Antimicrobianos – mecanismo de ação

Prof. Marcio Dias

Help Your Antibiotics Do Their Job

- Take as directed
- Finish the full prescription even if you are feeling better
- Help prevent antibiotic resistance

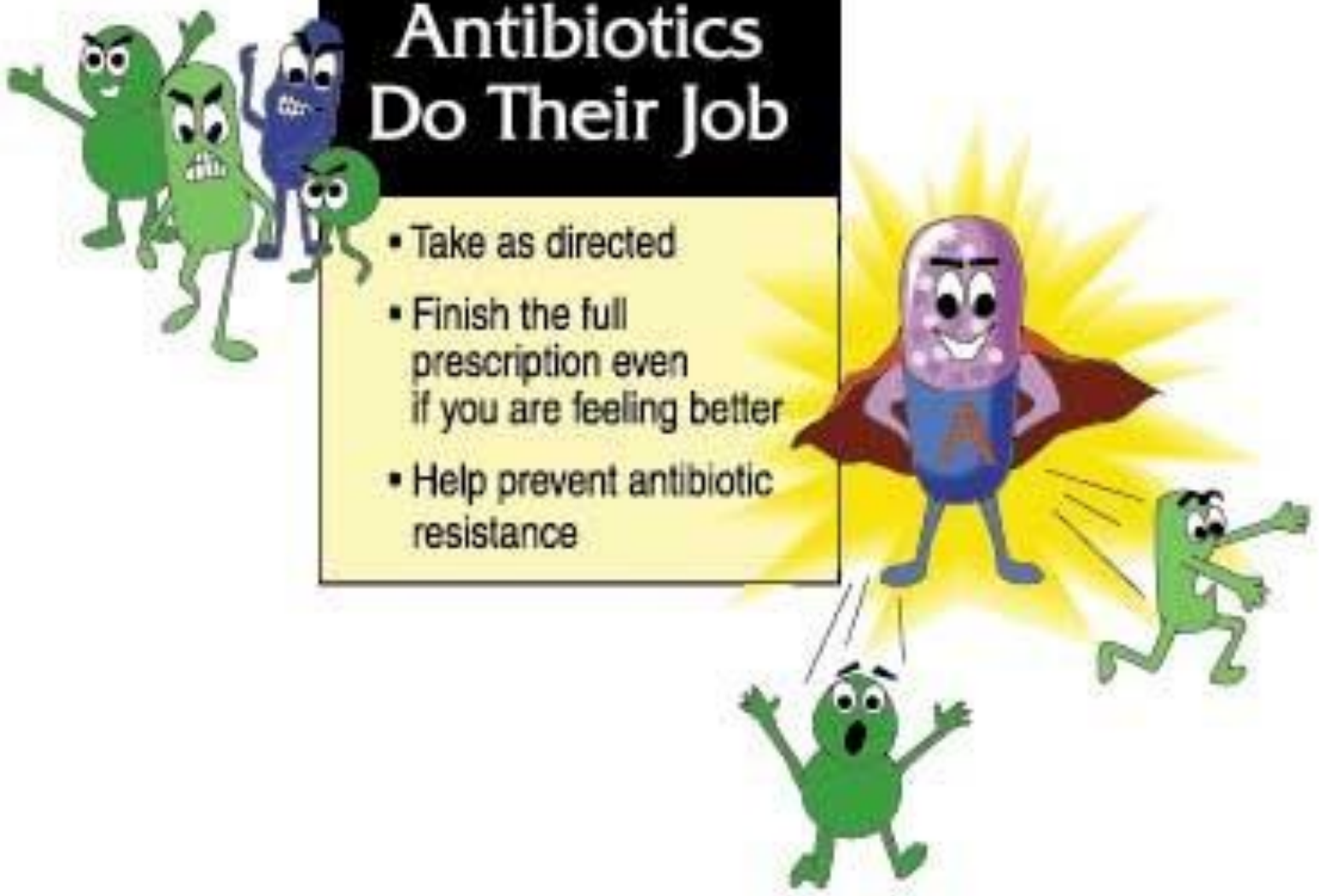


Table 1.1 Evolution of resistance to antibiotics

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 (μg/mL) capaz de inibir o crescimento de microorganismos;

