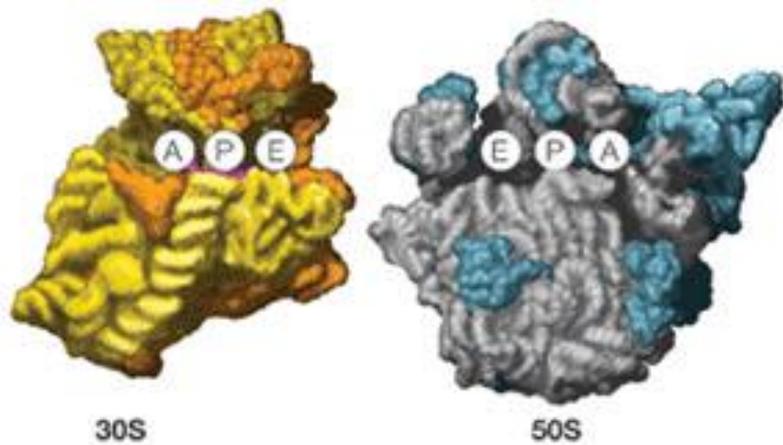
Os macrolídeos de importância clínica têm aglicones de 12-16 átomos com um ou mais açúcares ou aminoaçúcares ligados



# Modo de ação

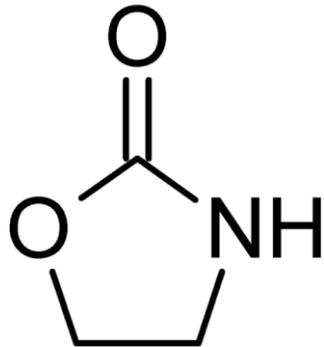
Macrolídeos inibem a síntese proteica através da interação com a subunidade 50S do ribossomo bacteriano



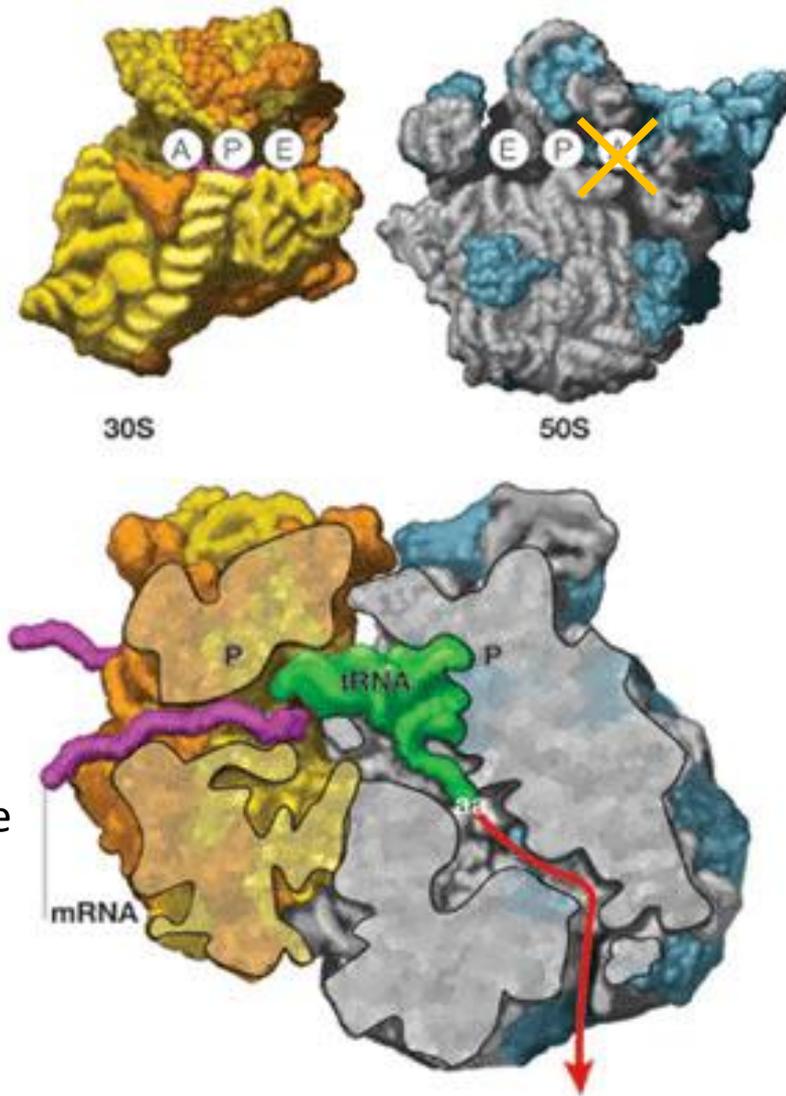


Macrolídeos ligam-se ao sítio P ribossomal e bloqueiam a elongação do peptídeo no túnel

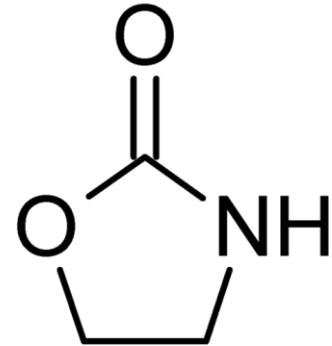
# Oxazolidinonas



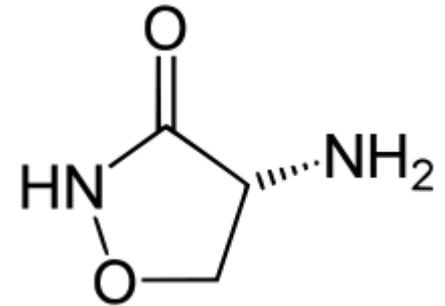
**2-Oxazolidonas** são compostos orgânicos heterocíclicos contendo ambos nitrogênio e oxigênio em um anel de 5 átomos .



