



Outros ANTIBIÓTICOS que interferem na biossíntese na parede celular bacteriana



Profa. Mônica Tallarico Pupo
Química Farmacêutica II

REFERÊNCIAS

Livros e artigo

G. L. PATRICK. *An introduction to medicinal chemistry.* Oxford University Press
3rd ed, 2005, cap. 16 (p. 379-435)
4th ed, 2009, cap. 19 (p. 421-474)
5th ed, 2013, cap. 19 (p. 413-467)
6th ed, 2017, cap. 19 (p.425-489)

C. WALSH. *Antibiotics: Actions, Origins, Resistance.* ASM Press 2003,
Washington, DC

K. C. NICOLAU; T. MONTAGNON. *Molecules that changed the world*
Wiley-VCH 2008, Weinheim.

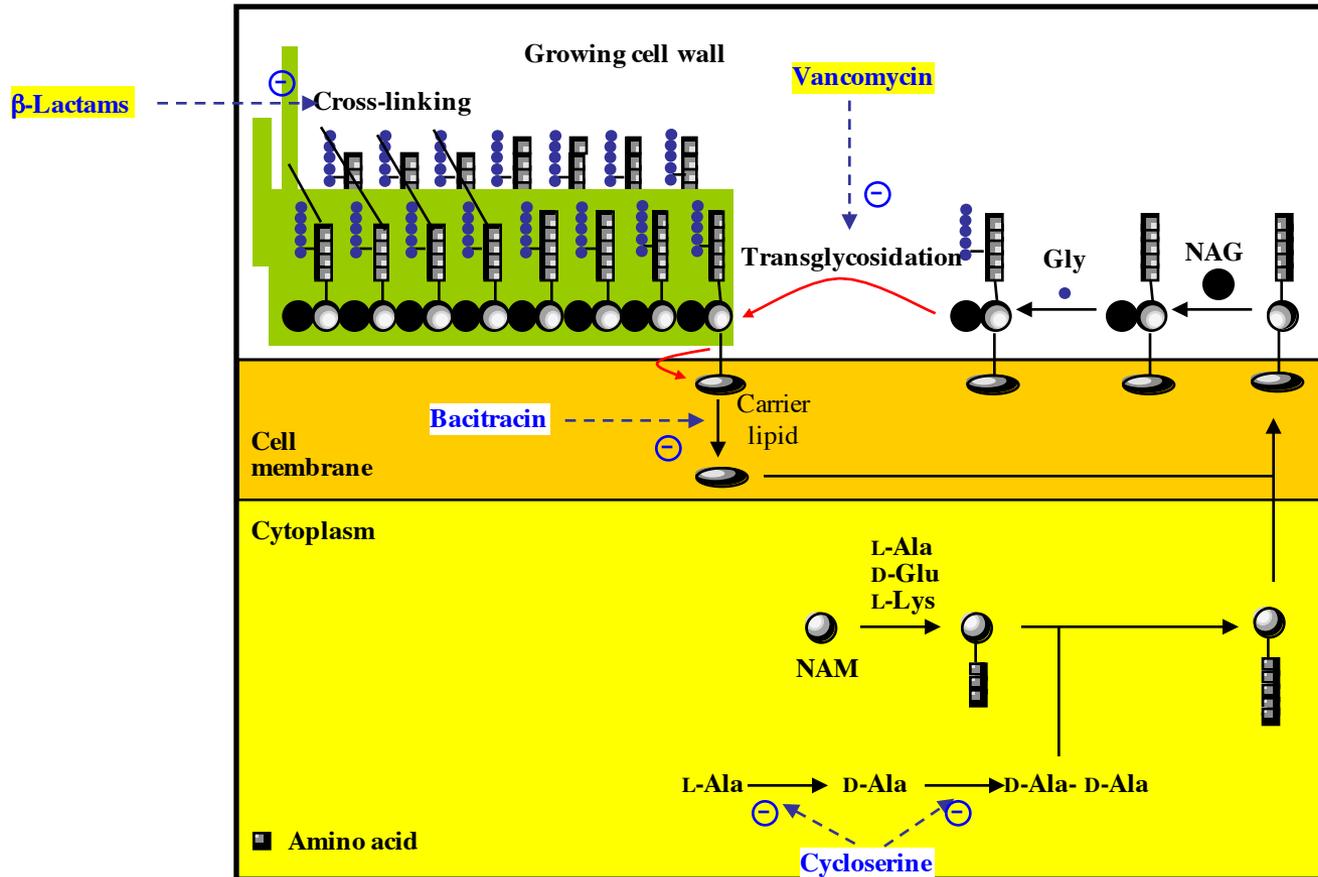
Penicillin. Cap. 13. p. 97-106

Erythronolide B & Erythromycin A. Cap. 17. p. 137-144.

Vancomycin. Cap. 31. p. 273-284

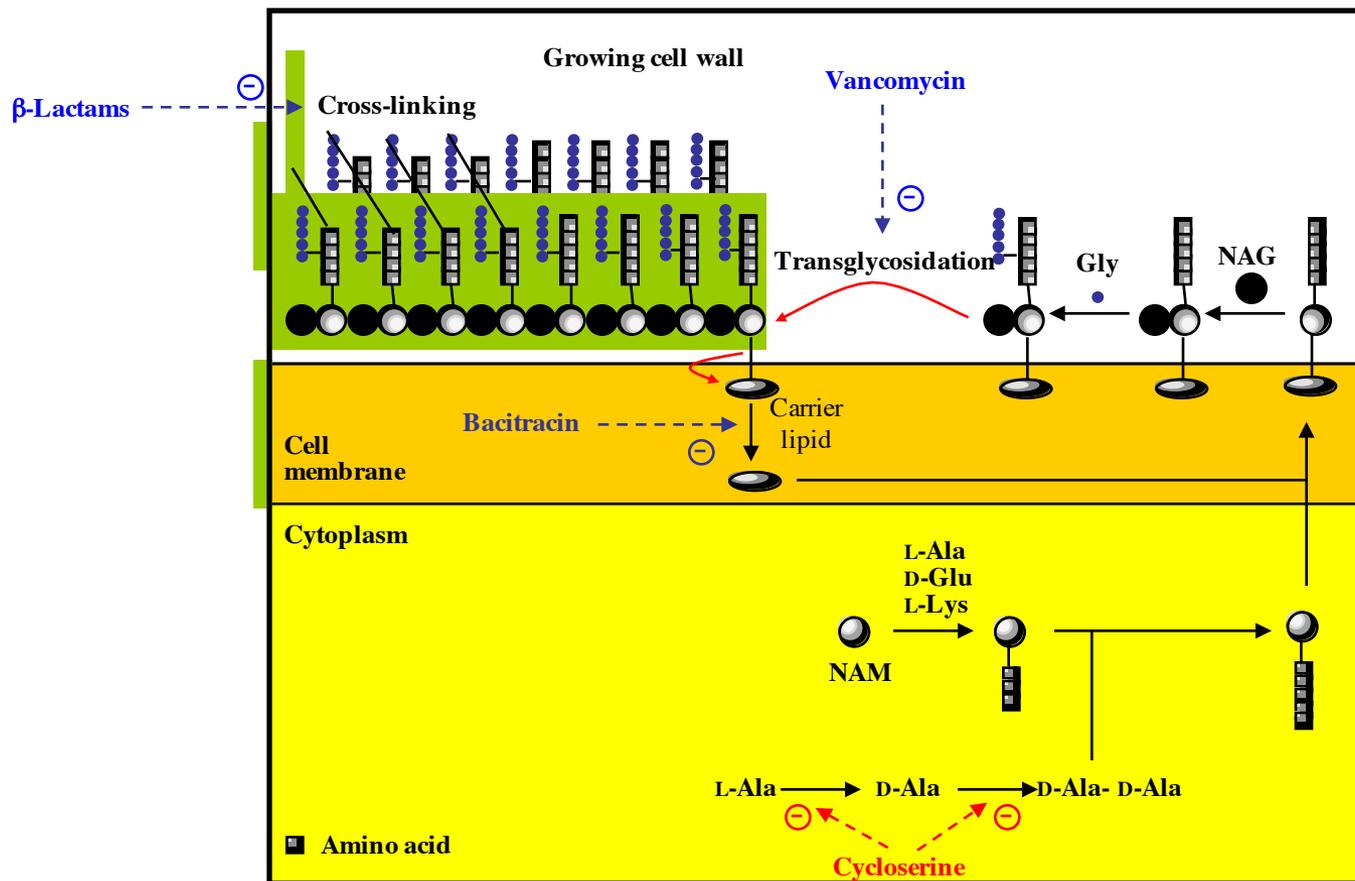
D. O. GUIMARÃES, L. S MOMESSO , M. T. PUPO. *Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes.* *Quimica Nova*, Vol. 33, No. 3, 667-679, 2010

1. Biossíntese da Parede Celular

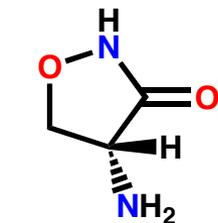


- Bloco construtor parcialmente construído no citoplasma
- Formado por 2 açúcares (NAM, NAG) e cadeia peptídica
- Transportado pela membrana
- Ligado à parede celular em crescimento por enzima (**transglicosidação**)
- Ligação cruzada final catalisada por enzimas transpeptidases

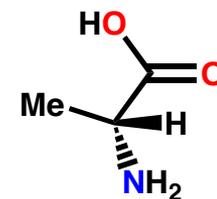
2. D-Cicloserina



- PN produzido por *Streptomyces garyphalus*
- Inibe L-alanina racemase e D-Ala-D-Ala ligase
- Bloqueia biossíntese da D-Ala-D-Ala
- Mimetiza a estrutura da D-Ala
- um dos antibióticos associados ao tratamento de TB

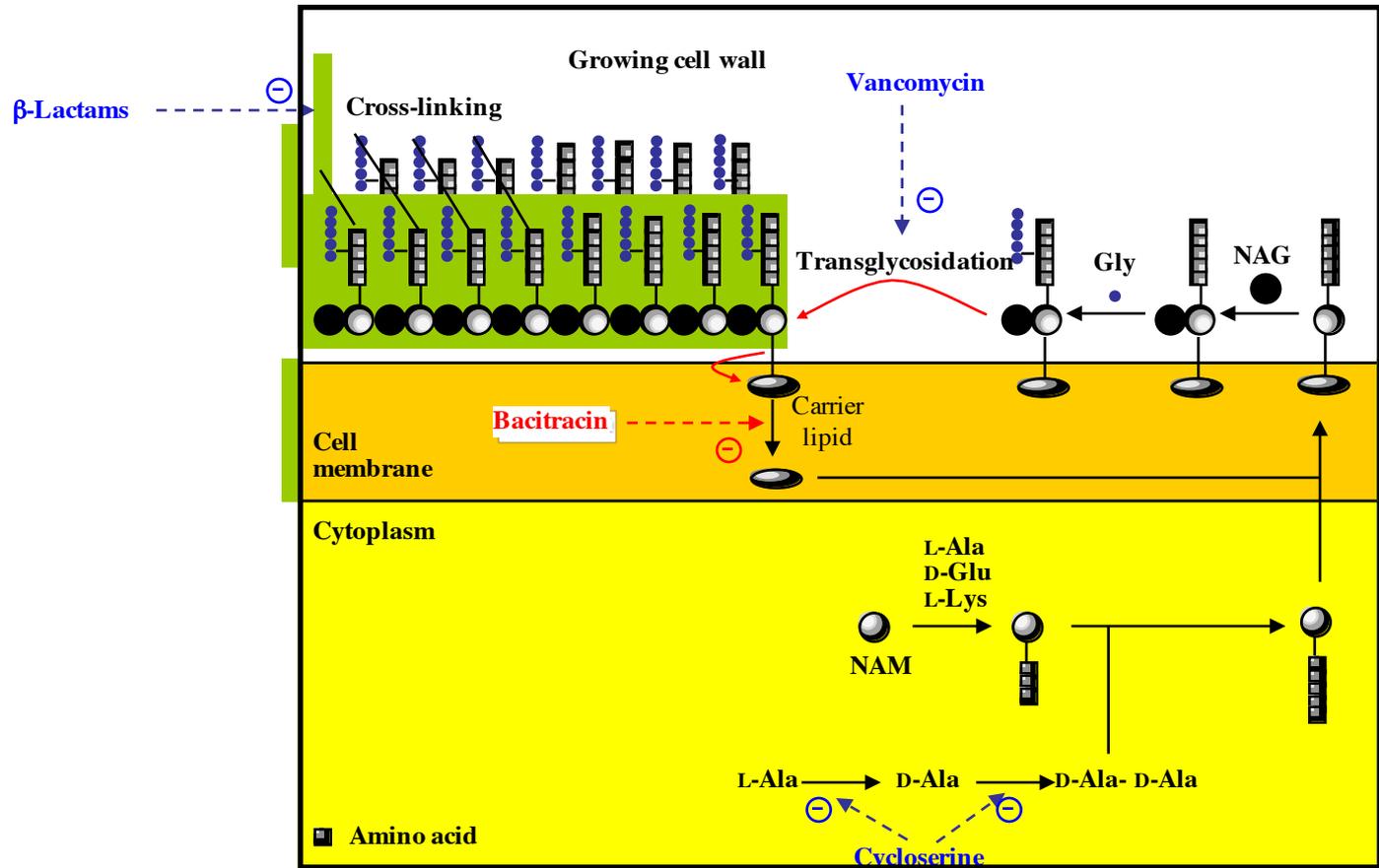


D-Cycloserine



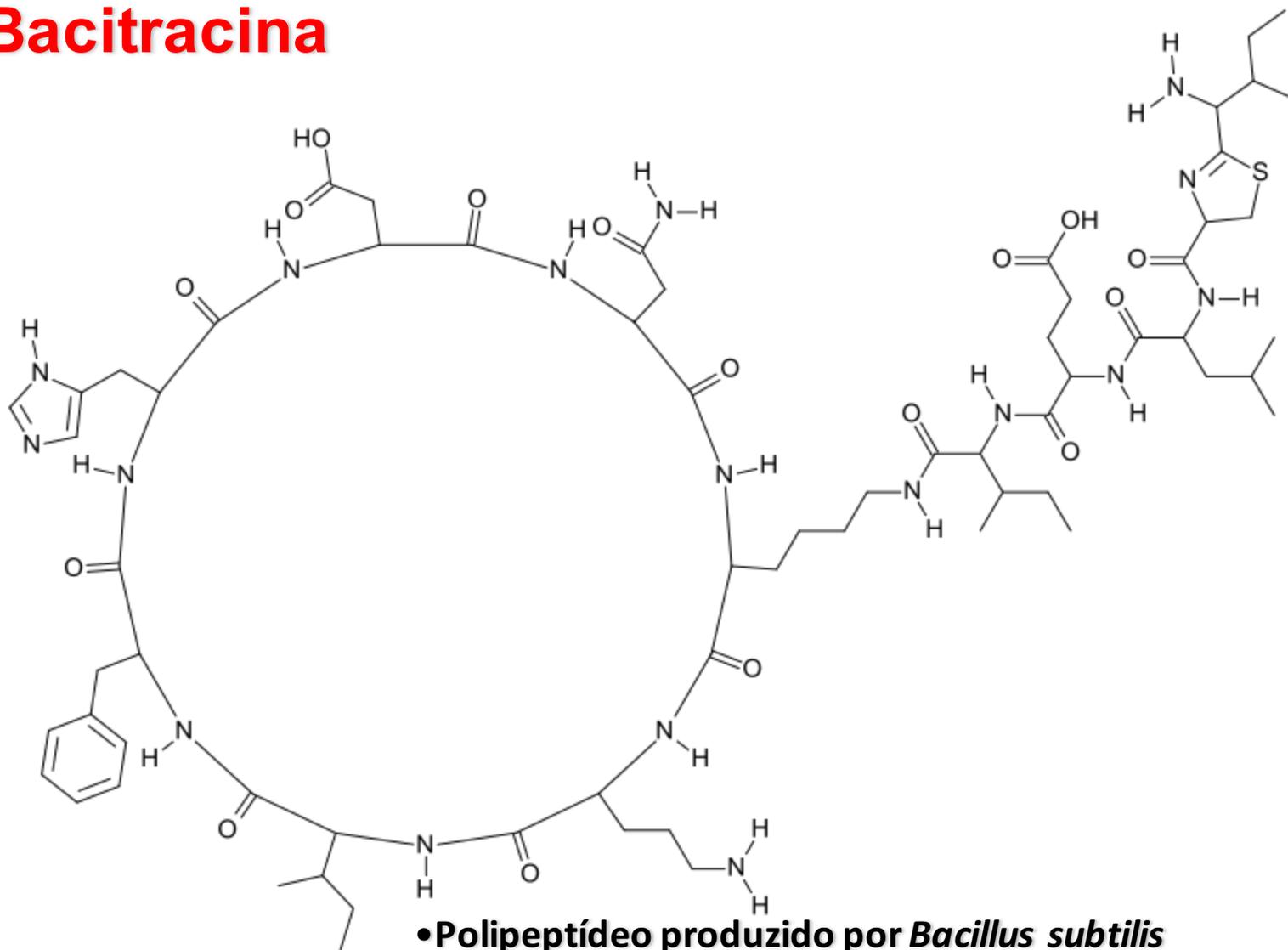
D-Alanine

3. Bacitracina



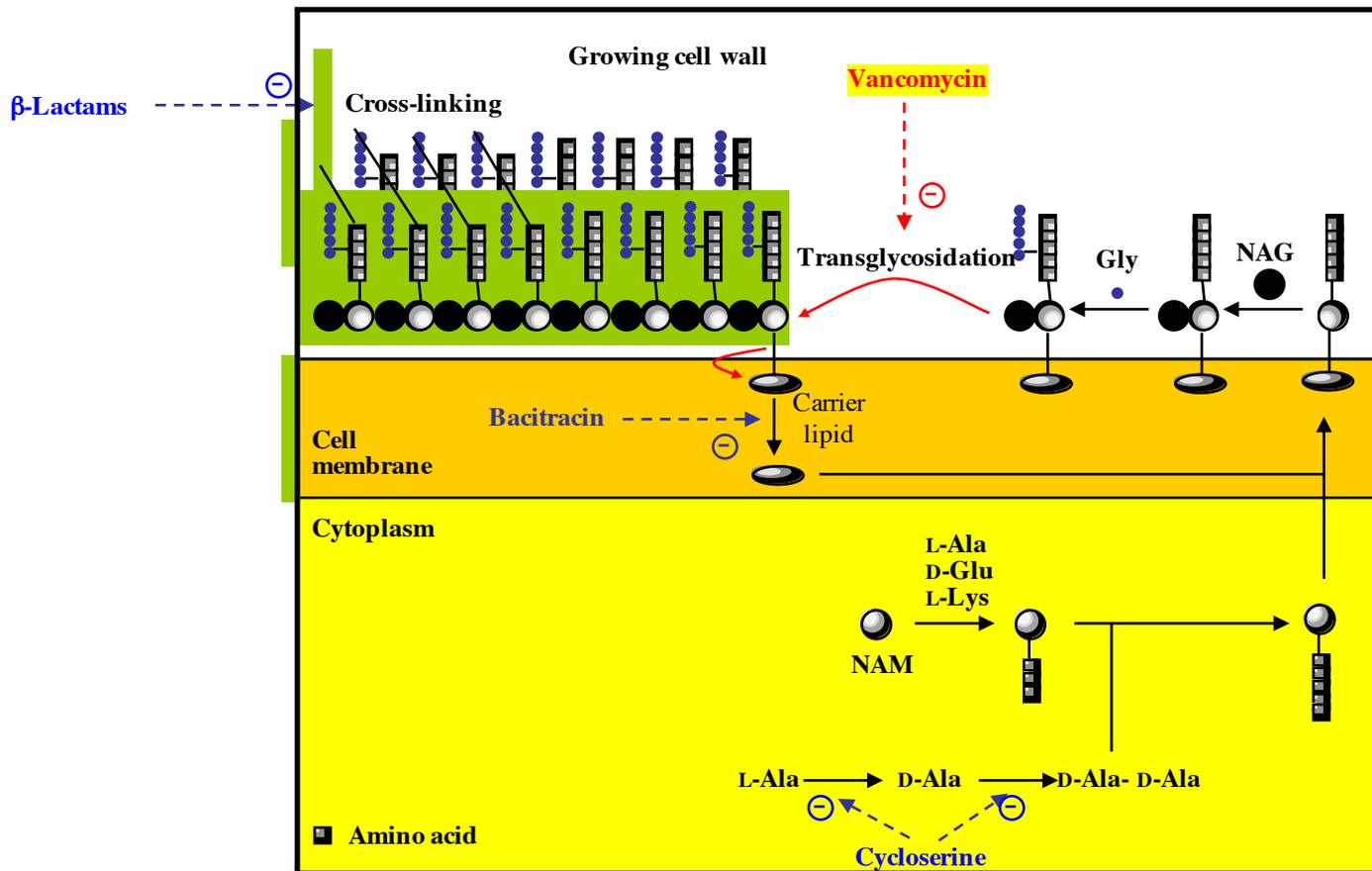
- Polipeptídeo produzido por *Bacillus subtilis*
- Liga-se ao carreador lipídico
- Impede o carreador de transportar o bloco construtor NAM - pentapeptídeo através da membrana celular