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

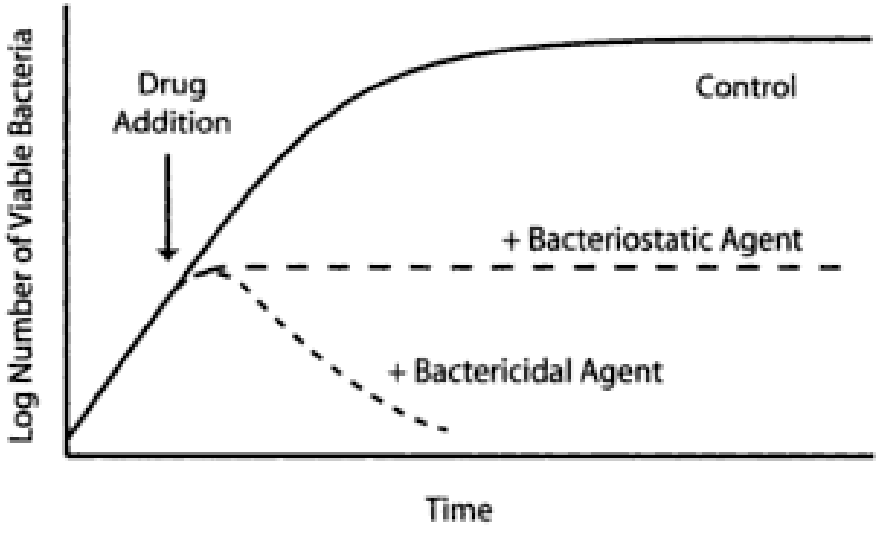


Figure 1.1 Effects of bacteriostatic versus bactericidal antibiotics on a logarithmically growing bacterial culture. (From Scholar and Pratt [2000], with permission.)