# Oxazolidinonas

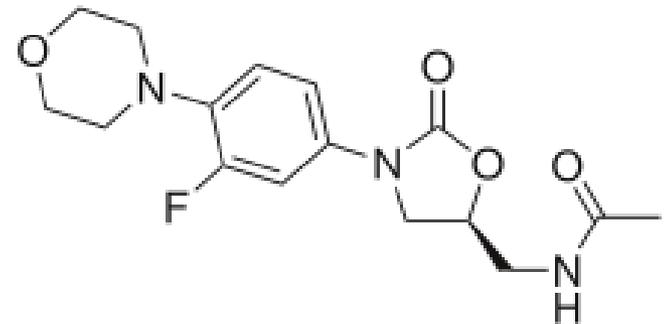


A cicloserina é um exemplo de oxazolidinonas e foi descoberto em 1956.



Linezolida (Zyvox) foi o primeiro agente desta classe aprovado e é avaliado para administração intravenosa

(S)-N-({3-[3-fluoro-4-(morpholin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamide

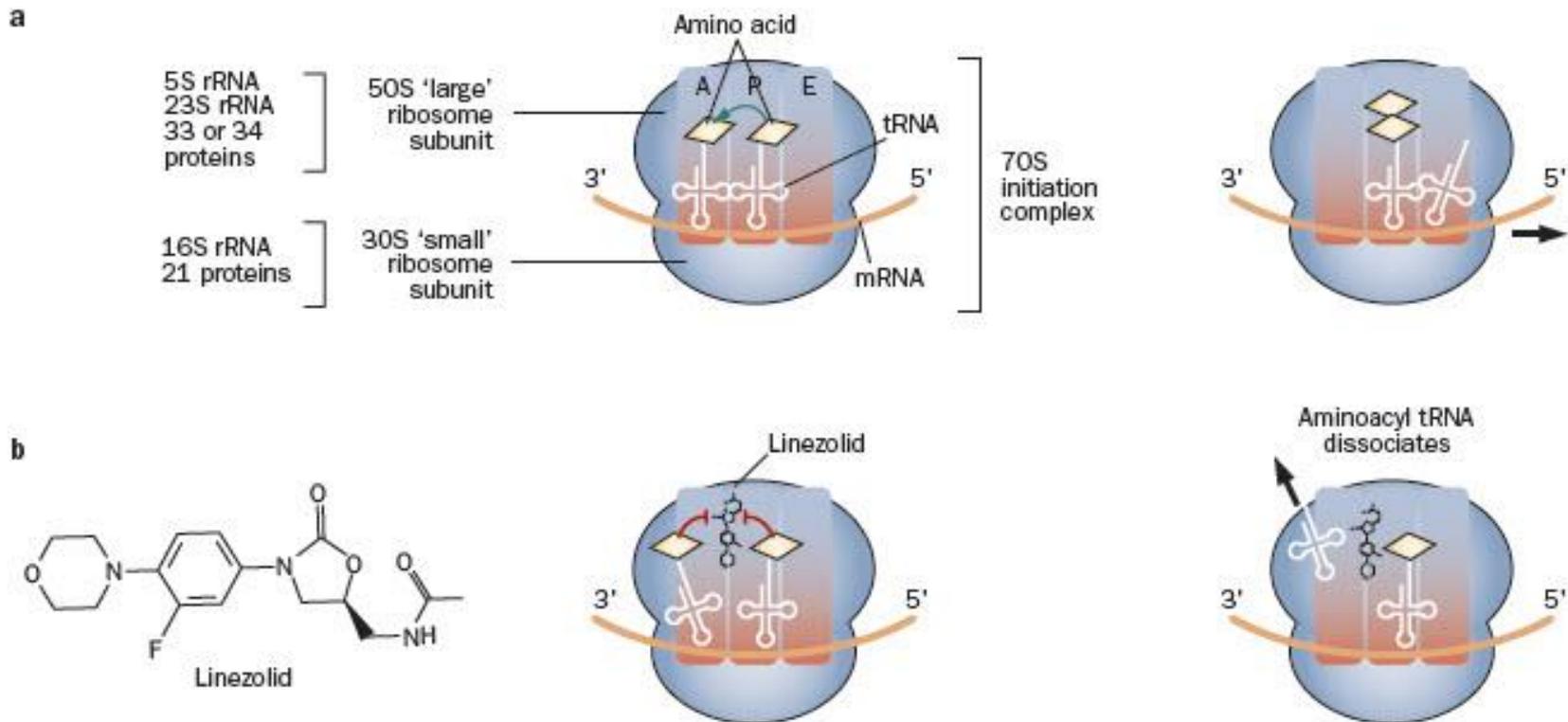


# Mecanismo de ação

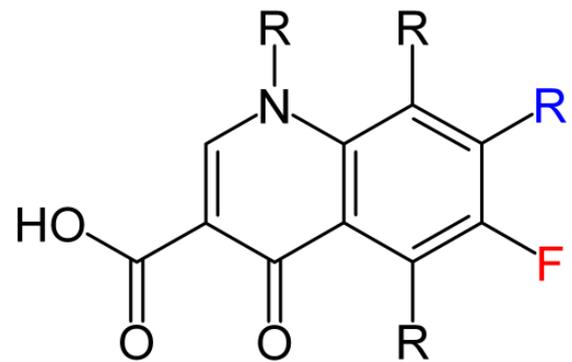
As oxazolidinonas são inibidores da síntese proteica

Linezolida bloqueia o primeiro passo da síntese proteica, a iniciação, diferentemente dos outros antibióticos inibidores da síntese proteica

Linezolida liga-se na porção subunidade 50S do ribossomo e inibe a atividade da peptidil transferase



### 3. Antibióticos que inibem a replicação do DNA: **Quinolonas**



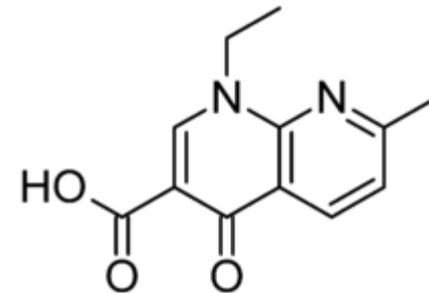