3. Bacitracina



- Polipeptídeo produzido por *Bacillus subtilis*
- Liga-se ao carreador lipídico
- Impede o carreador de transportar o bloco construtor **NAM - pentapeptídeo** através da membrana celular
- usada em preparações tópicas, devido à baixa biodisponibilidade oral

4. Vancomicina e análogos



- Glicopeptídeo de limitado espectro bactericida frente a Gram + (não cruza a membrana externa de Gram -)
- Isolado pela primeira vez em 1956 (Eli Lilly *Amycolatopsis orientalis*)
- Aprovado pelo FDA em 1958 / estrutura completamente elucidada em 1981
- Produzido por *Streptomyces orientalis*
- Impede transglicosidação

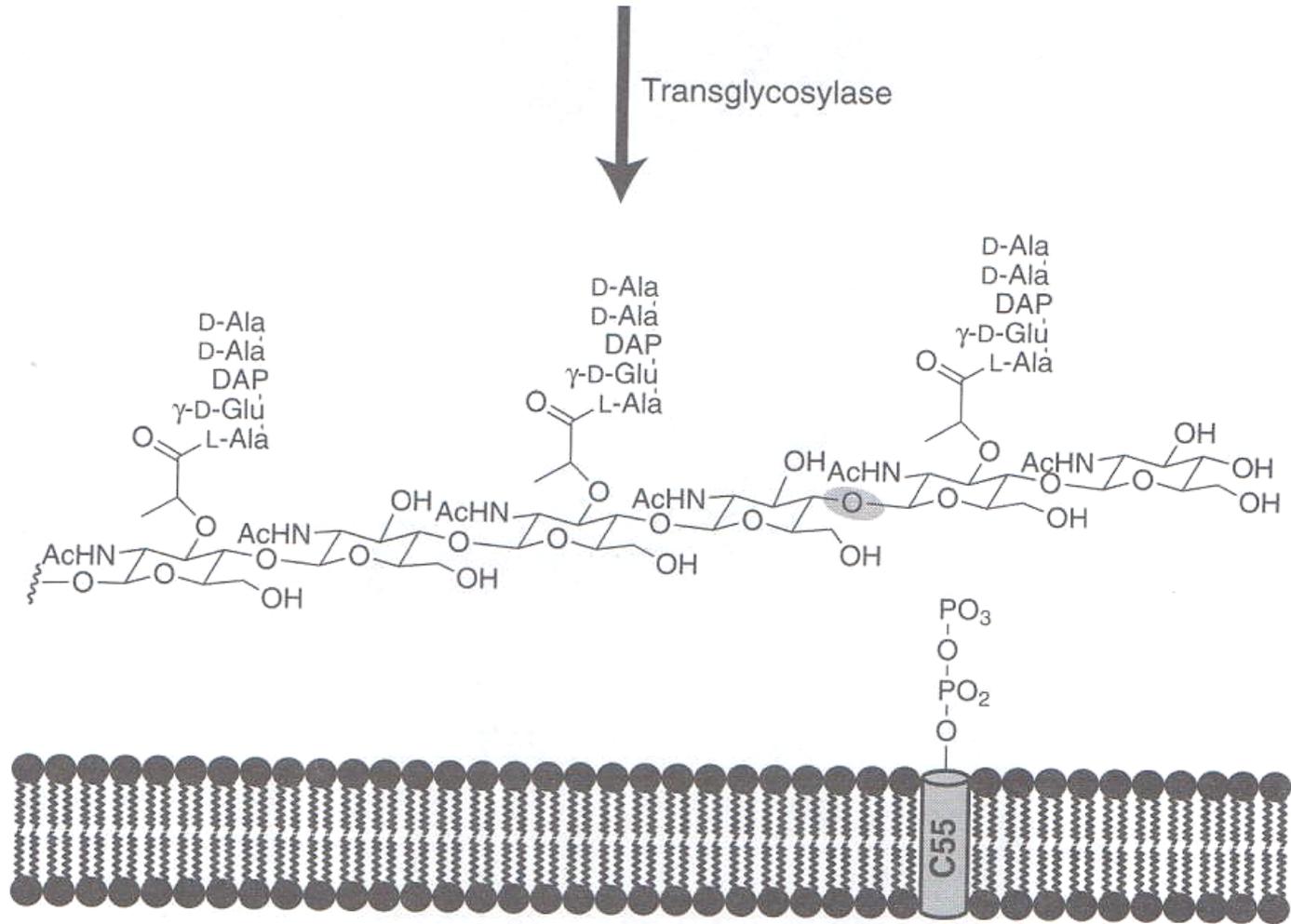
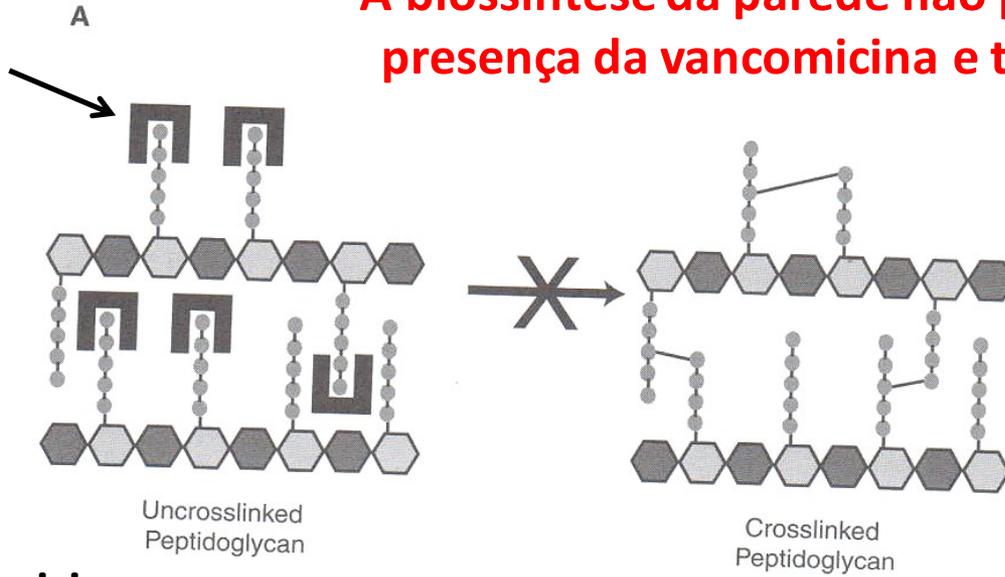


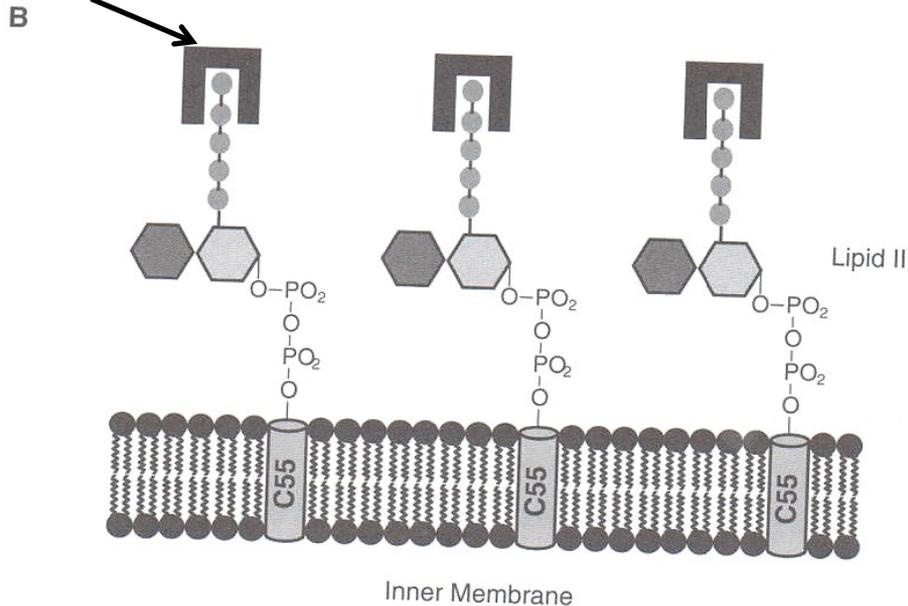
Figure 3.3 Action of cell wall transglycosylases on the C₅₅-lipid-linked N-acetylmuramyl (MurNAc) pentapeptide substrate.

vancomicina
teicoplanina



A biossíntese da parede não prossegue na presença da vancomicina e teicoplanina

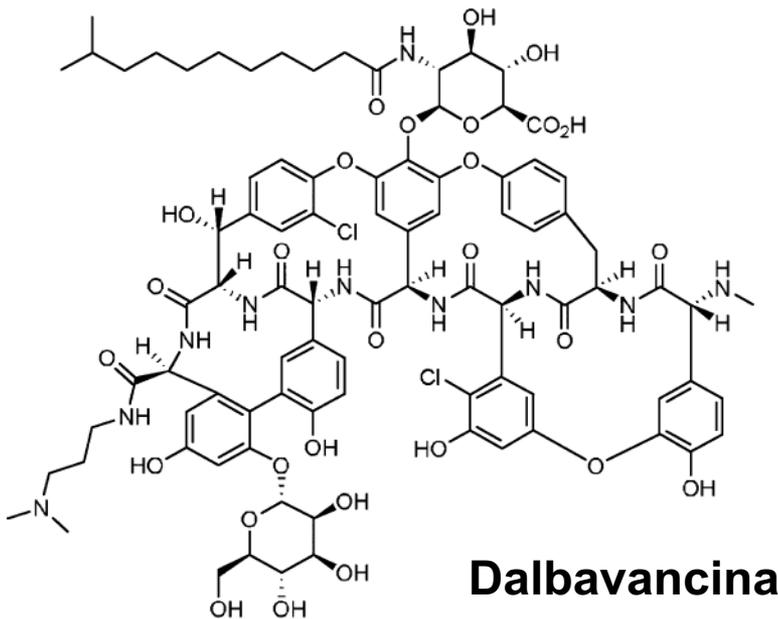
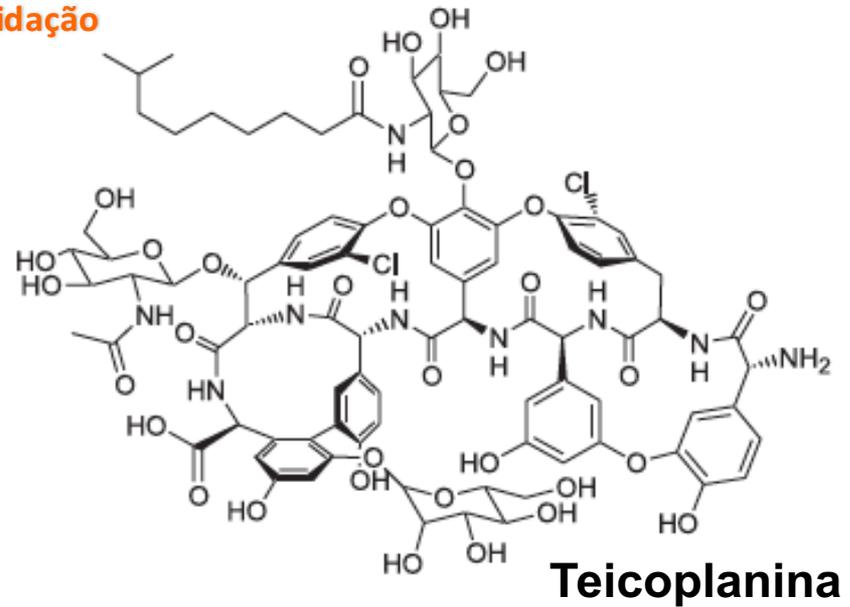
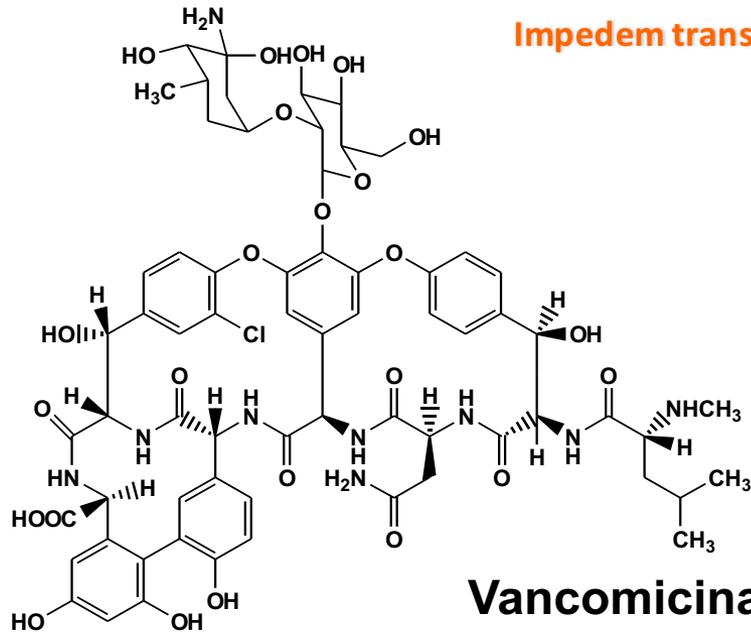
vancomicina
teicoplanina



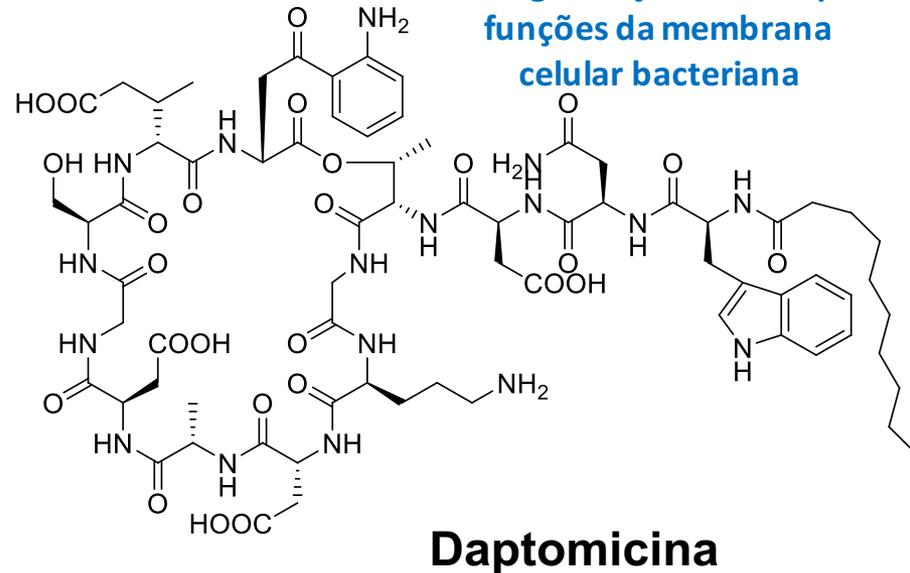
Não ocorre transglicosidação e não ocorre formação de ligação cruzada