Fontes de agentes antimicrobianos

- Microorganismos

Streptomyces

Bacillus

-Fungos

Aspergillum

-Plantas

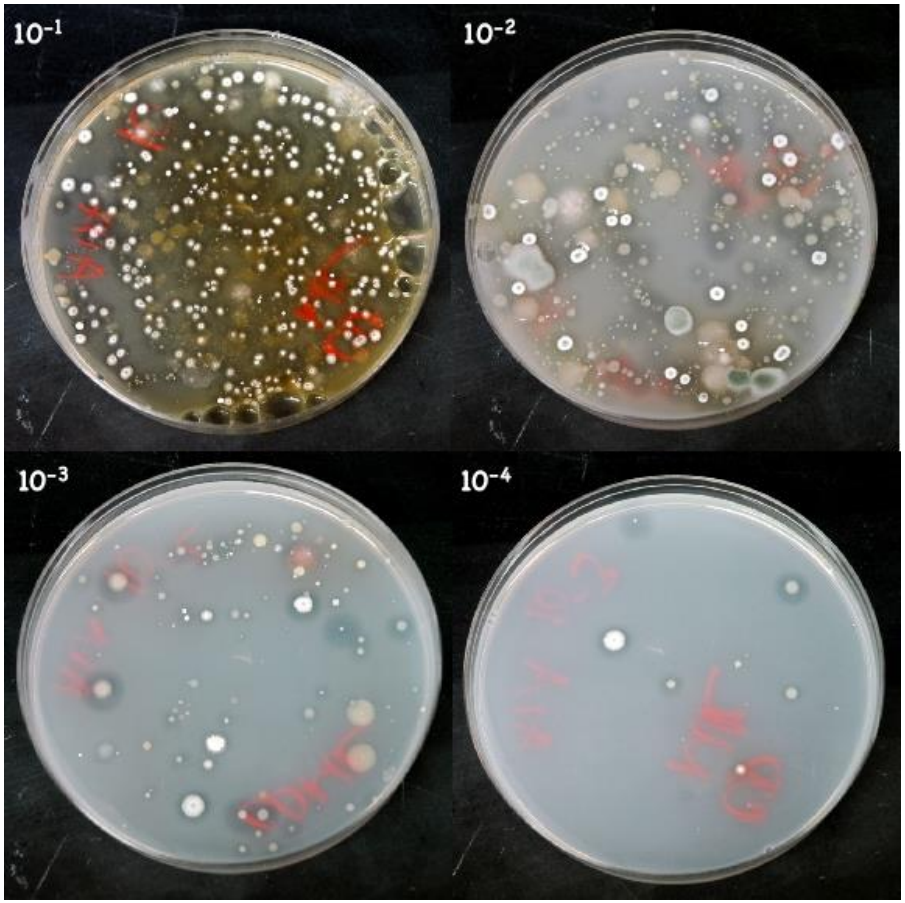
Artemisia

- Moléculas sintéticas

Sulfas

- Manipulação molecular de antibióticos já descobertos

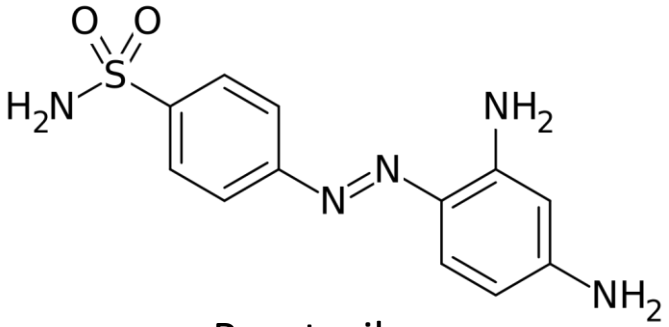
Como descobrir um novo antimicrobiano e por que?