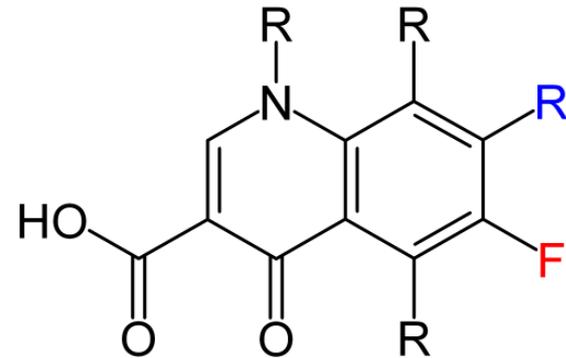
# Quinolonas

São antimicrobianos de amplo espectro.

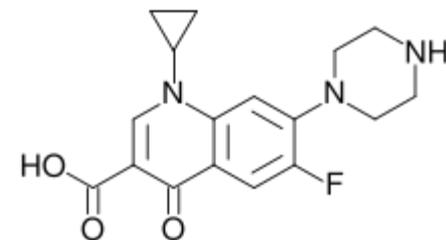
A primeira geração de quinolonas foi iniciada pela introdução do ácido nalidíxico em 1962 para o tratamento de doenças infecciosas do trato urinário

Eles atuam sob a DNA girase e impedem a duplicação do DNA

A maioria das quinolonas apresentam átomos de flúor ligado ao anel central e são chamadas de fluoroquinolonas

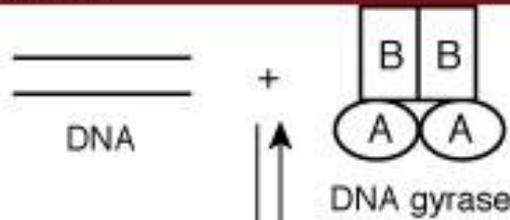


Ácido Nalidíxico

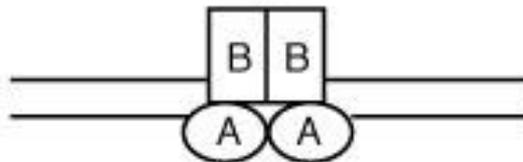


Ciprofloxacina

DNA + DNA gyrase

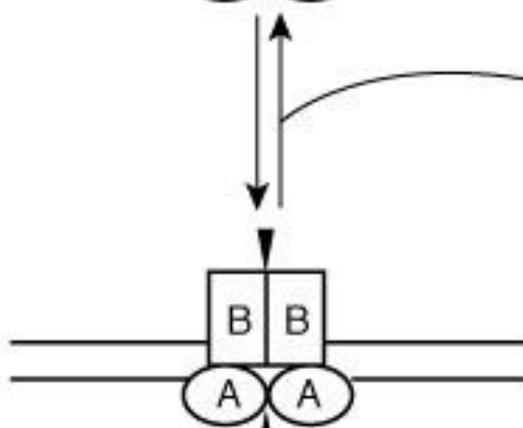


DNA-DNA gyrase complex forms; DNA strands broken but held by DNA gyrase

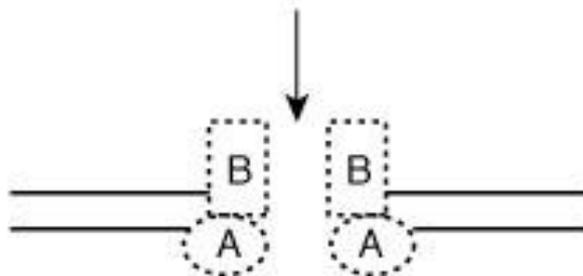


Quinolone

Quinolone stabilizes DNA-DNA gyrase complex; broken strands cannot be released and DNA replication is blocked