Antibióticos PEPTÍDICOS

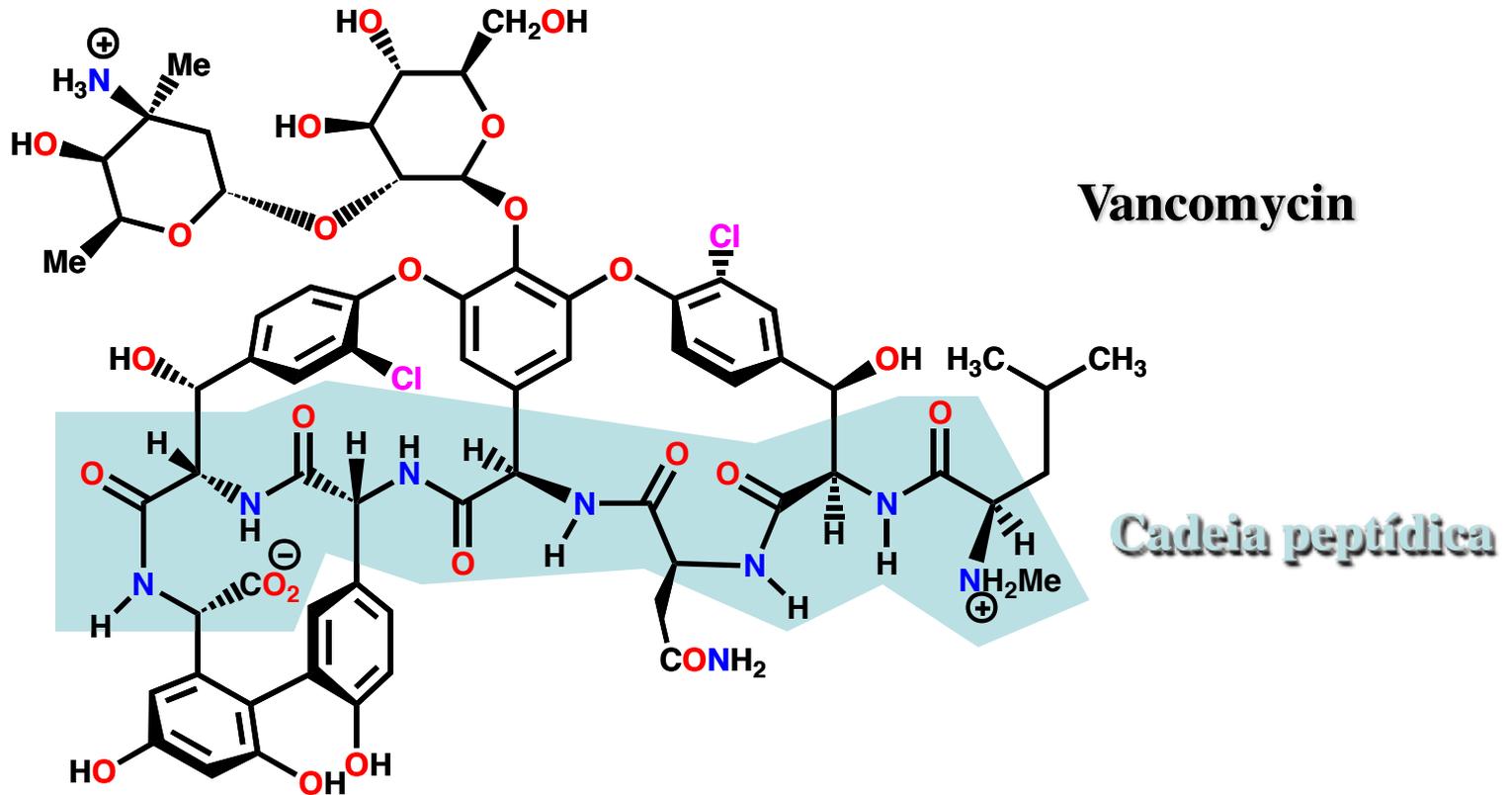
Impedem transglicosidação



desorganização de múltiplas
funções da membrana
celular bacteriana



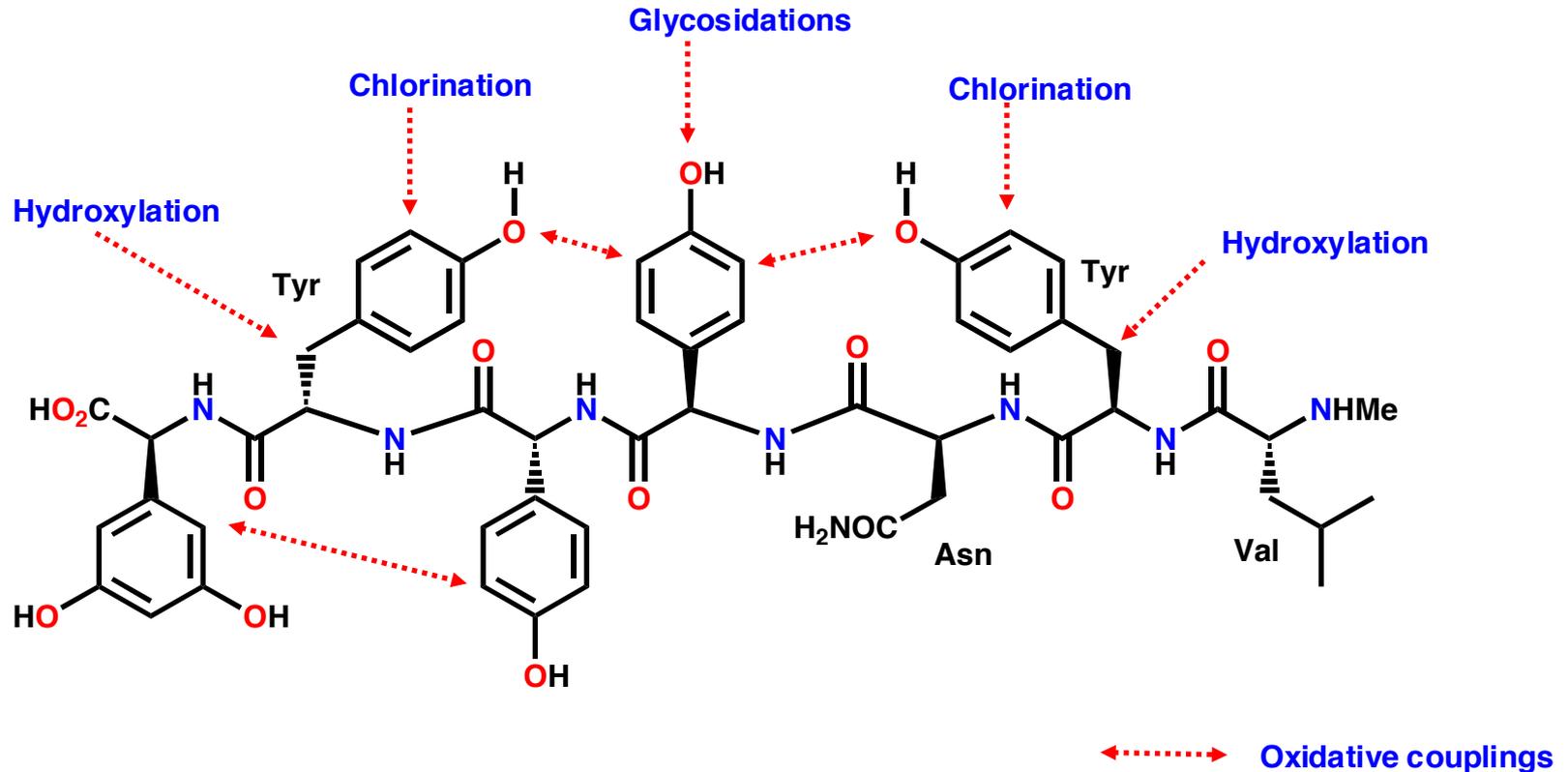
4. Vancomicina e análogos



- Importante agente antibacteriano
- Seu alvo é o bloco construtor da parede celular
- Atua como um sítio de ligação para o bloco construtor
- Interage com o bloco construtor usado na síntese da parede celular
- Contém uma cadeia peptídica que estabelece ligações de hidrogênio com o alvo

4. Vancomicina e análogos

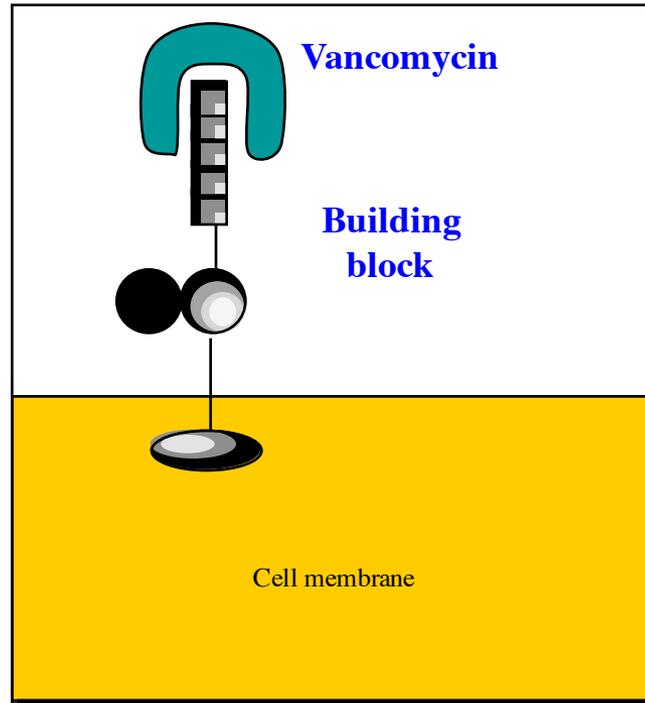
Biossíntese da vancomicina



- Derivada de um hexapeptídeo flexível
- Ciclizações resultam em estrutura rígida
- Cadeia peptídica é mantida em conformação fixa, importante para seu mecanismo de ação único

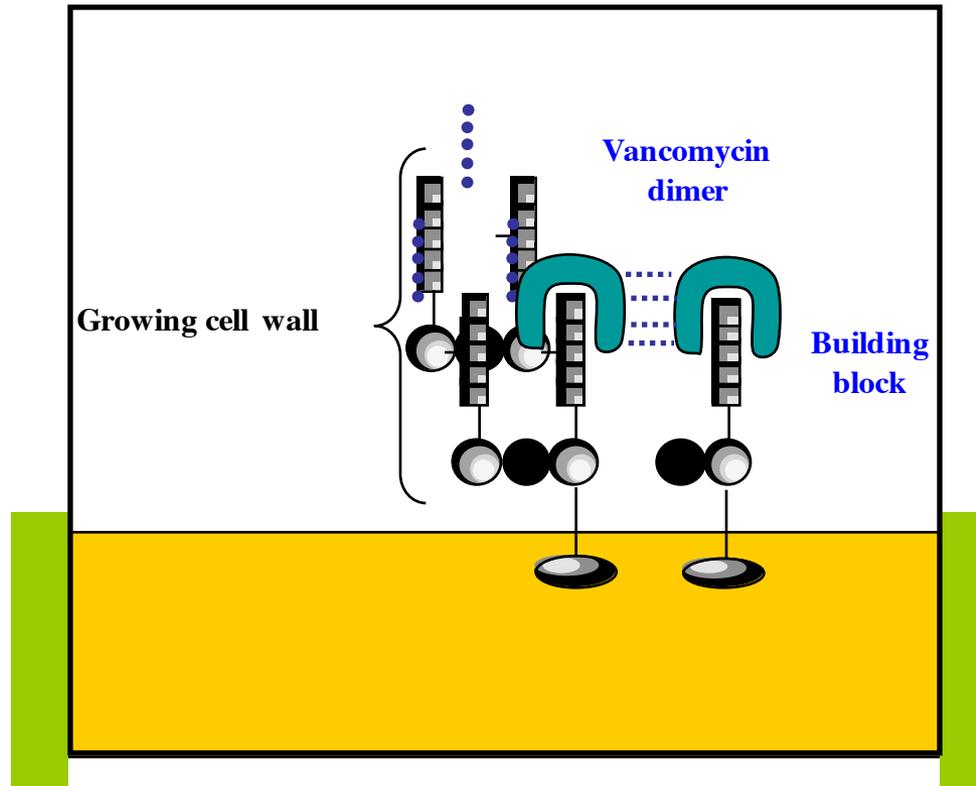
4. Vancomicina e análogos

Mecanismo de inibição



- A **conformação rígida** da vancomicina gera um bolsão de ligação, que interage com a cadeia peptídica (*precursora biossintética da parede celular*).
- Interação estabilizada através de **ligações de hidrogênio**
- “encobre” o bloco construtor

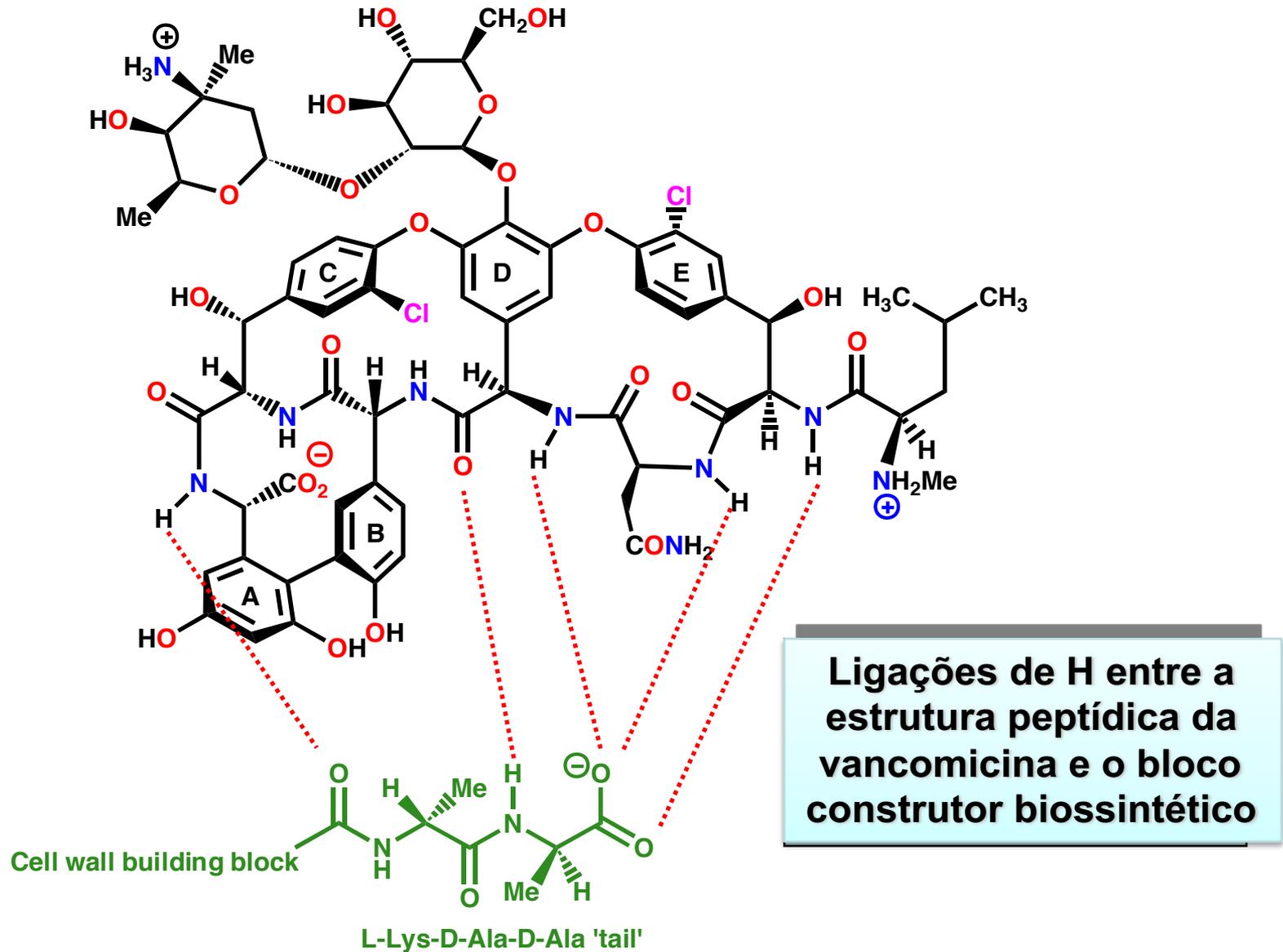
4. Vancomicina e análogos



- Dimerização ocorre
- Dímero é altamente estável
- A molécula da vancomicina atua como bloqueio estérico
- **Impede o reconhecimento da enzima de transglicosidação e transpeptidase (bloqueio estérico)**

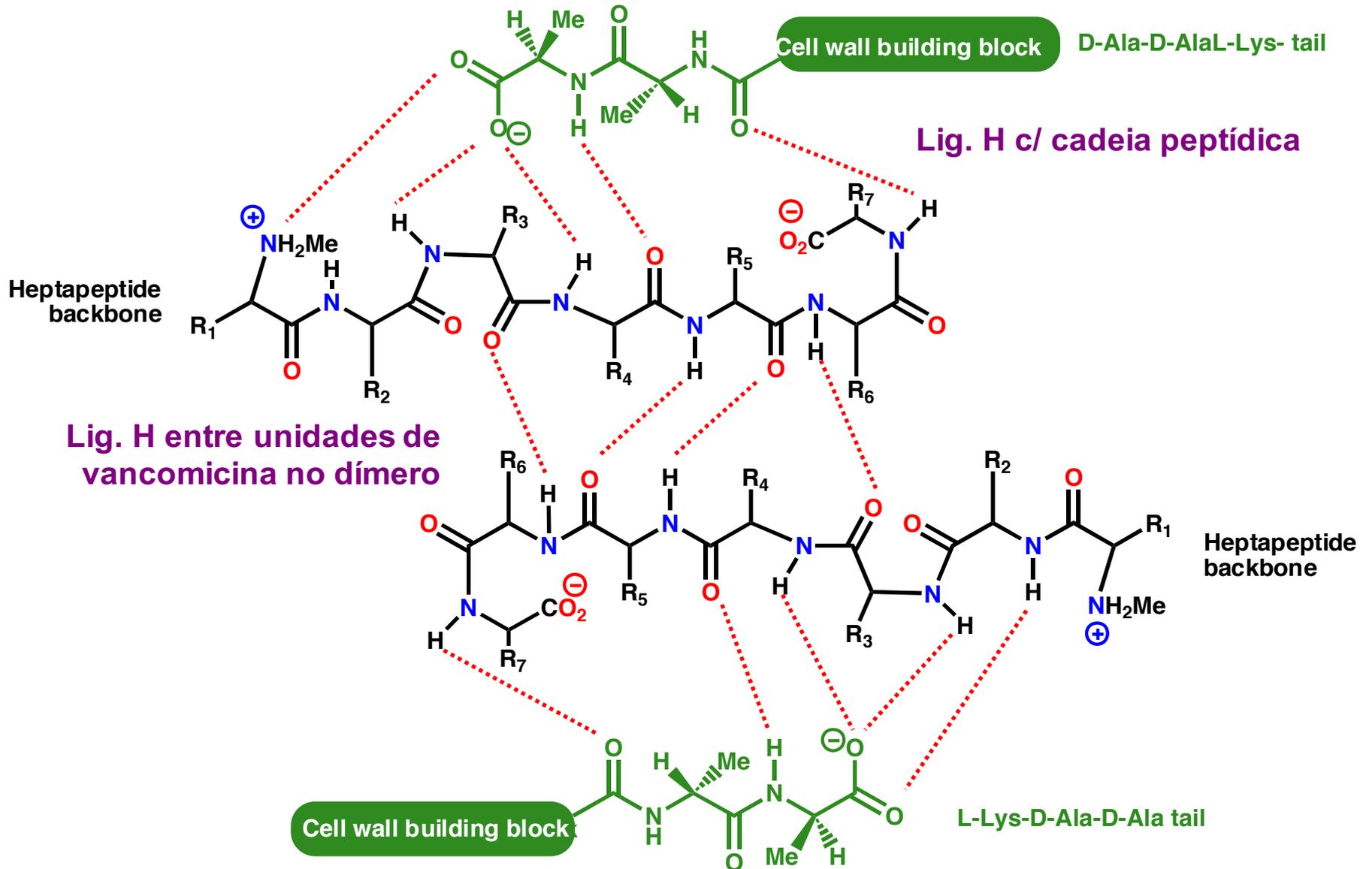
obs: NÃO INIBE ENZIMA QUE CATALISA A TRANSGLICOSIDAÇÃO