Gerhard Domagk

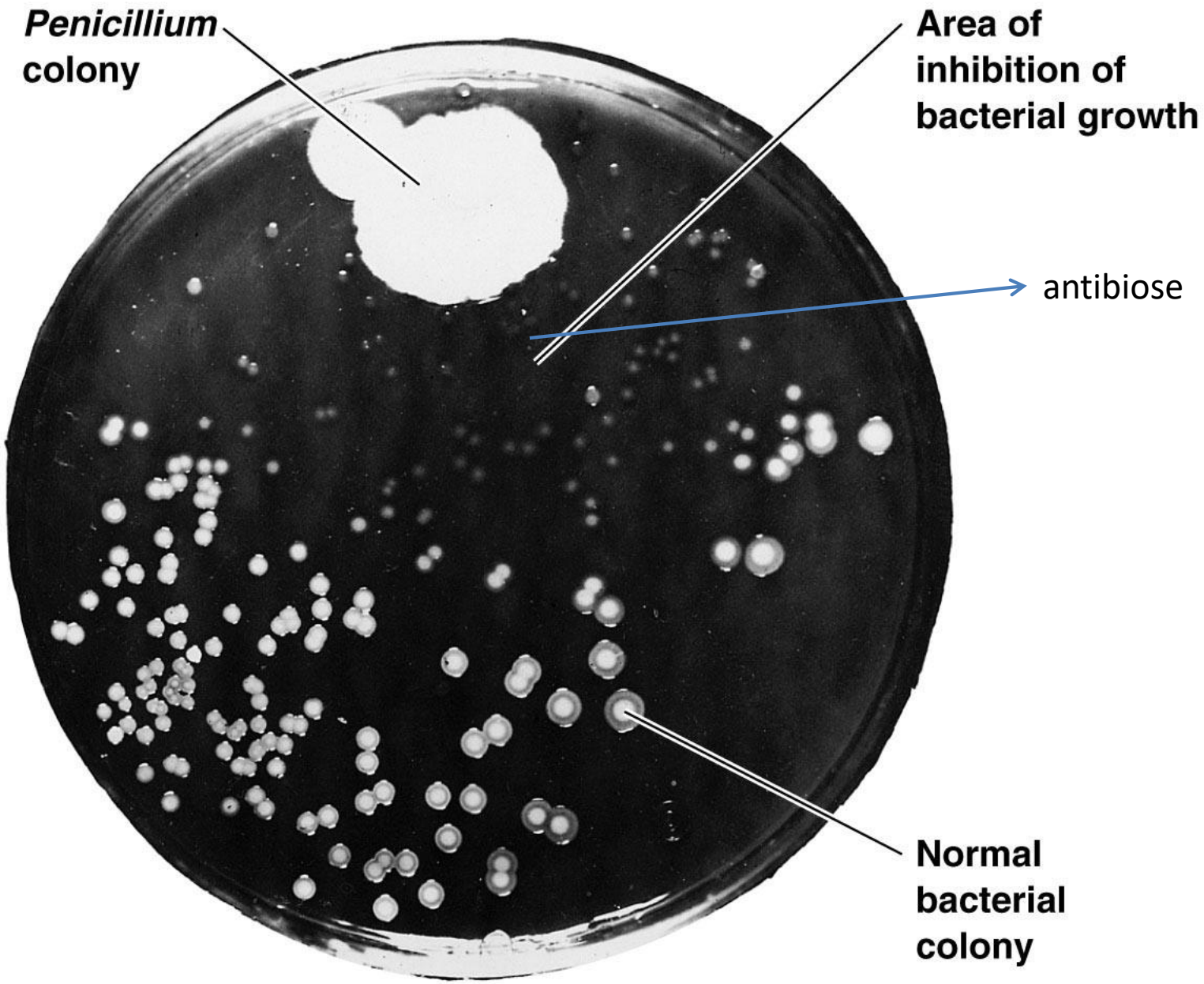
- Descobriu um corante vermelho, Prontosil que era efetivo no tratamento de infecções estreptocócicas em animais
- Não era efetivas em testes em tubo
- Enzimas em mamíferos quebravam o prontosil em sulfanilamida – que era ativo
- Sulfas