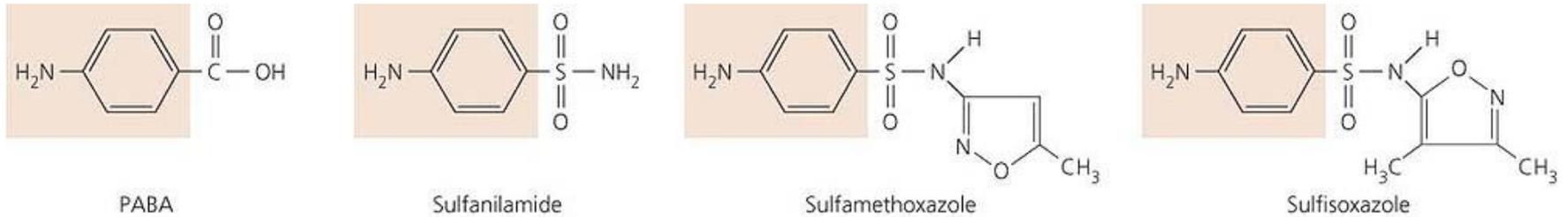
Broken strands are released; cell death results



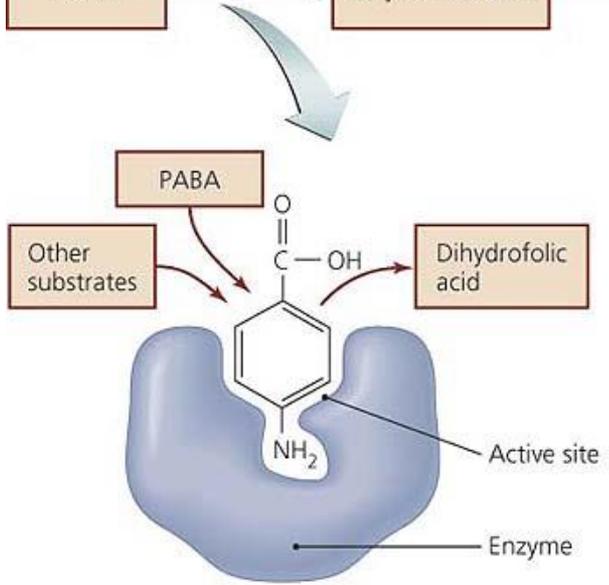
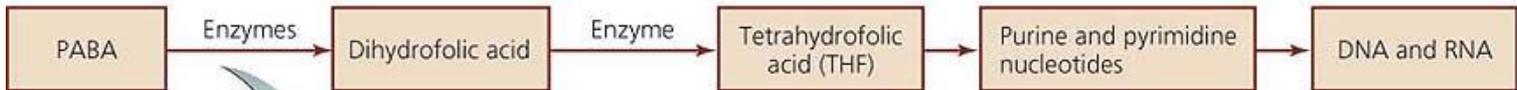
## **4. Inibidores metabólicos**

# Sulfonamidas e trimetoprina

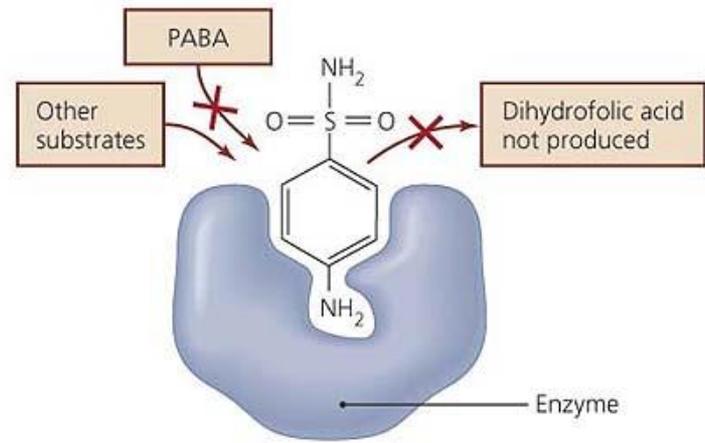
- Sulfas são similares em estrutura ao **PABA**, um intermediário crítico na síntese de nucleotídeos para síntese de DNA e RNA.
- Sulfas bloqueiam a síntese de DNA/RNA e assim, a **síntese proteica**.
- Inibem a enzima dihidropteroato sintase