4. Vancomicina e análogos



4. Vancomicina e análogos

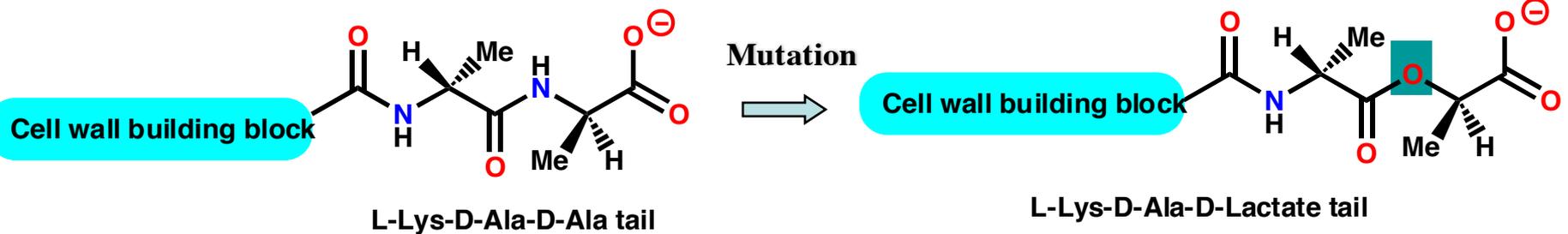
Interações de ligação no dímero



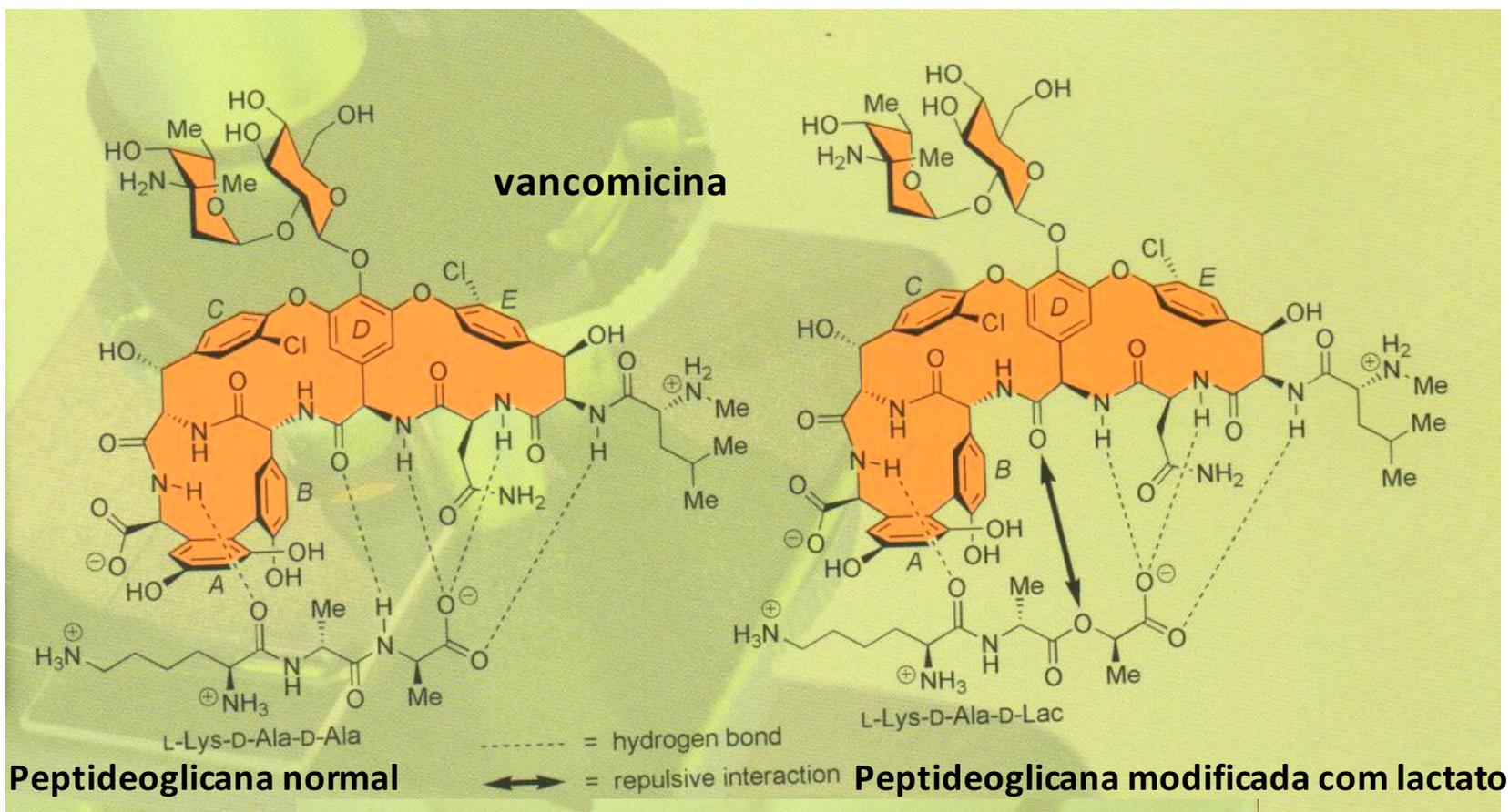
4. Vancomicina e análogos

Resistência

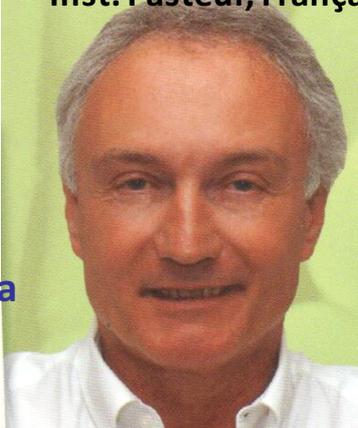
- Vancomicina-resistente *Staphylococcus aureus* (VRSA) (1996)
- Vancomicina-resistente enterococci (VRE) (1989)
- Resistência devido à **mutação** na cadeia pentapeptídica do bloco construtor da parede celular
- **D-alanina** terminal substituída por **D-lactato**



- **Ligação peptídica substituída por ligação éster**
- **Perda de NH (HBD)**
- **Enfraquece afinidade de ligação da vancomicina com a cadeia peptídica**
- **Lactato atua como grupo abandonador na síntese da parede celular**
(*aceitável para transglicosilase e transpeptidase*)



Patrice Courvalin
Inst. Pasteur, França



Dudley H. Williams



Univ. Cambridge, UK
1981- estrutura

Christopher T. Walsh
Harvard, EUA

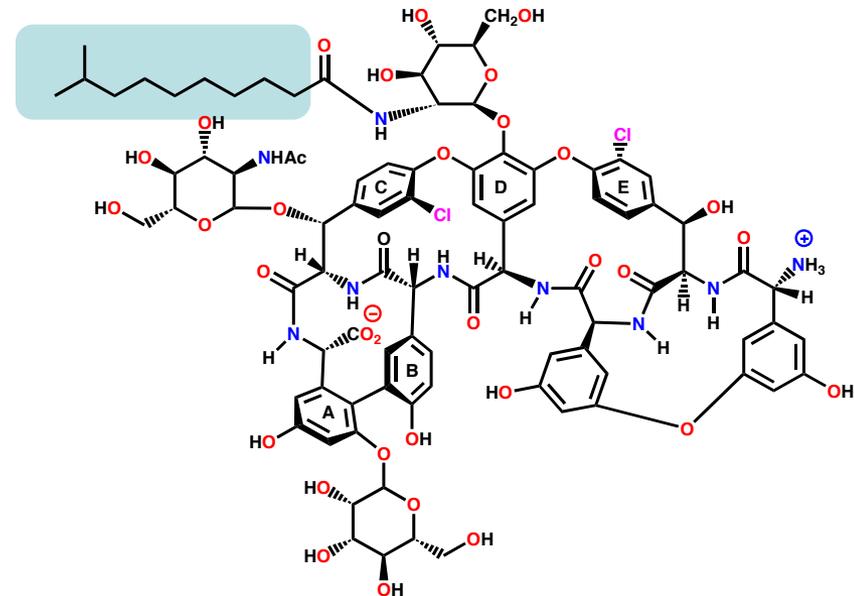
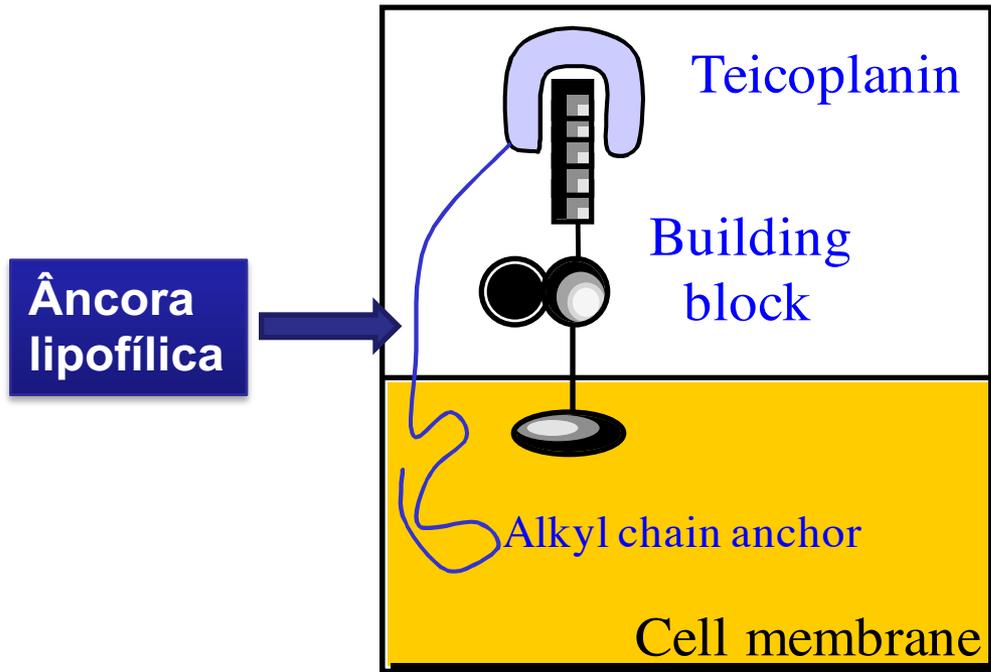


Courvalin e Walsh:
estudos genéticos e enzimáticos que desvendaram o mecanismo de resistência à vancomicina no início dos anos 1990

4. Vancomicina e análogos

Teicoplanina

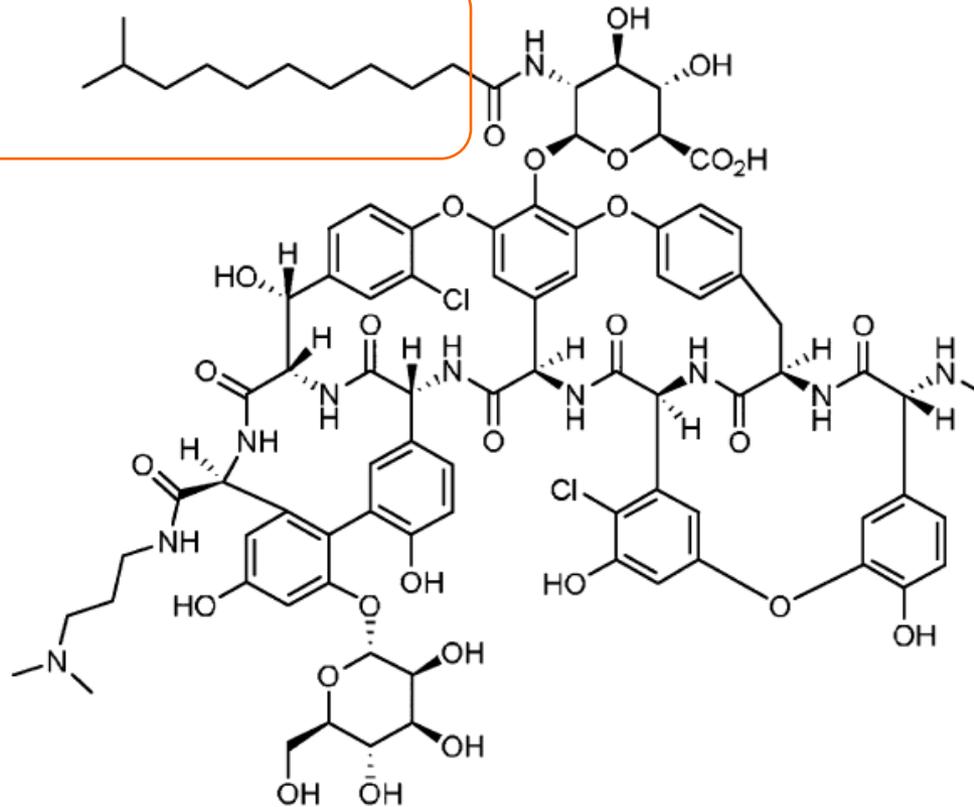
- Isolada de micro-organismo de solo
- Não sofre dimerização
- Cadeia alquílica ancora o antibiótico na superfície externa da membrana celular
- Menos tóxica que vancomicina



4. Vancomicina e análogos

Dalbavancina Aprovada em maio de 2014 pelo FDA

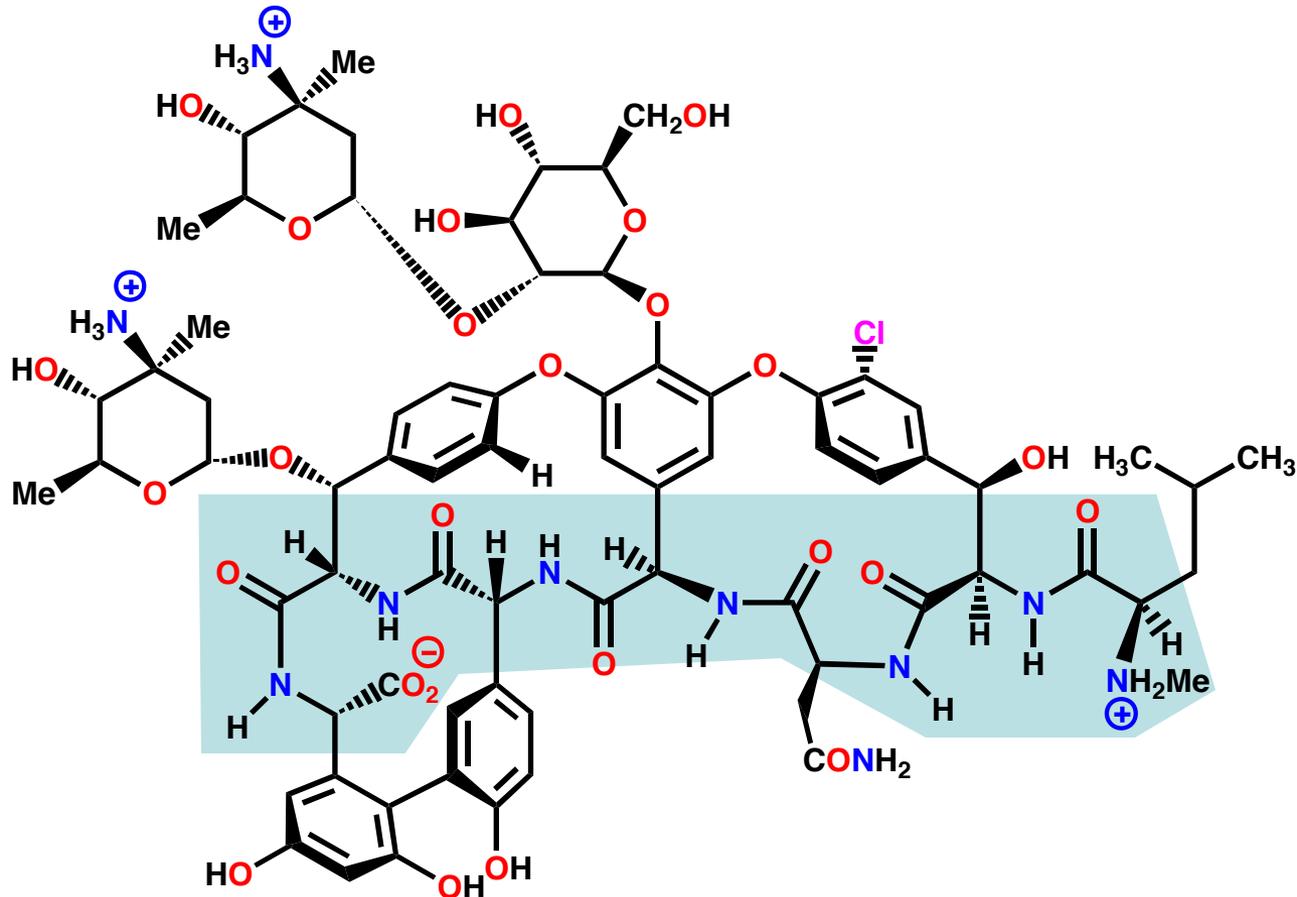
Âncora lipofílica



- ✓ Segunda geração de antibióticos lipopeptídicos
- ✓ 18 anos entre a descoberta e a aprovação
- ✓ Tratamento de infecções agudas na pele causadas por *Staphylococcus aureus*, e linhagens meticilina resistente de *Streptococcus pyogenes*, em formulação intravenosa.

4. Vancomicina e análogos

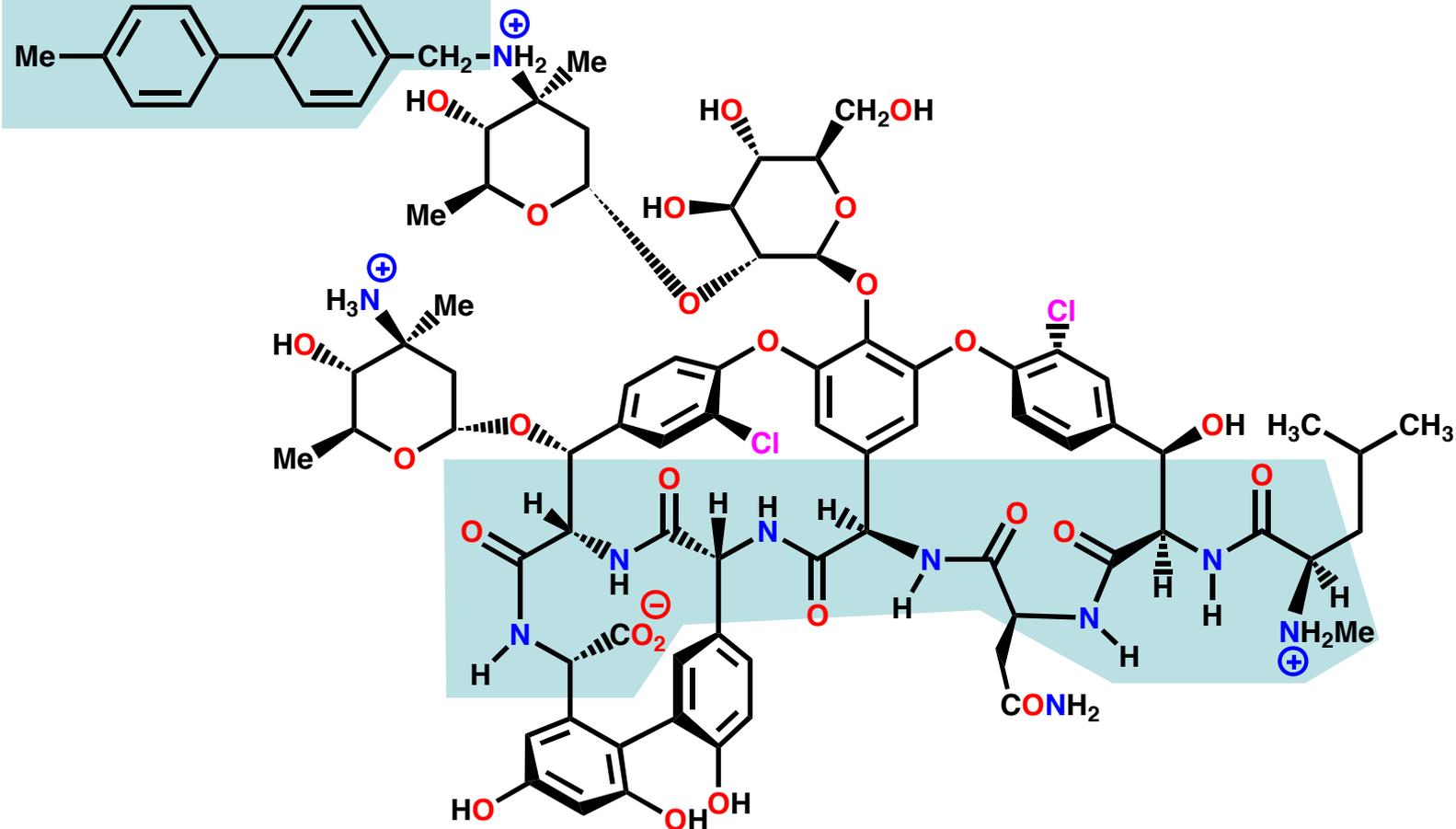
Eremomicina – glicopeptídeo de ocorrência natural