Prontosil

Alexander Fleming

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



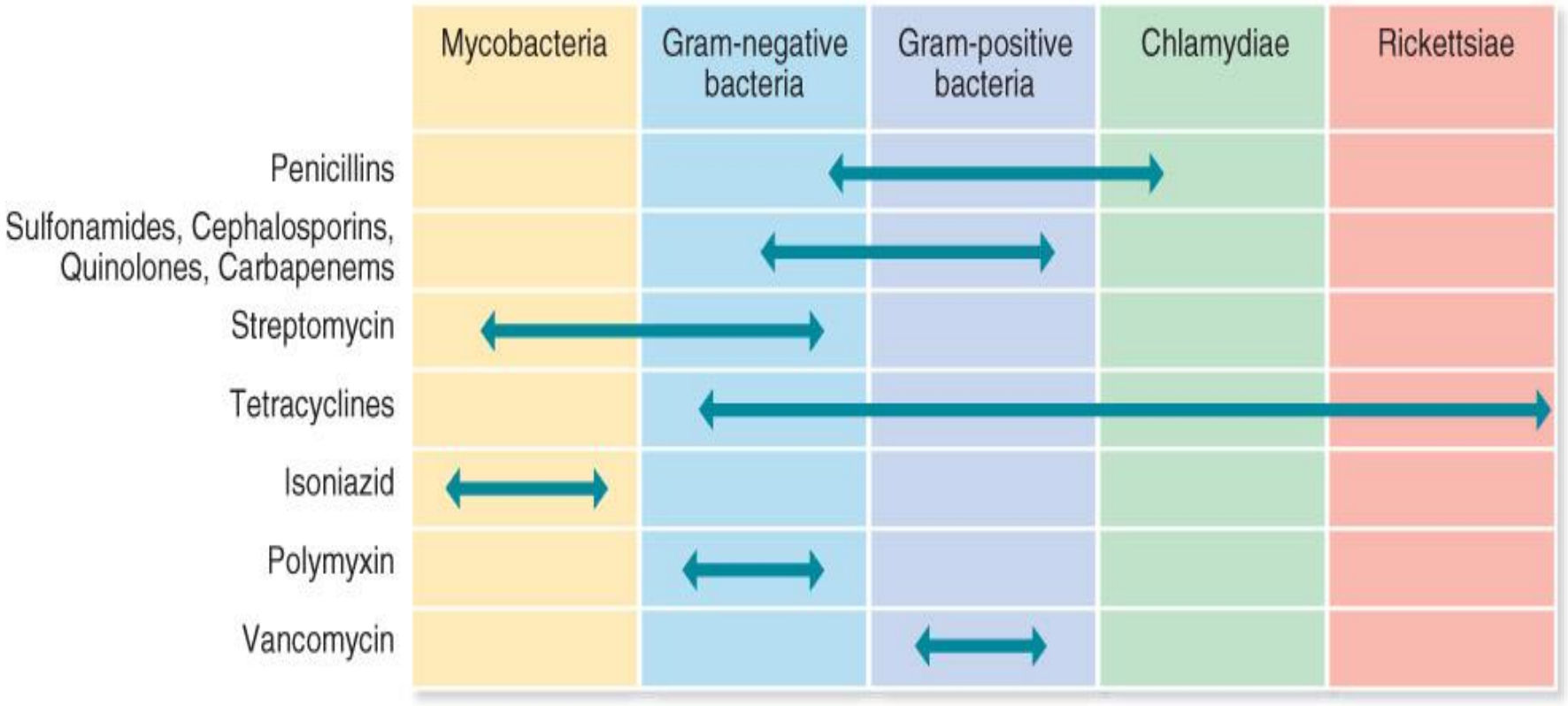
Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Figure 20.1