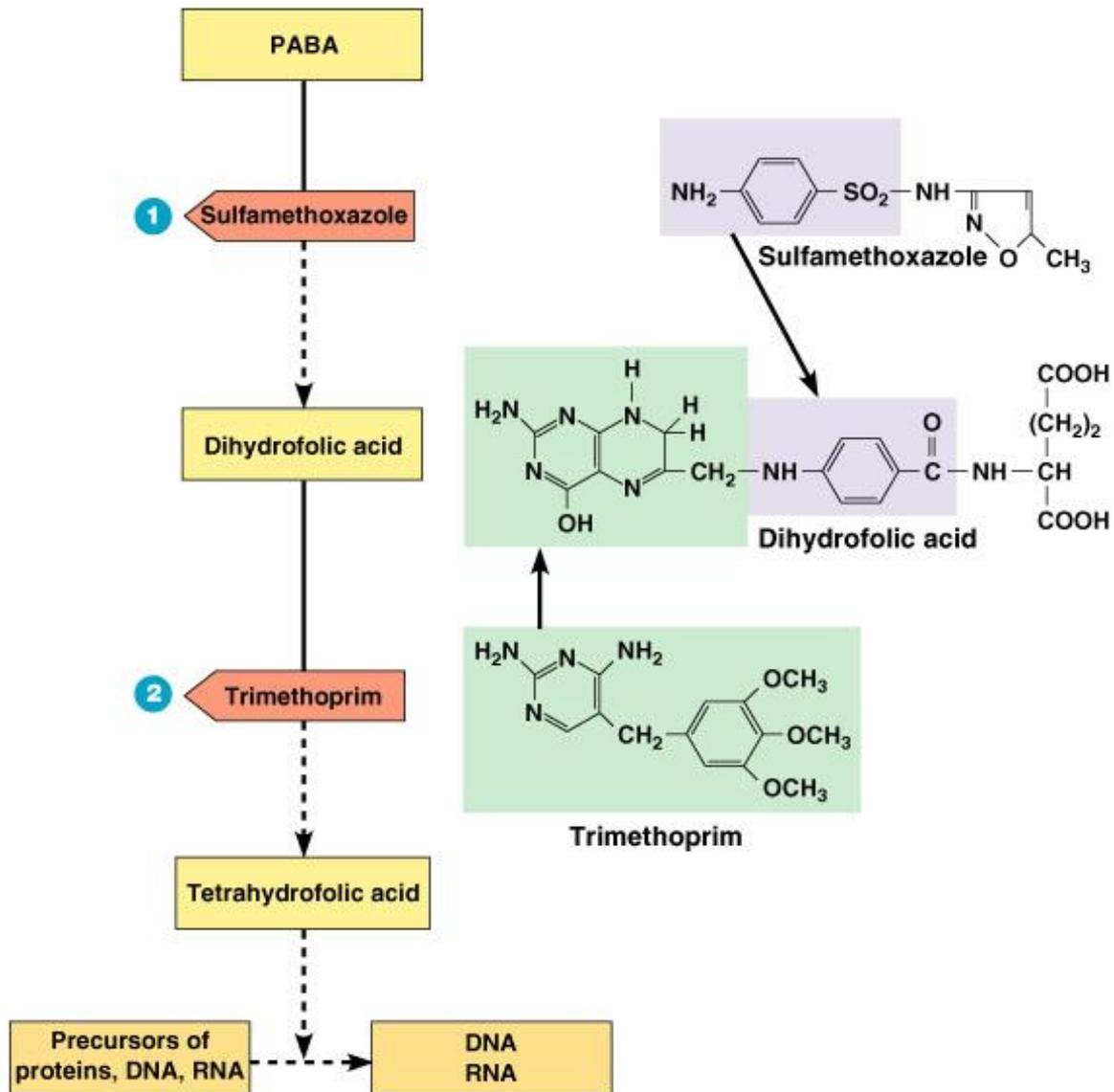
(a) Para-aminobenzoic acid (PABA) and its structural analogs, the sulfonamides



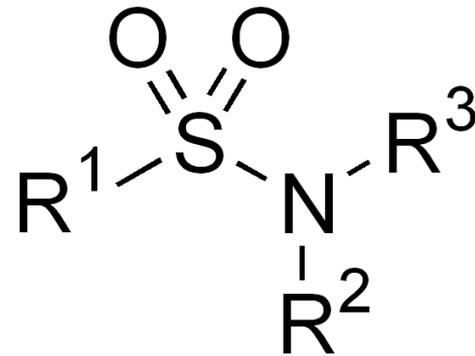
(b) Role of PABA in folic acid synthesis in bacteria and protozoa



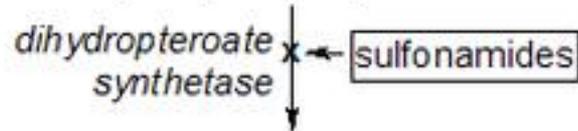
(c) Inhibition of folic acid synthesis by sulfonamide



# Sulfas



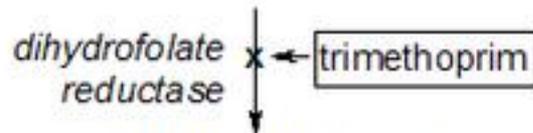
**dihydropteroate diphosphate + p-aminobenzoic acid (PABA)**