4. Vancomicina e análogos

LY 333 328 - análogo da eremomicina

Biphenyl hydrophobic tail



1000 x mais ativo que vancomicina

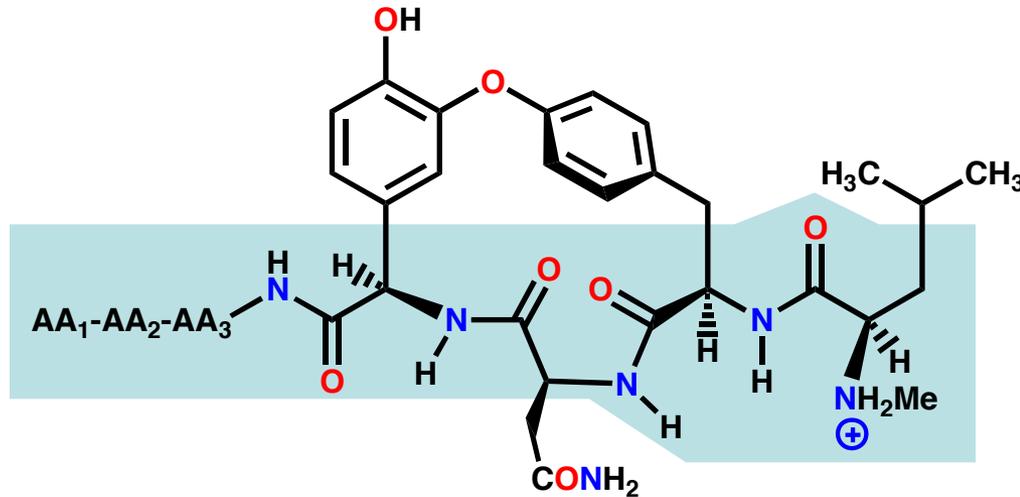
4. Vancomicina e análogos

Complexidade estrutural dos glicopeptídeos:

- ✓ vantagem: direcionamento ao alvo e seletividade
- ✓ desvantagem: obtenção por via sintética

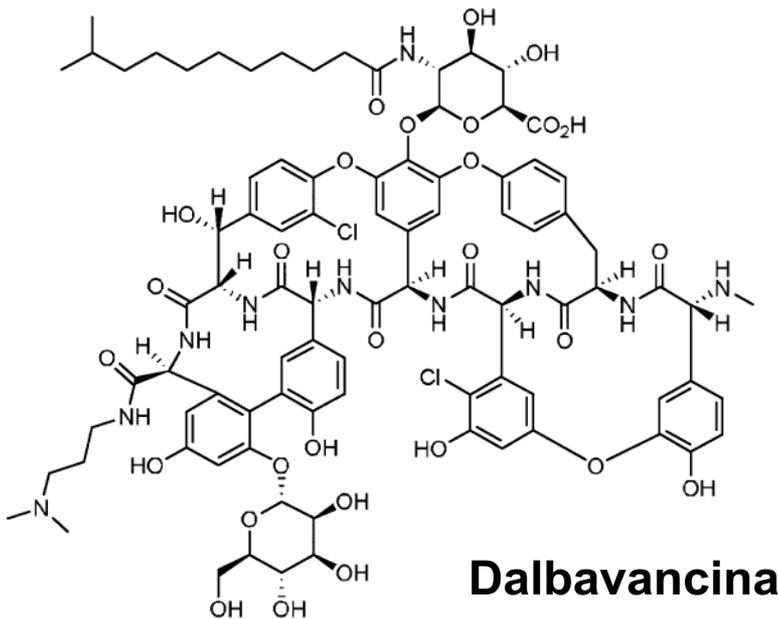
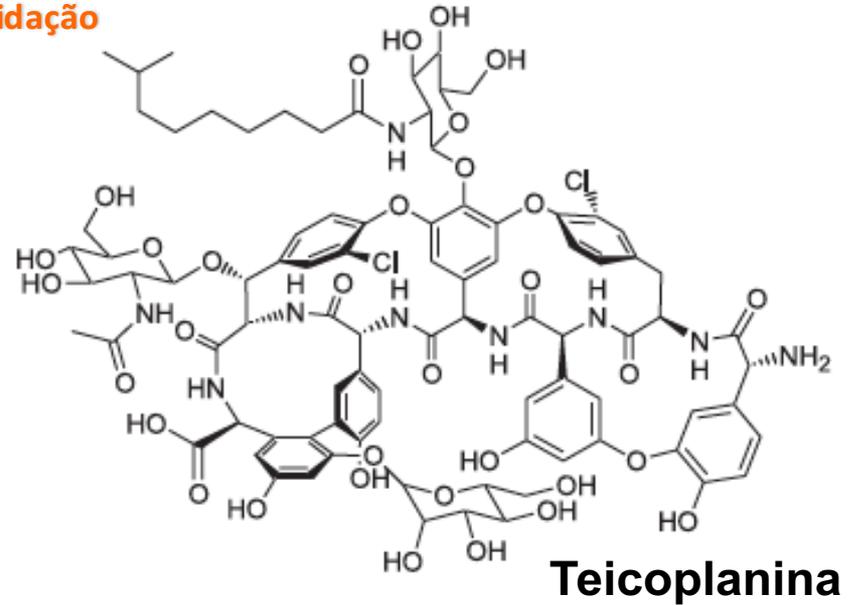
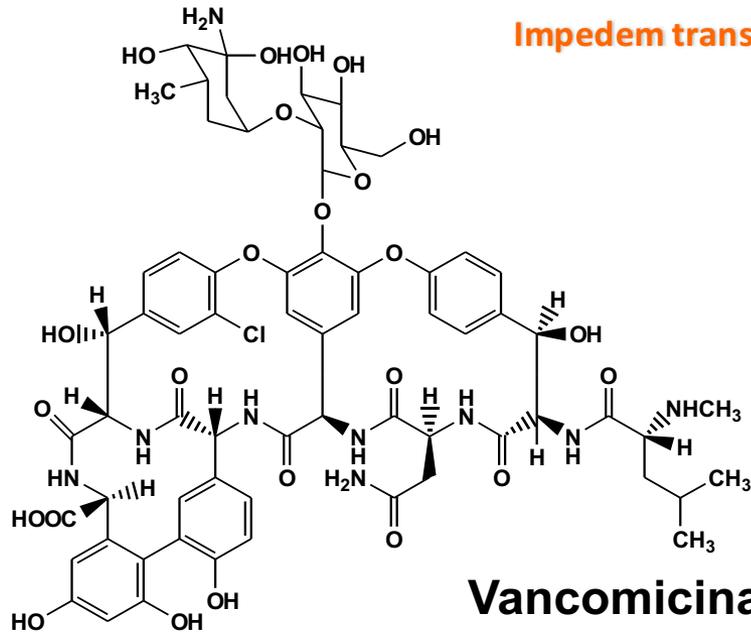
Simplificação

- Estruturas simplificadas capazes de interagir com D-Ala-D-Ala ou D-Ala-D-Lac
- Compostos para futuro desenvolvimento

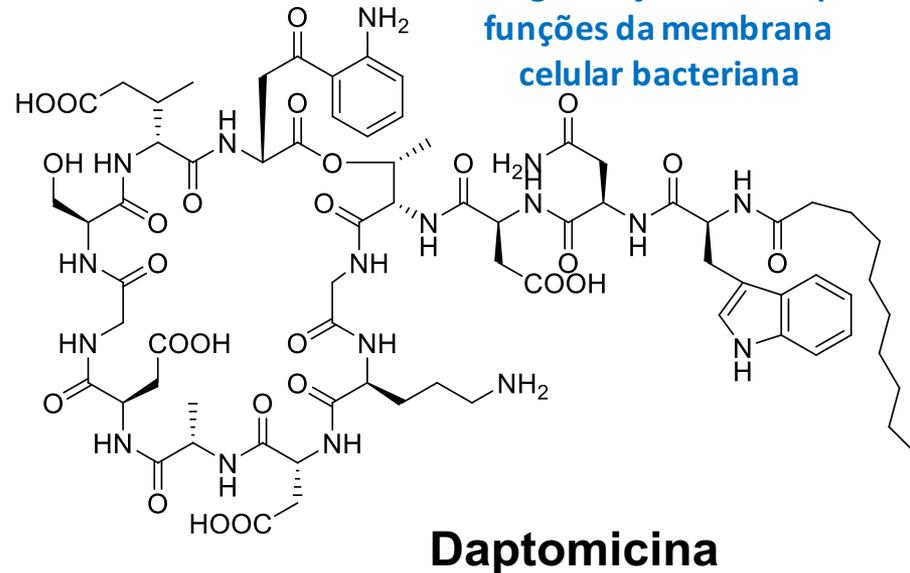


Antibióticos PEPTÍDICOS

Impedem transglicosidação



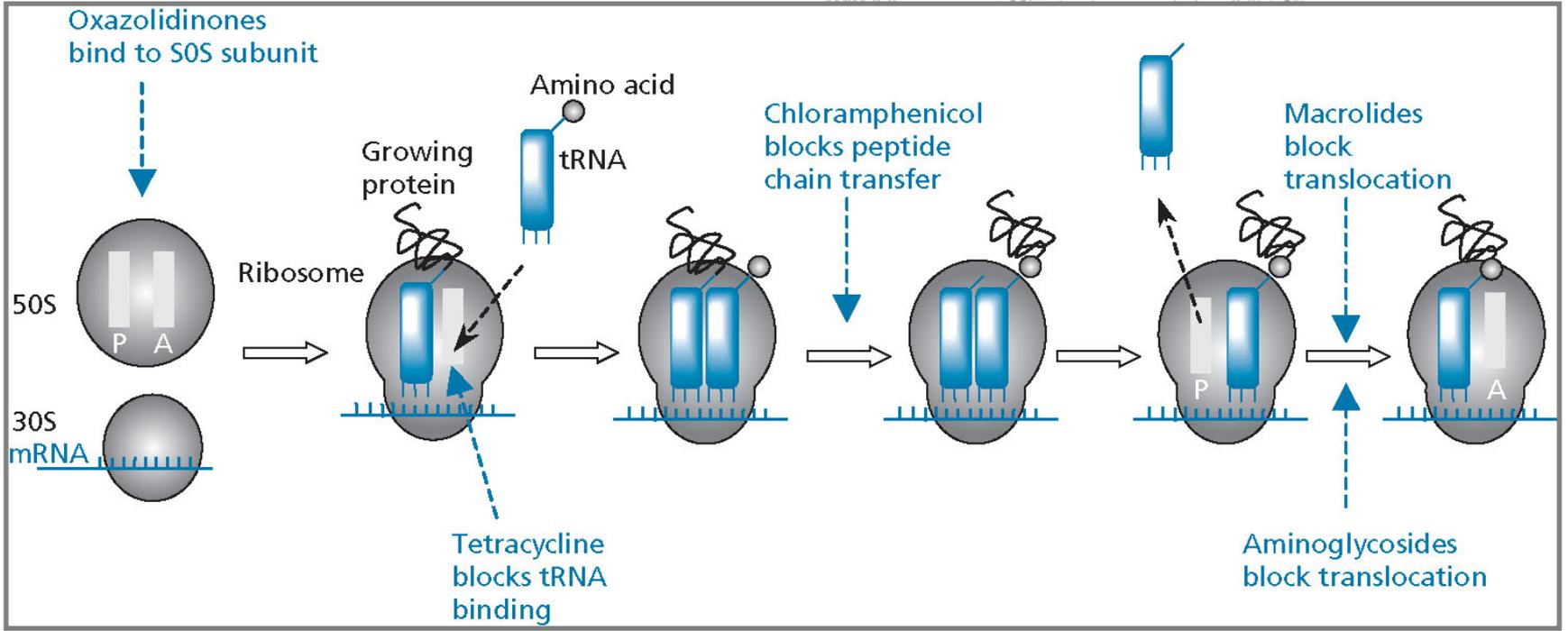
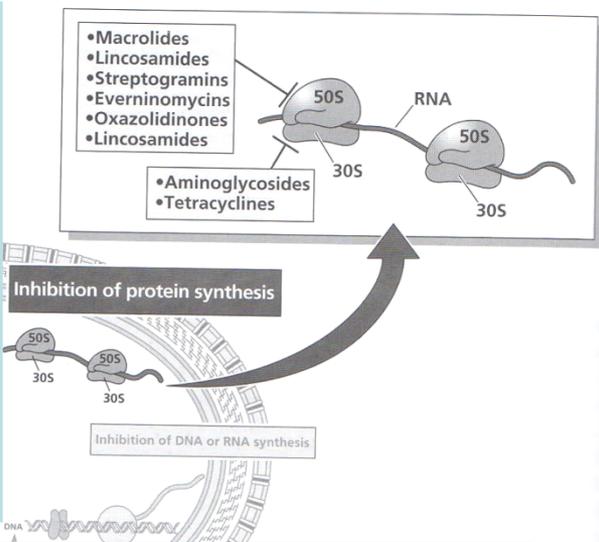
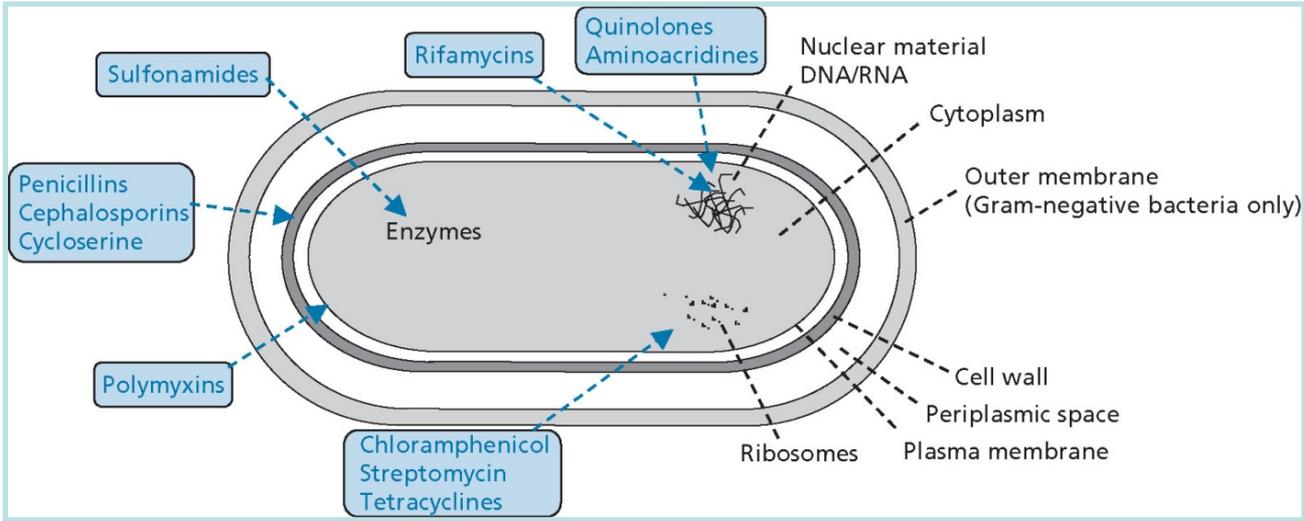
desorganização de múltiplas
funções da membrana
celular bacteriana



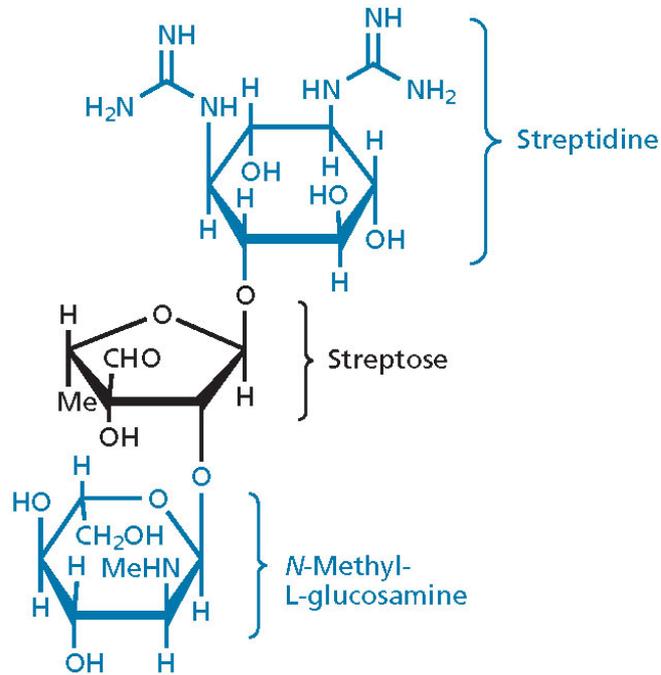
ANTIBIÓTICOS que impedem a síntese de proteínas: tradução



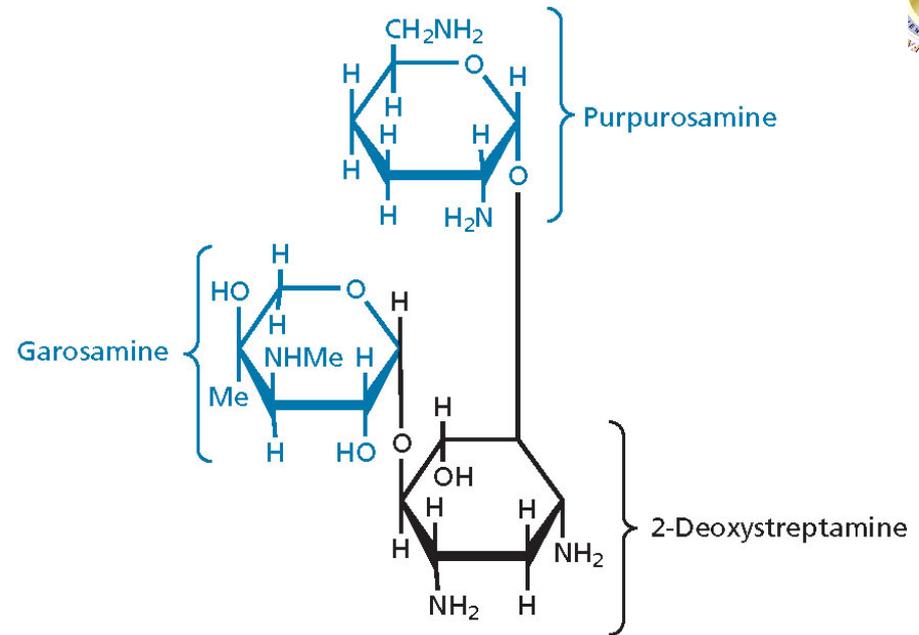
Profa. Mônica Tallarico Pupo
Química Farmacêutica II



Aminoglicosídeos



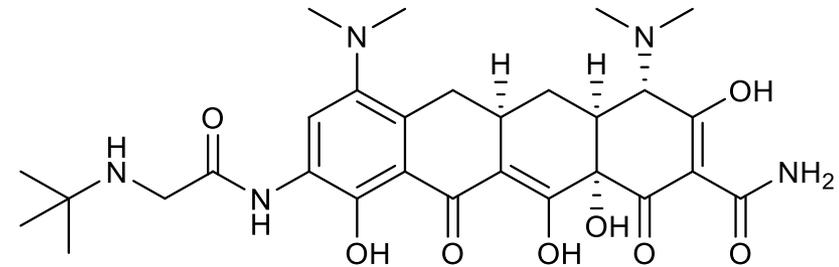
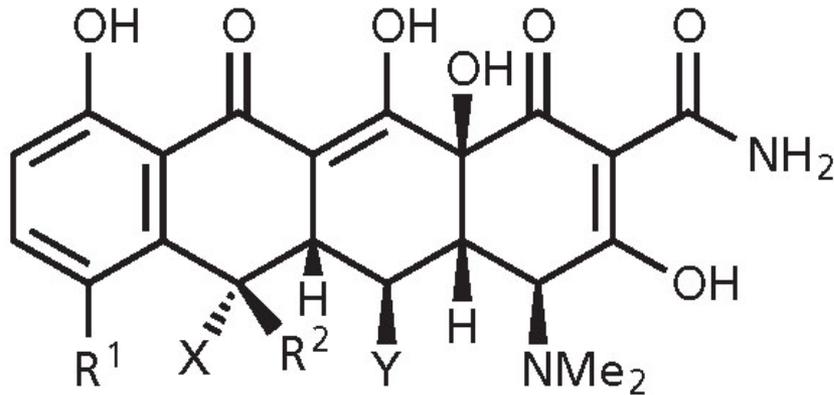
Streptomycin (from *Streptomyces griseus*)