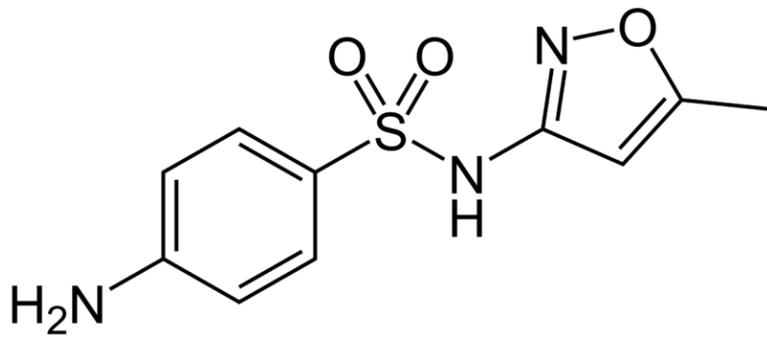
**dihydropteroic acid**



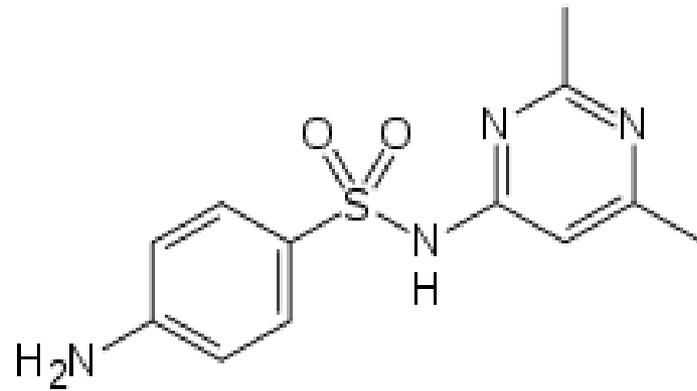
**dihydrofolic acid**



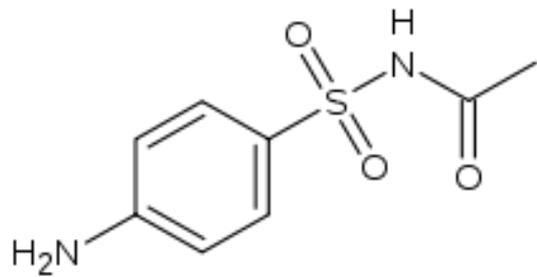
**tetrahydrofolic acid**



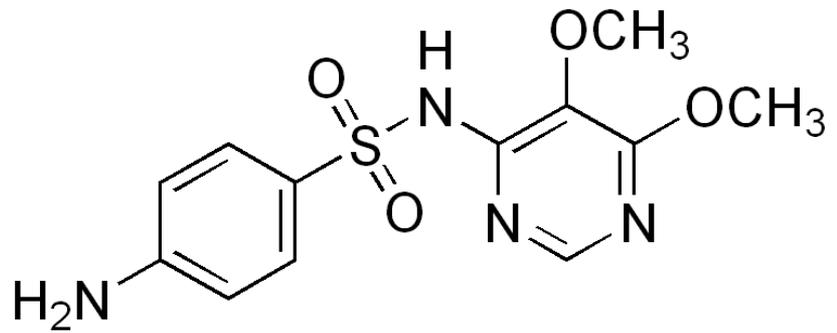
**Sulfametazol**



**Sulfisomidina**

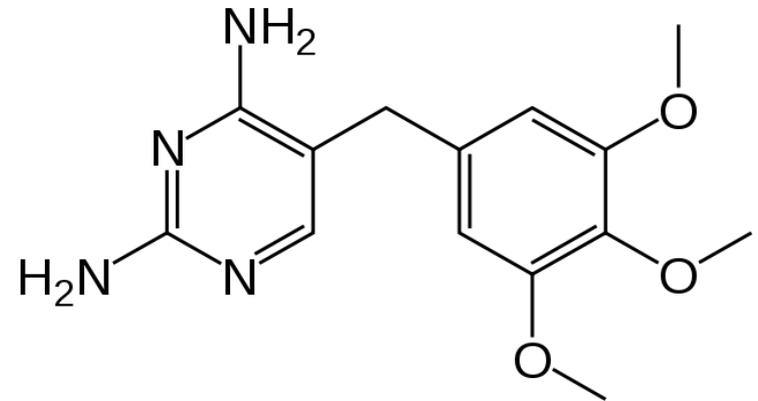
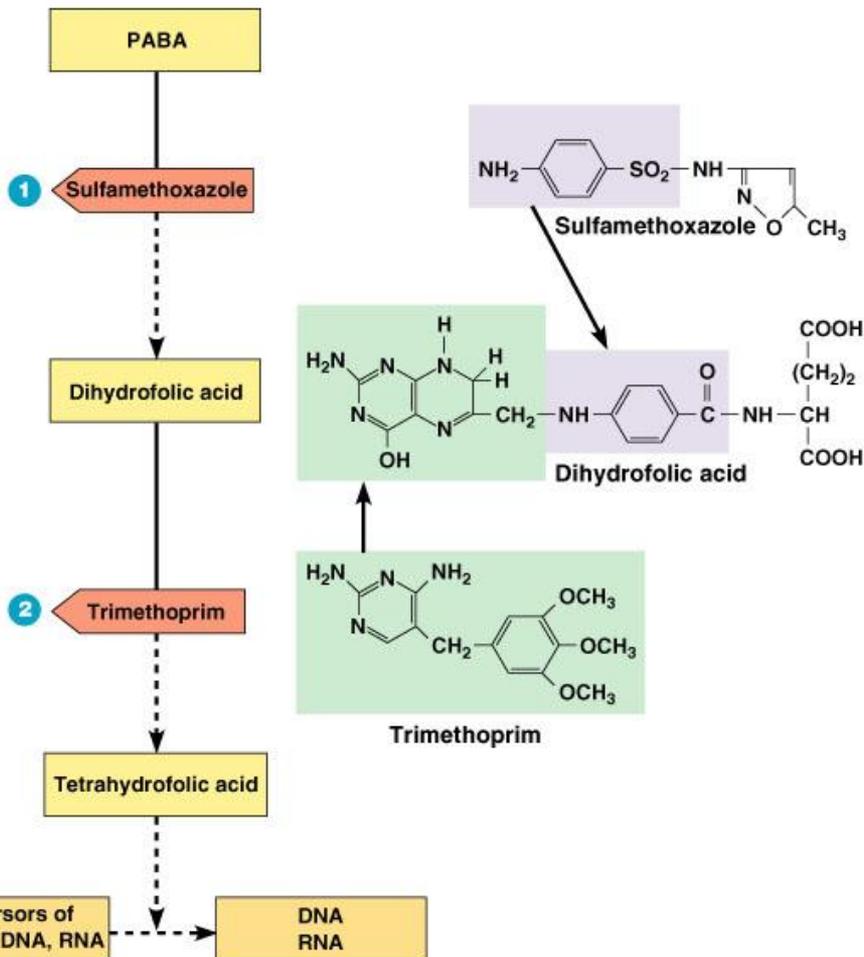


**Sulfacetamida**



**Sulfadoxina**

# Trimetoprina – inibiem a enzima dihidrofolato redutase

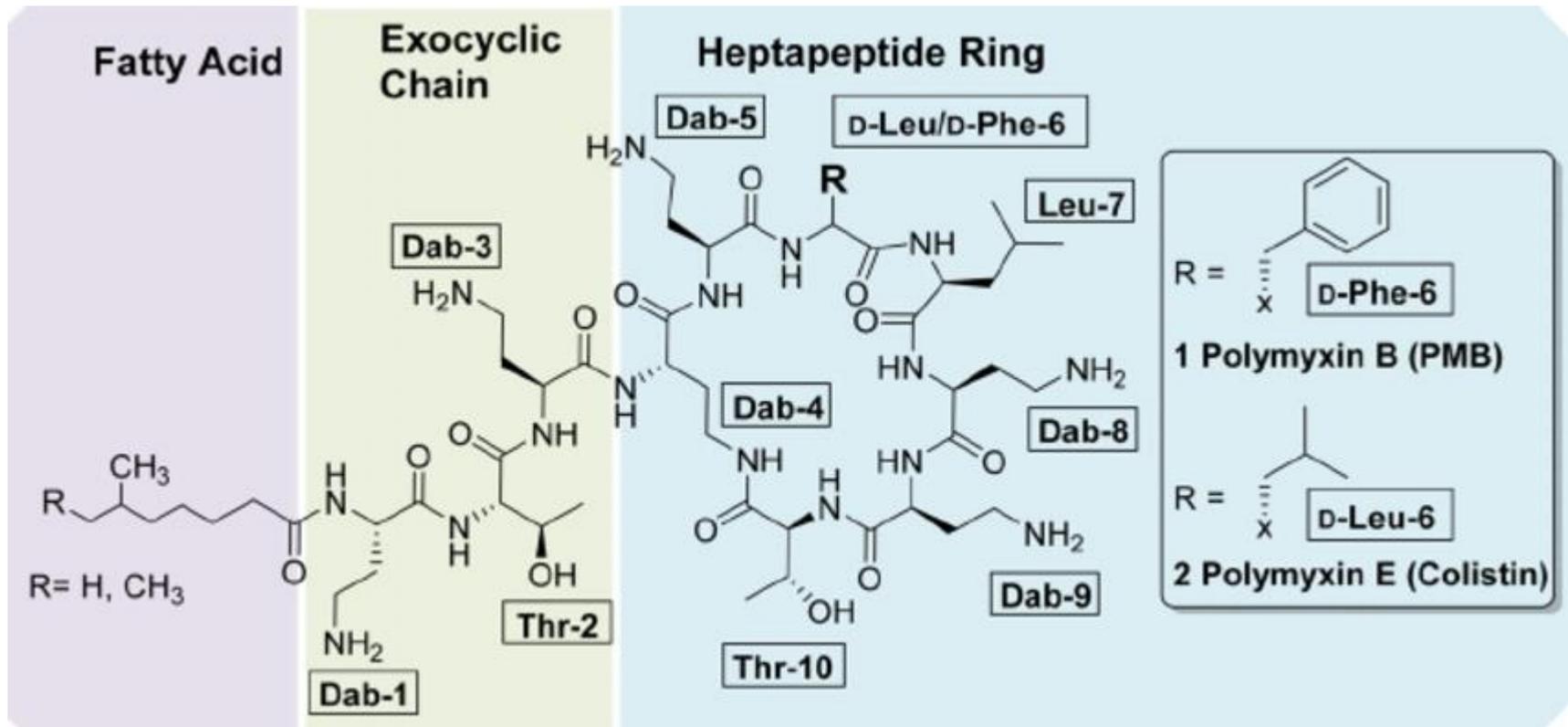


5-(3,4,5- trimethoxybenzyl) pyrimidine- 2,4- diamine

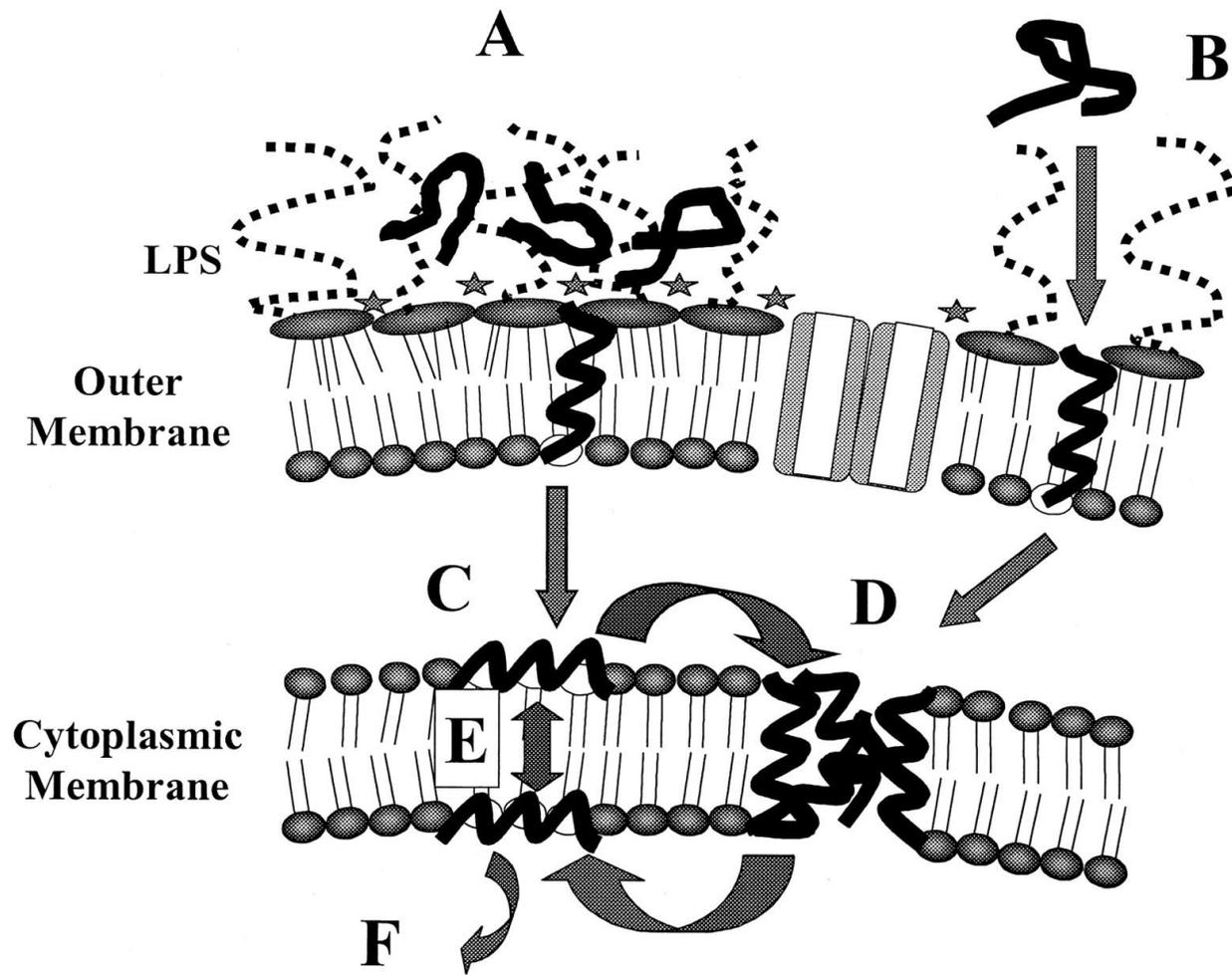


# 5. Destruição da membrana plasmática

- Antibióticos peptídicos – polimixina B