Gentamicin C1a

- apresentam atividade melhorada em pH em torno de 7,4, onde estão positivamente carregados, facilitando a penetração em bactérias Gram negativo (*Têm melhor atividade em condições levemente alcalinas*)
- apresentam efeito bactericida por ligarem-se especificamente à subunidade 30S dos ribossomos bacterianos, impedindo o movimento do ribossomo ao longo do mRNA e, conseqüentemente, interrompendo a síntese de proteínas
- efeitos ototóxicos e nefrotóxicos

Tetraciclina



Tigeciclina
Tygacil® - Wyeth Pharmaceuticals

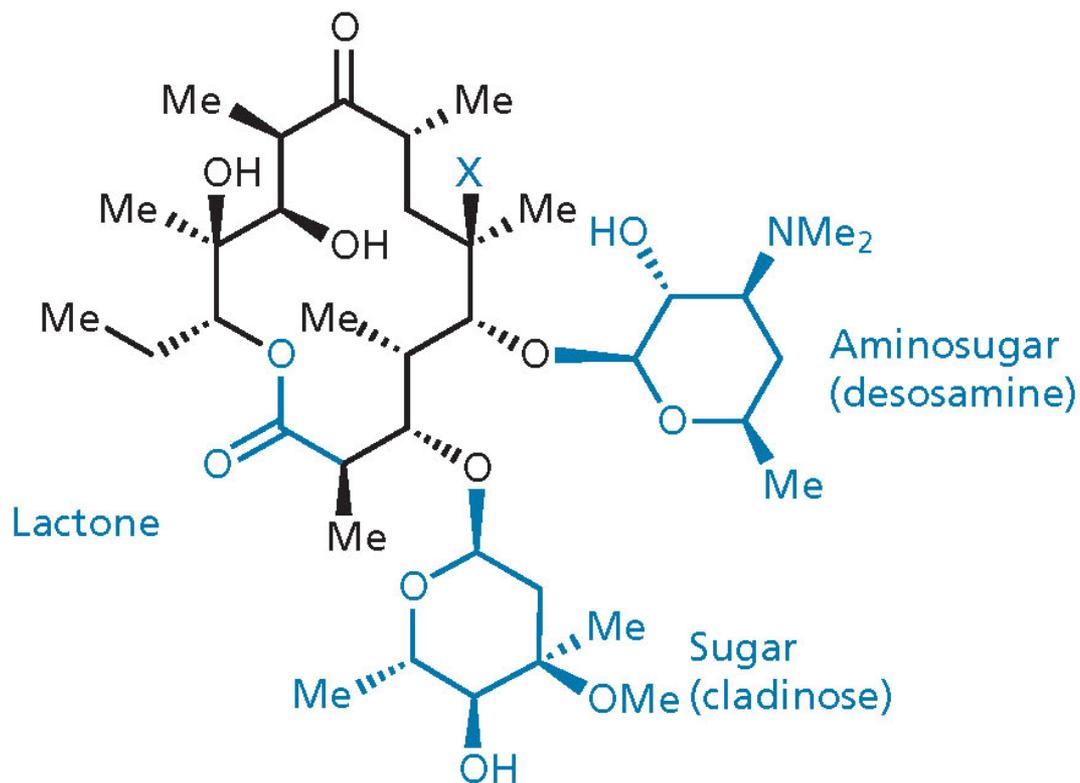
glicilciclina

Aprovada pelo FDA em 2005

-
- Chlortetracycline (Aureomycin) ($R^1=Cl$, $R^2 = Me$, $X=OH$, $Y=H$)
 - Tetracycline ($R^1=H$, $R^2 = Me$, $X=OH$, $Y=H$)
 - Doxycycline (Vibramycin) ($R^1=H$, $R^2= Me$, $X=H$, $Y=OH$)
 - Demeclocycline ($R^1=Cl$, $R^2= H$, $X=OH$, $Y=H$)

- Inibem a síntese de proteínas através da ligação com a subunidade 30S dos ribossomos, impedindo a ligação do aminoacil-tRNA.
- Como resultado, a adição de novos aminoácidos para o aumento da cadeia proteica é bloqueada. A liberação de proteínas também é inibida.
- Devido à presença de formas de equilíbrio ceto-enólico, as tetraciclina apresentam a capacidade de quelar metais, especialmente cálcio. Portanto, seu uso não é recomendado em crianças e mulheres grávidas (possível acúmulo em dentes e ossos em formação)

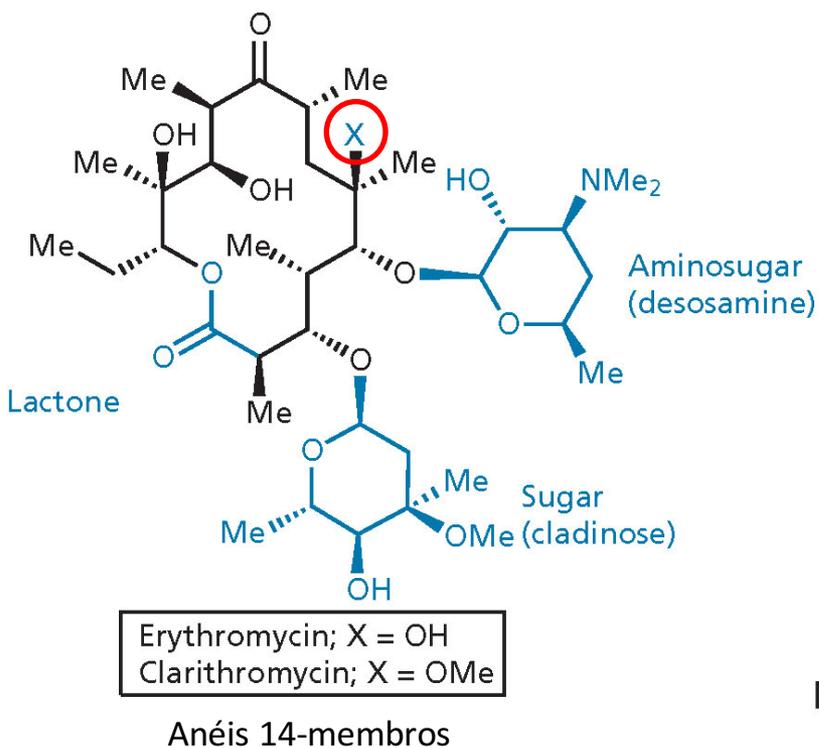
Macrolídeos



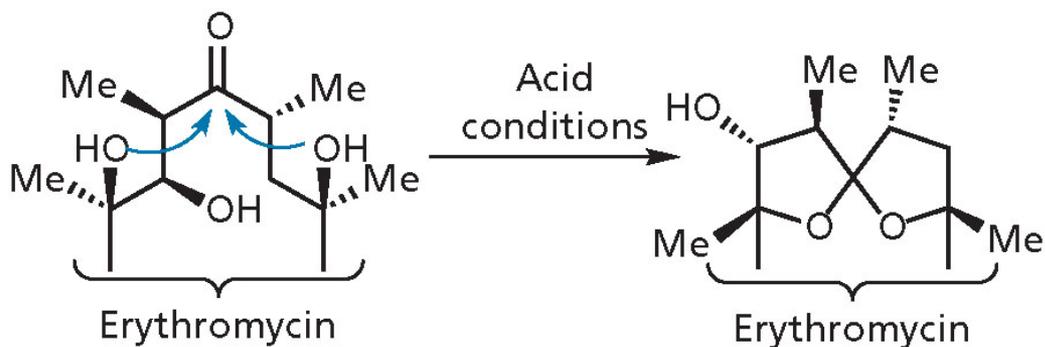
Erythromycin; X = OH
 Clarithromycin; X = OMe

São agentes bacteriostáticos, que atuam pela ligação com o RNA ribossomal 23S da subunidade 50S, interferindo na elongação da cadeia peptídica durante a tradução e bloqueando a biossíntese de proteínas bacterianas

Macrolídeos



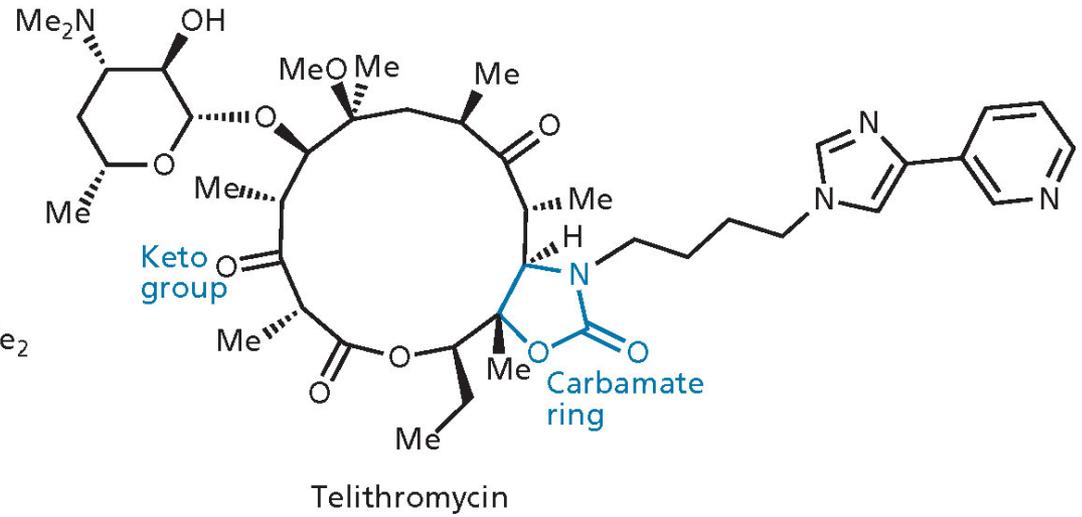
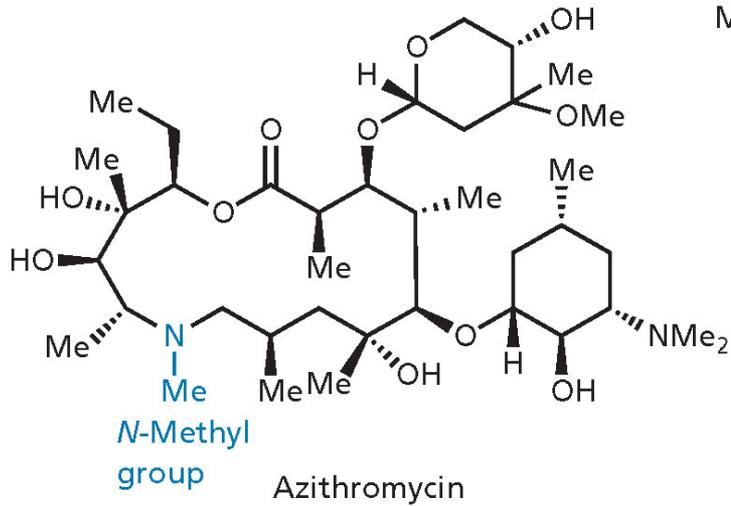
➤ eritromicina é instável no pH ácido estomacal, mas pode ser administrada oralmente em comprimidos apropriadamente revestidos



➤ claritromicina é o análogo contendo grupamento **-OMe**, mais estável em condições ácidas

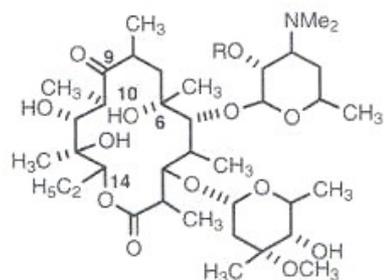
➤ o aumento do tamanho do anel para 15-membros também contribui para o aumento da estabilidade

Macrolídeos



Macrociclo de 15 membros

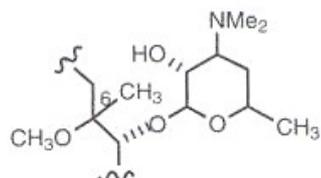
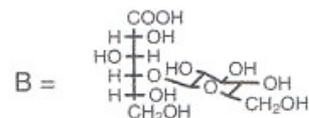
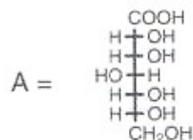
Macrolídeos



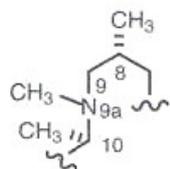
Erythromycin A

Erythromycin Base
 Erythromycin Hydrochloride
 Erythromycin Estolate
 Erythromycin Ethylsuccinate
 Erythromycin Gluceptate
 Erythromycin Lactobionate
 Erythromycin Stearate

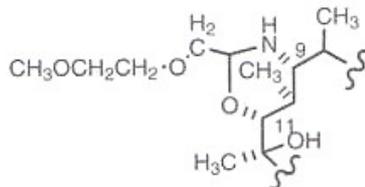
R	Salt
H	---
H	HCl
COCH ₂ CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ OSO ₃ H
CO(CH ₂) ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	---
H	Structure A
H	Structure B
H	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO ₂ H



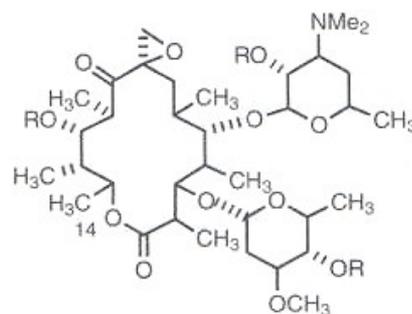
Clairithromycin



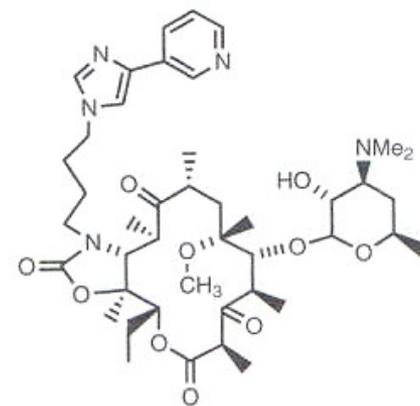
Azithromycin



Dirithromycin



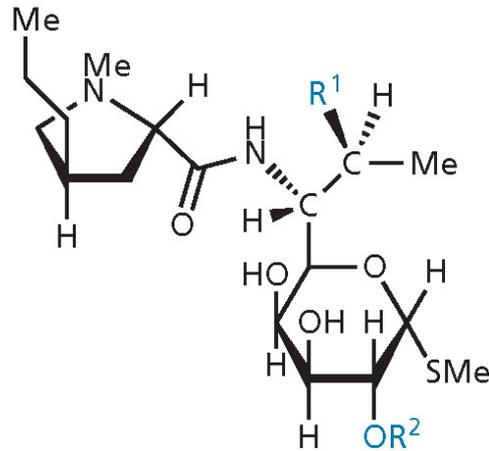
Oleandomycin R = H
 Troleandomycin R = COCH₃



Telithromycin (Ketek)

Fig. 34.24. Clinically important macrolide antibiotics.

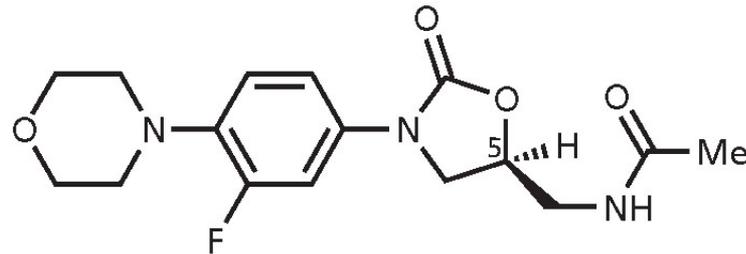
Lincosamidas



Lincomycin $R^1=OH$, $R^2=H$
Clindamycin $R^1=Cl$, $R^2=H$
Clindamycin phosphate $R^1=Cl$, $R^2=PO_3^{2-}$

➤ As lincosamidas têm propriedades antibacterianas similares aos macrolídeos e agem pelo mesmo mecanismo de ação

Oxazolidinonas



linezolida

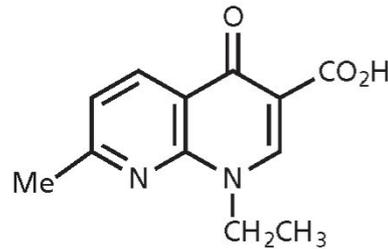
- amplo espectro de ação e atividade frente a bactérias resistentes a outros antibióticos que inibem a síntese de proteínas
- liga-se à subunidade 50S ribossomal, impedindo sua união com a subunidade 30S para formação do ribossomo 70S, essencial para o início da síntese proteica

ANTIBIÓTICOS com outros mecanismos de ação

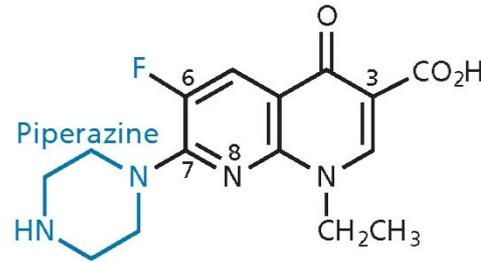
(Fluoro) Quinolonas



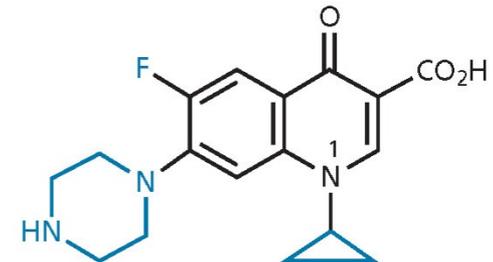
Antibióticos que atuam na transcrição do ácido nucleico