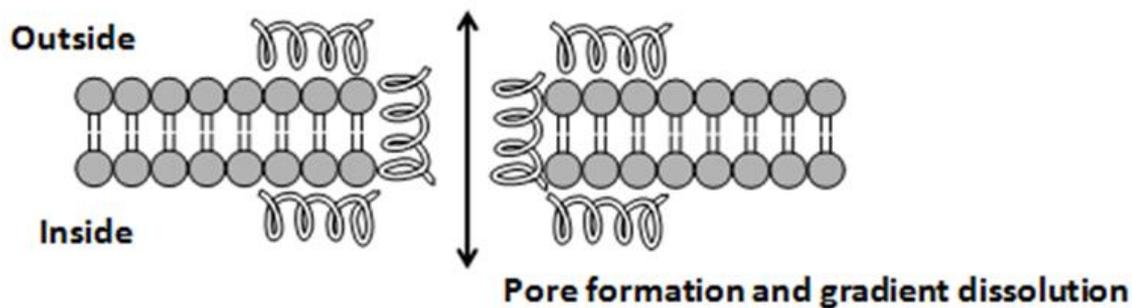






Aumentam a permeabilidade da membrana e permite o extravasamento do conteúdo celular devido a suas característica anfótero

## Transmembrane pore-forming



## Modes of intracellular killing