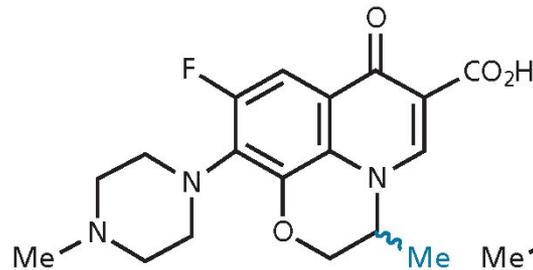
Nalidixic acid



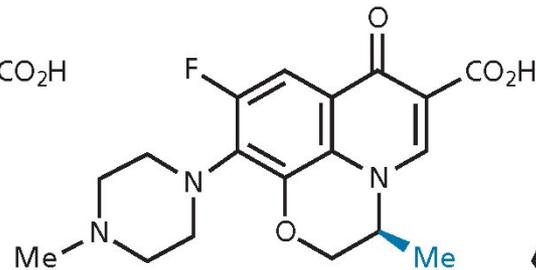
Enoxacin



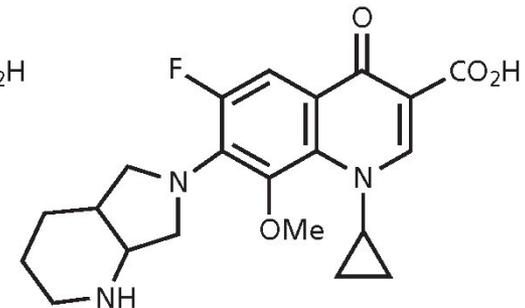
Ciprofloxacin



Ofloxacin



Levofloxacin

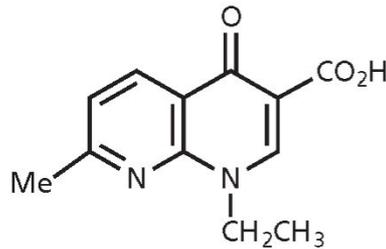


Moxifloxacin

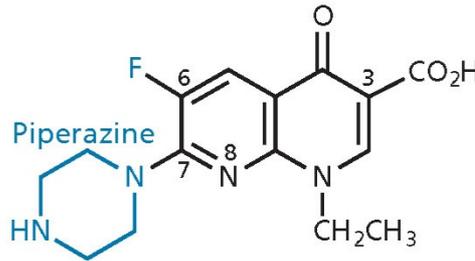
Quinolonas



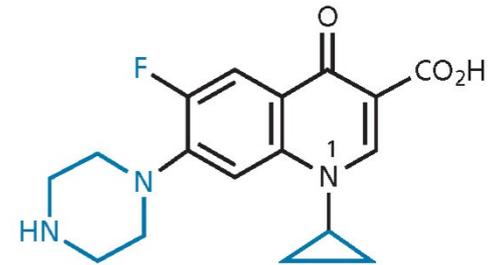
Antibióticos que atuam na transcrição do ácido nucleico



Nalidixic acid



Enoxacin

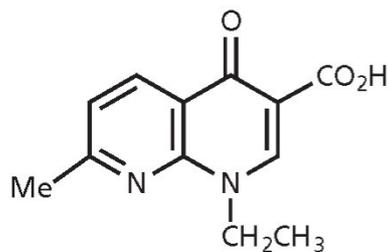


Ciprofloxacin

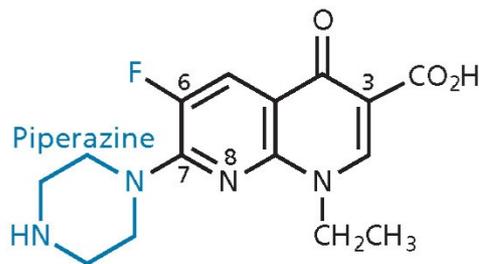
- ✓ Inibição da **topoisomerase IV** e **DNA-girase****, enzimas essenciais na predição da conformação do DNA (*apresentam seletividade 1000 vezes maior para enzimas bacterianas em relação às enzimas correspondentes humanas*)
- ✓ Em bactérias Gram positivo: a **topoisomerase IV** parece ser mais importante
- ✓ Em bactérias Gram negativo: a **DNA-girase** parece ter maior importância

** *enzimas que alteram a conformação do DNA: mudam o número de ligações no DNA superenrolado através de quebras transitórias no DNA, que se torna topologicamente relaxado devido à quebra temporária em uma fita (tipo I) ou em ambas as fitas ao mesmo tempo (tipo II) – alteram o grau de enrolamento do DNA.*

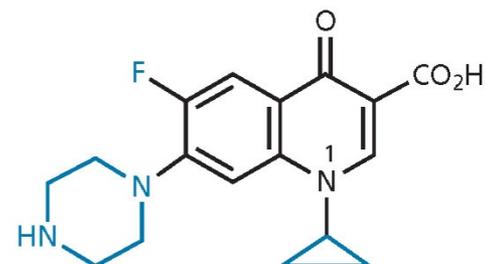
Quinolonas



Nalidixic acid



Enoxacin



Ciprofloxacin

- ✓ Um átomo de **flúor** na posição 6 aumenta a atividade, e facilita a entrada na célula bacteriana
- ✓ Um anel piperazínico básico na posição 7 levou ao aumento na absorção por via oral, distribuição tecidual e estabilidade metabólica
- ✓ A introdução de um substituinte ciclopropílico na posição 1 incrementou o amplo espectro de ação;
- ✓ substituição do nitrogênio da posição 8 por um carbono reduziu as reações adversas e aumentou a atividade frente a *S. aureus*
- ✓ O substituinte básico ligado à posição 7 forma um *zwitterion* com o ácido carboxílico da posição 3 (Gram negativo)

Sulfonamidas antibacterianas



prontosil

(1930 - Bayer)

Atividade *in vivo*

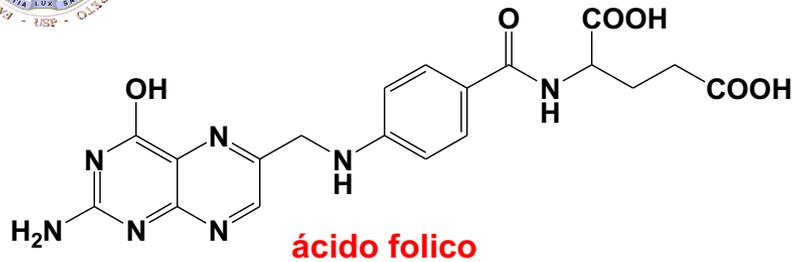


sulfanilamida

PABA

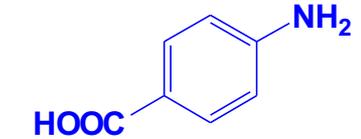
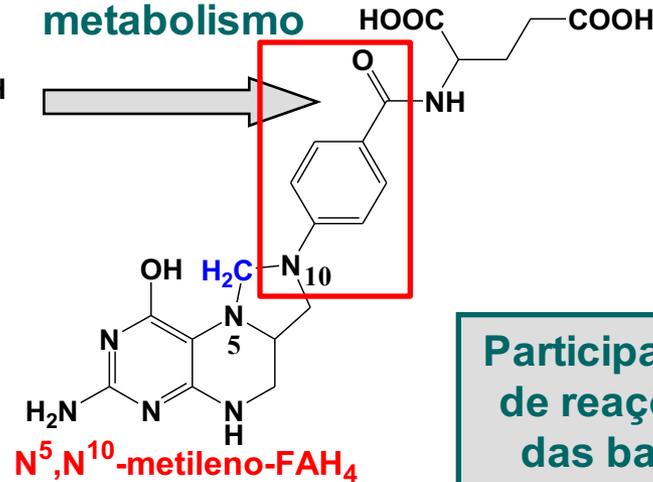
**Inibição da enzima diidropteroato sintetase
TOXICIDADE SELETIVA**

Importância dos co-fatores derivados do ácido fólico

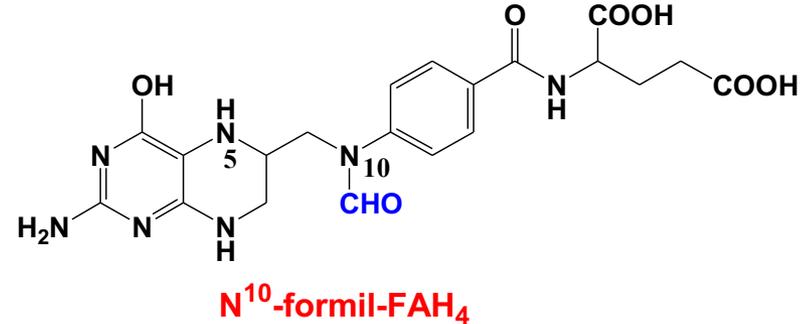
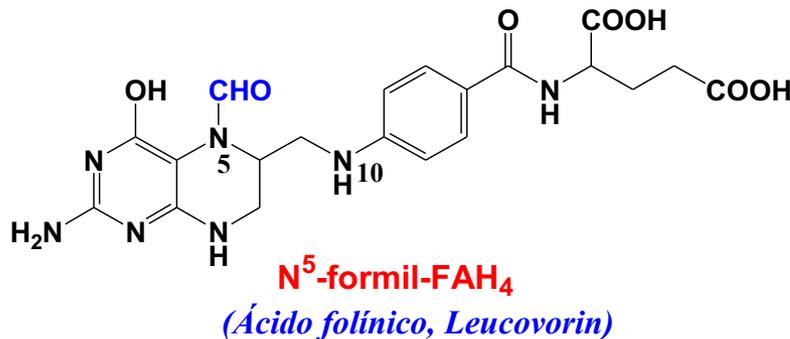


Humanos - dieta

metabolismo



Participam como co-fatores de reações de biossíntese das bases nitrogenadas dos ácidos nucleicos



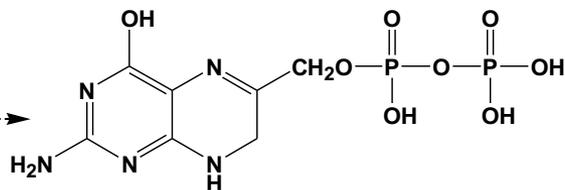
ANTICANCERÍGENOS, ANTIBACTERIANOS, ANTIPARASITÁRIOS



Formação dos co-fatores do ácido fólico I



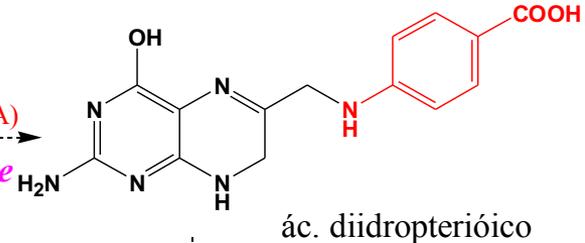
várias etapas



Bactérias, parasitas

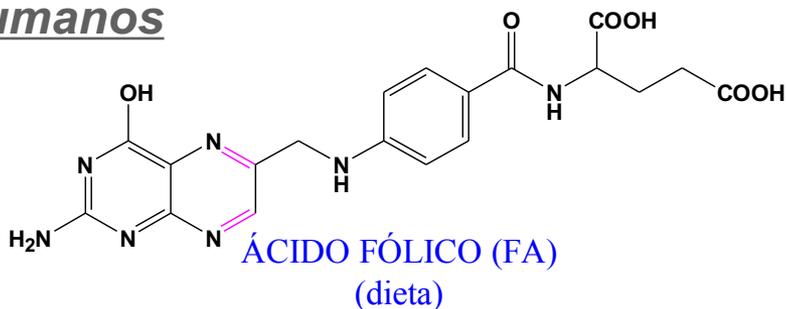


diidropteroato sintetase

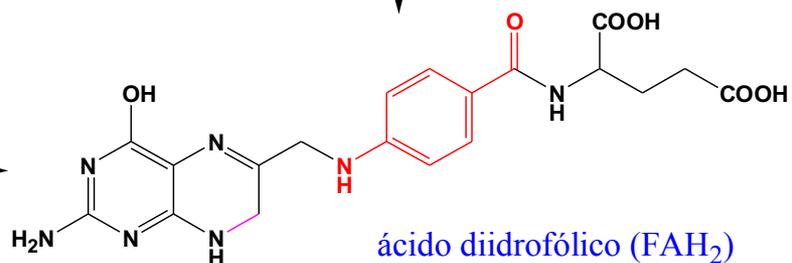


sulfas

Humanos

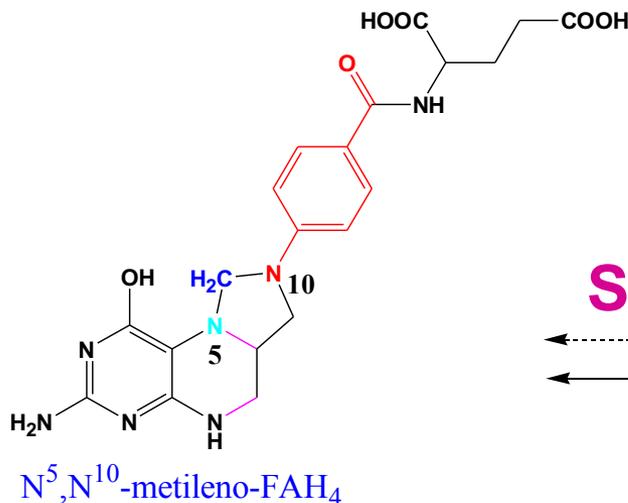


DHFR

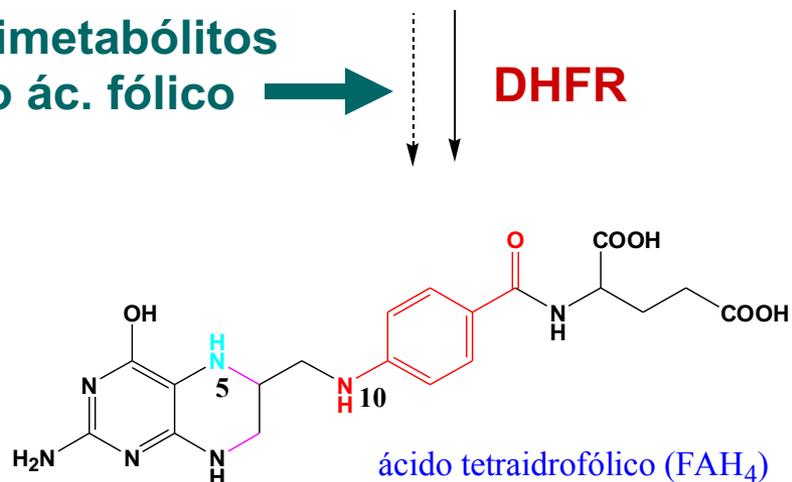


Antimetabólitos do ác. fólico

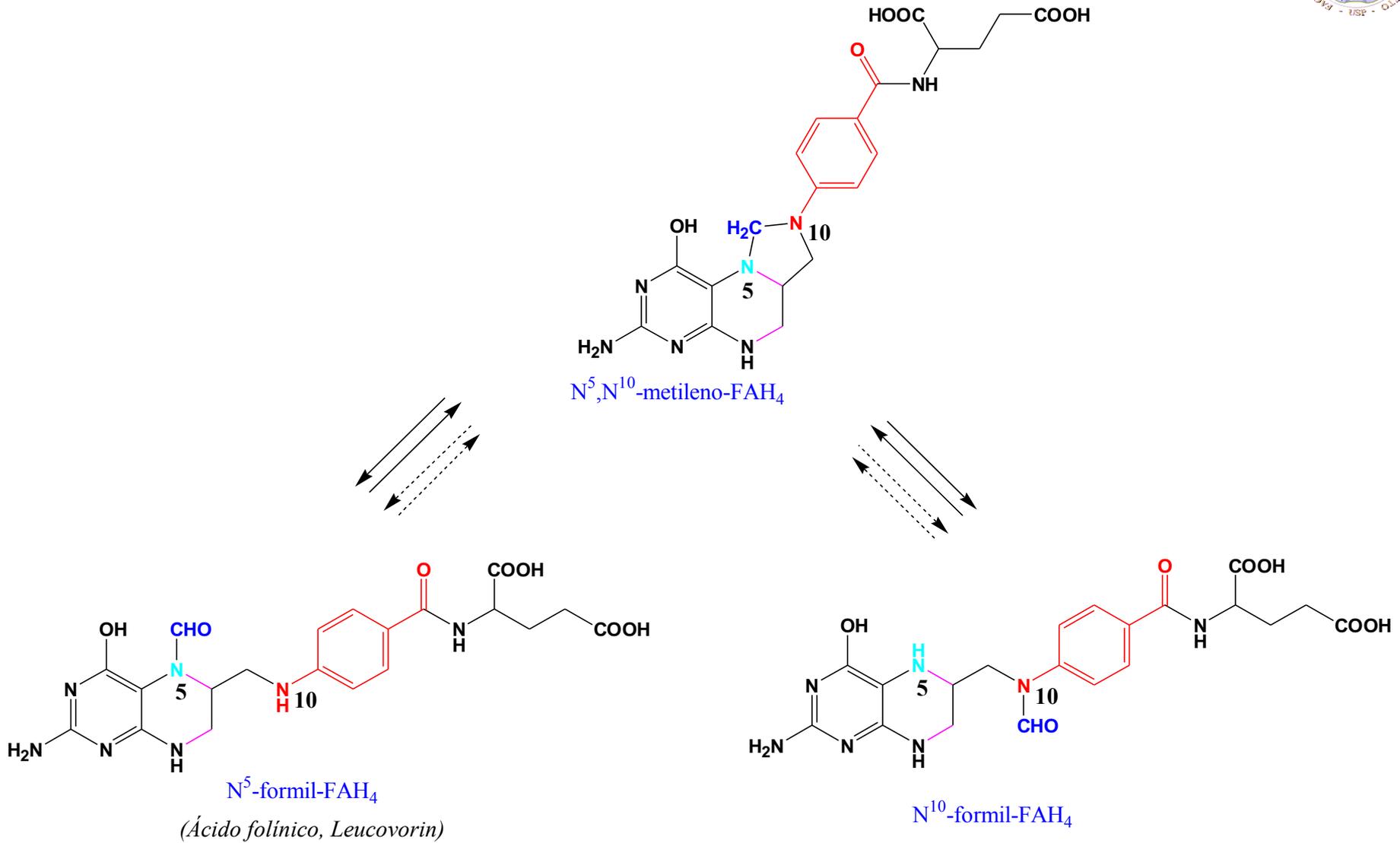
DHFR

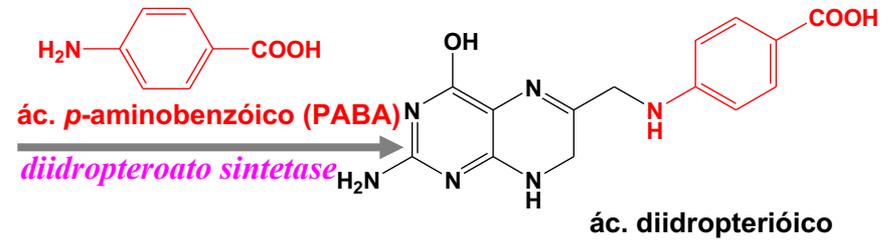
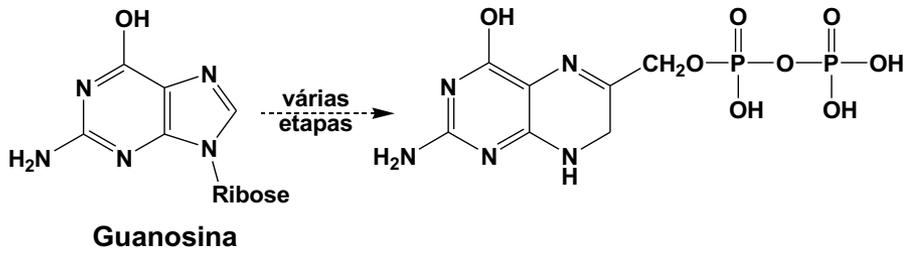


Ser



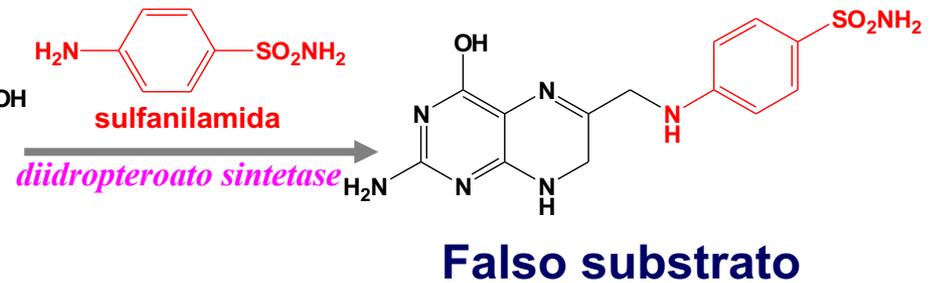
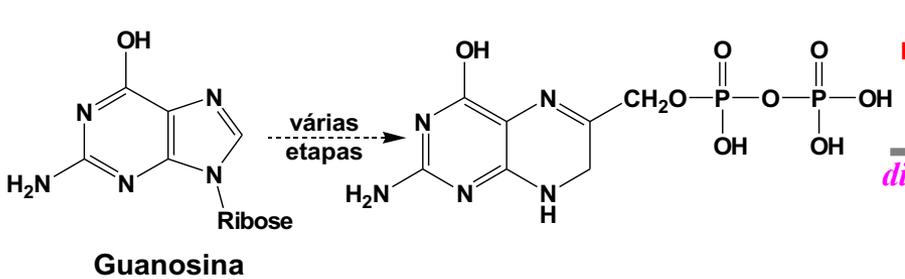
Formação dos co-fatores do ácido fólico II

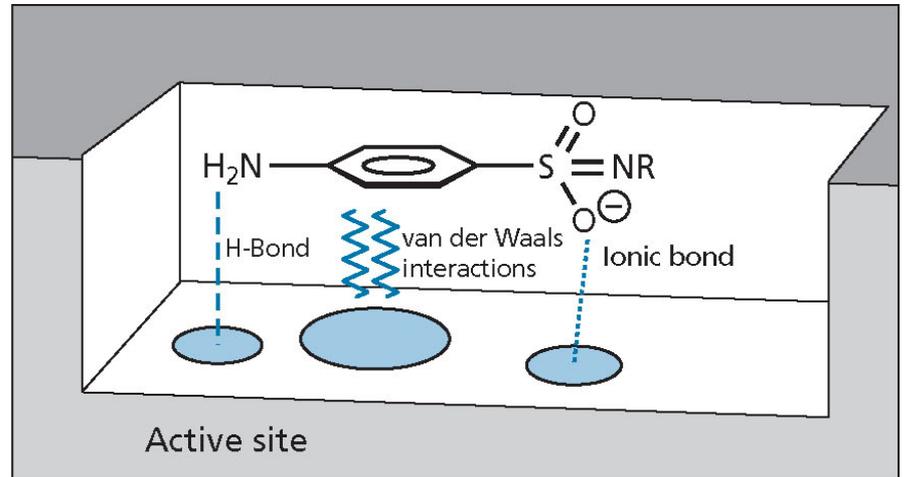
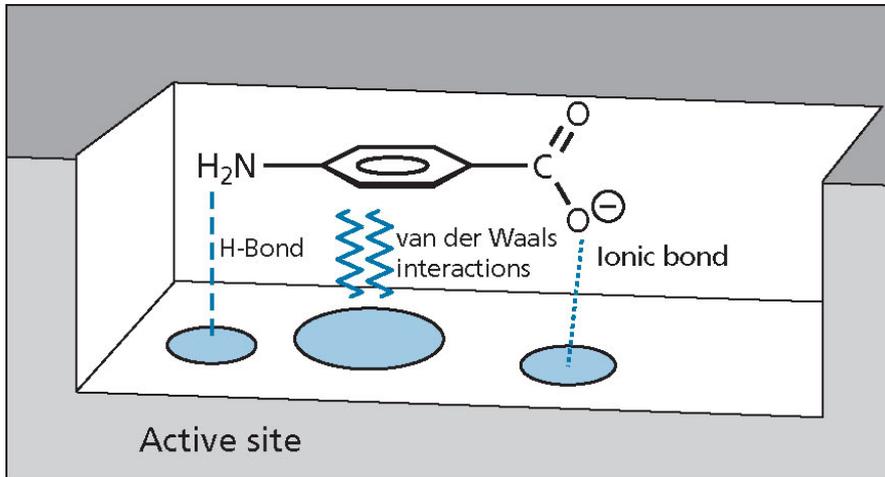


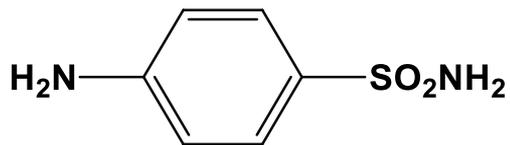


Células bacterianas

Co-fatores do ácido fólico

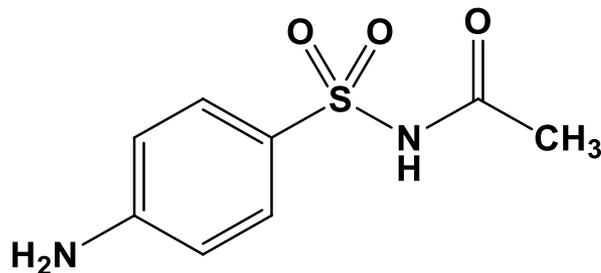




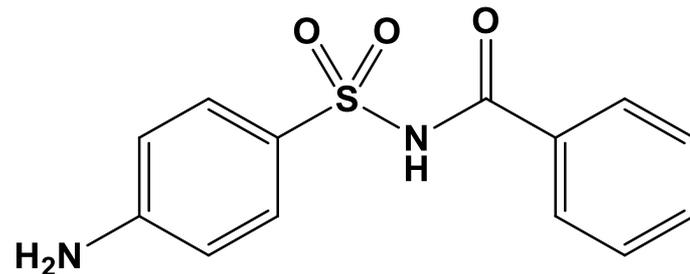


sulfanilamida
pKa = 10,4
crystal nos rins
(pH urina = 6,0)

sulfonamidas heterocíclicas

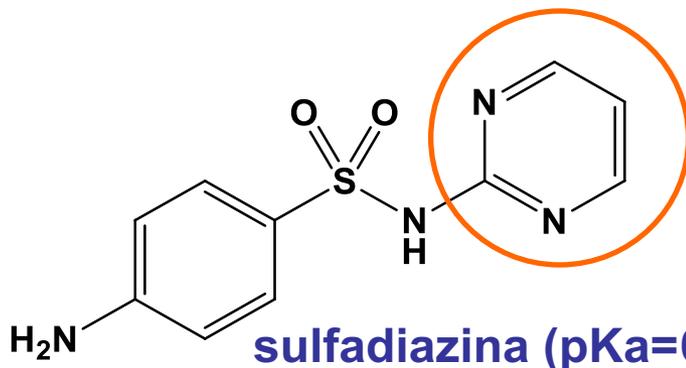


sulfacetamida (pKa=5,4)

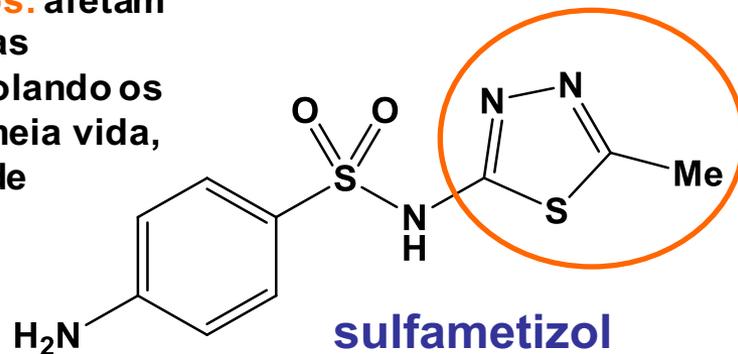


sulfabenzamida

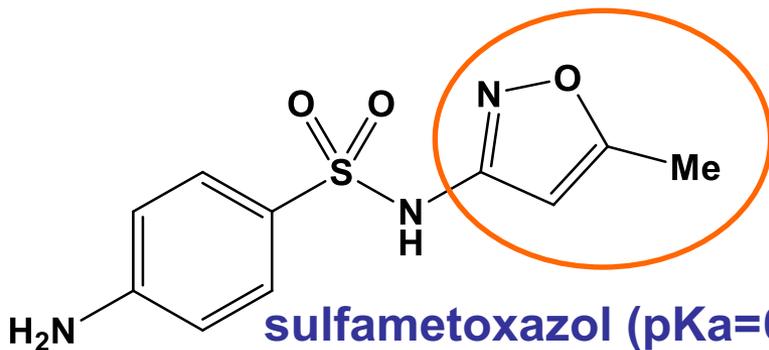
Anéis heterocíclicos: afetam a ligação a proteínas plasmáticas, controlando os níveis e tempo de meia vida, além da solubilidade



sulfadiazina (pKa=6,5)

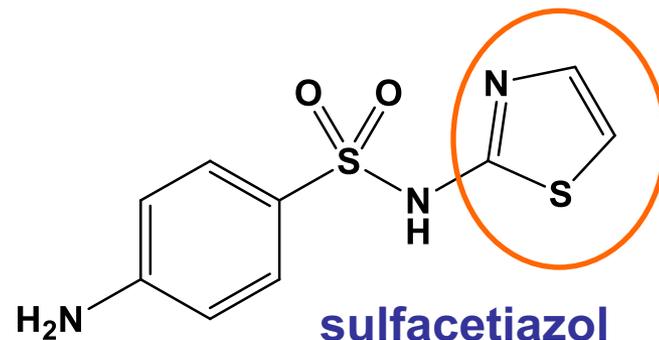


sulfametizol



sulfametoxazol (pKa=6,1)

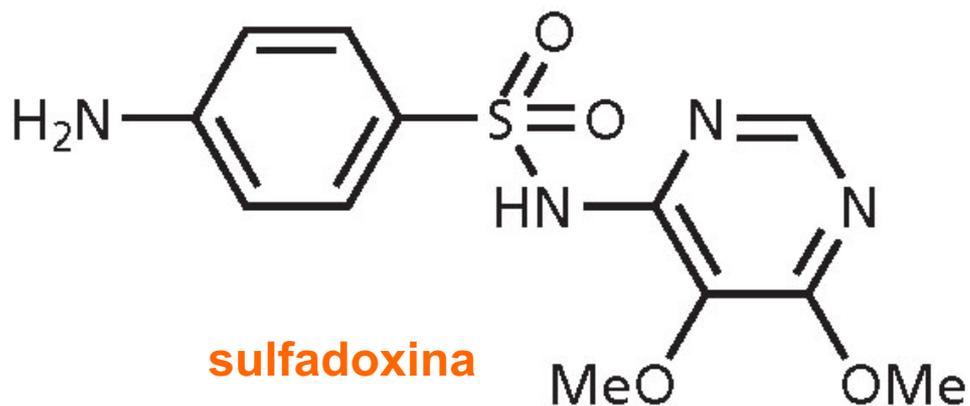
sulfisoxazol (pKa=5,0) Me adicional



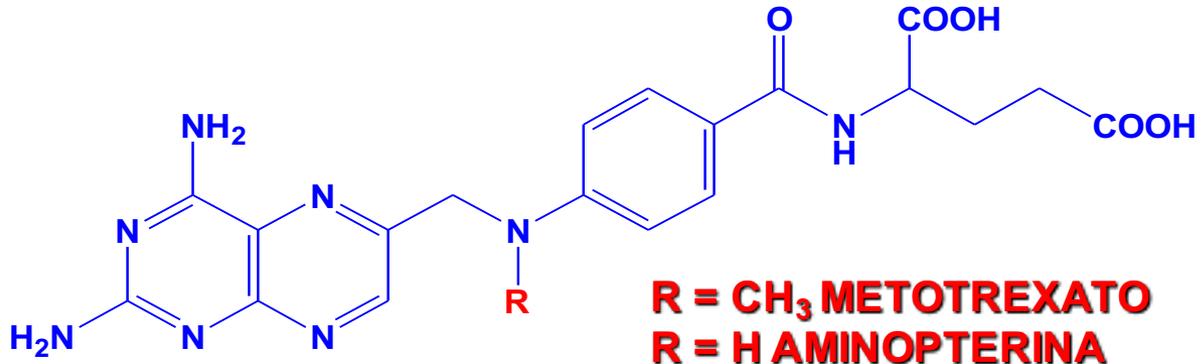
sulfacetiazol

Usos terapêuticos:

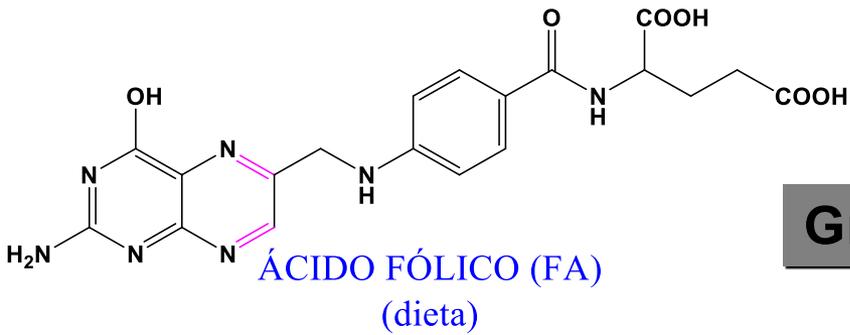
- tratamento de infecções urinárias
- loções oculares
- tratamento de infecções de membranas mucosas
- tratamento de infecções intestinais



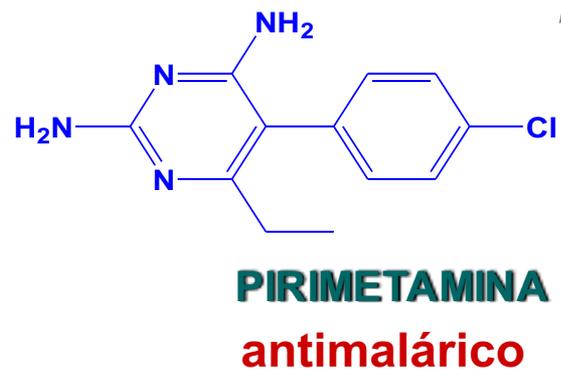
**Altamente estável no organismo –
pode ser administrada apenas 1
vez por semana (usada em
combinação com pirimetamina
para malária)**



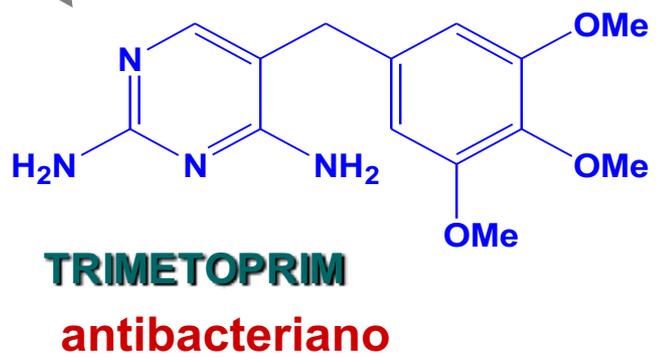
MTX - não penetra nas células bacterianas
Toxicidade para as células humanas



Grupos lipofílicos



Aumento nas interações de VDW



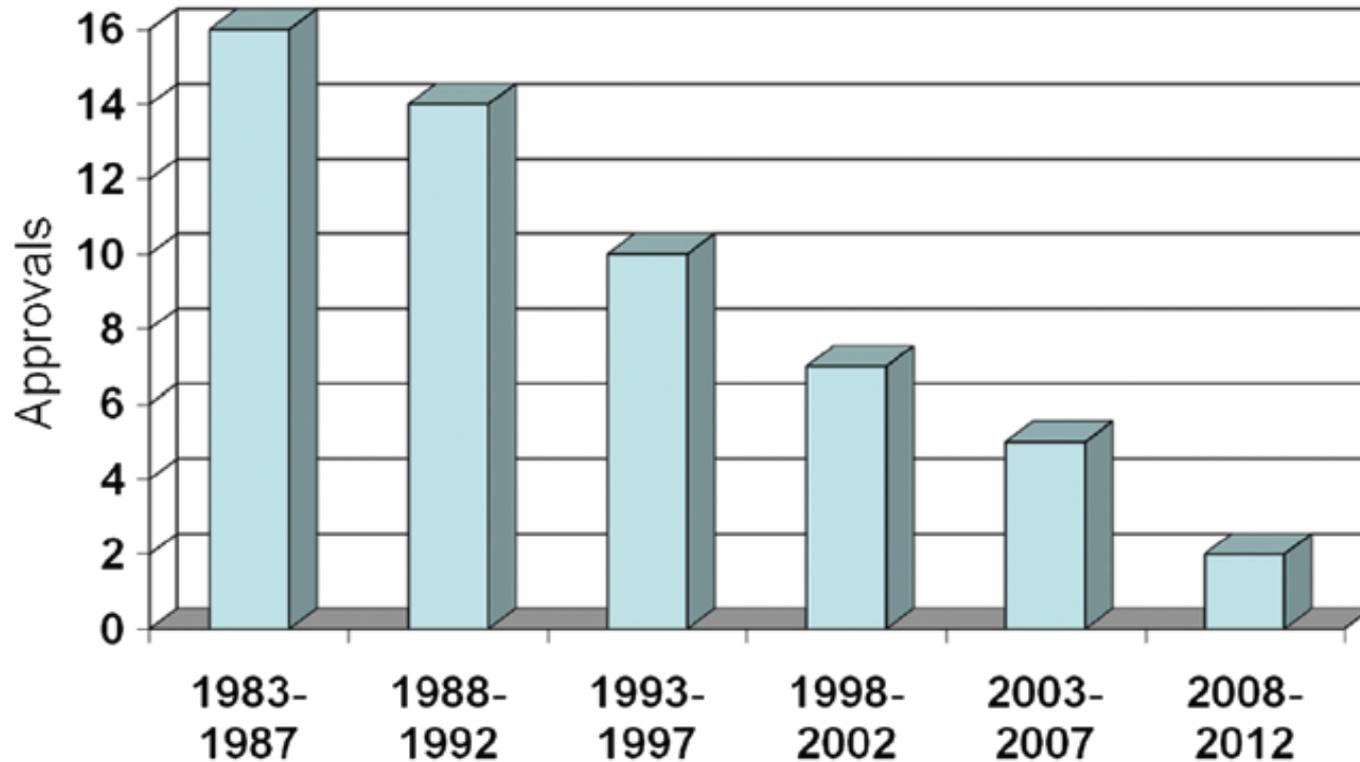


Figure 1. New systemic antibacterial agents approved by the US Food and Drug Administration per 5-year period, through 2012. Modified from Spellberg 2004 [23].

Table 1. Systemic Antibacterial Drug Approvals Since 1998^a

Antibacterial	Year Approved	Novel Mechanism?
Rifapentine ^b	1998	No
Quinupristin/dalfopristin ^c	1999	No
Moxifloxacin	1999	No
Gatifloxacin ^d	1999	No
Linezolid	2000	Yes
Cefditoren pivoxil	2001	No
Ertapenem	2001	No
Gemifloxacin ^d	2003	No
Daptomycin	2003	Yes
Telithromycin ^d	2004	No
Tigecycline ^e	2005	Yes
Doripenem	2007	No
Telavancin	2009	Yes
Ceftaroline fosamil	2010	No

^a Rifaxamin (Food and Drug Administration [FDA] approved in 2004) and fidaxomicin (FDA approved in 2011) are not systemically absorbed, and so are not included on this list.

^b Antituberculous agent.

^c Infrequently used due to adverse event profile.

^d Withdrawn from market due to adverse event profile.

^e Label warning regarding possible excess mortality.

Table 2. Antibacterial Pipeline (Anti-Gram Positive and Anti-Gram Negative), Big Pharma

Company	Since 1998	Phase 2/3
Abbott Laboratories	0	0
AstraZeneca	0	2
Bayer	0	0
GlaxoSmithKline	0	1
Lilly	0	0
Merck/Schering-Plough	1	1
Novartis	0	0
Ortho McNeil/Johnson & Johnson	1	0
Pfizer/Wyeth	2	0
Roche	0	0
Sanofi	0	0