Espectro de atividade

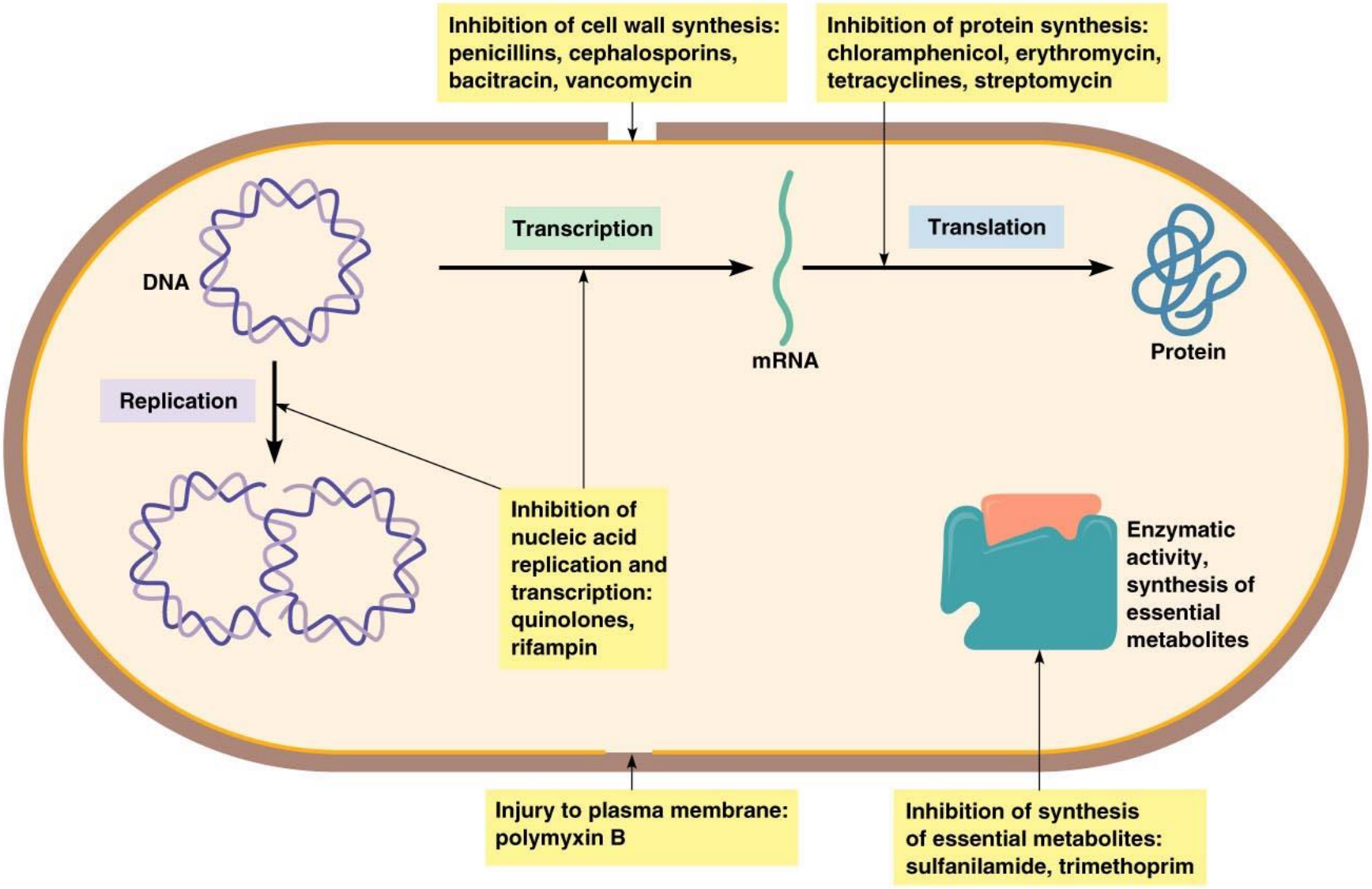
- Antibióticos podem variar com respeito a faixa de microorganismos que eles matam ou inibem:
- Alguns matam somente uma faixa limitada: espectro restrito de atividade
- Outros matam uma larga faixa de microrganismos: amplo espectro de atividade

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

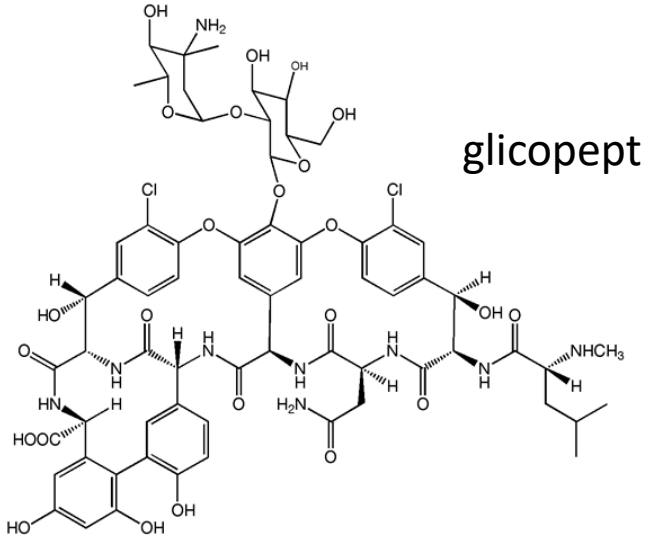
1. Inibição da síntese da parede celular
2. Inibição da síntese proteica
3. Inibição da síntese de ácidos nucleicos
4. Destruição da membrana plasmática
5. Inibição da síntese de metabólitos essenciais



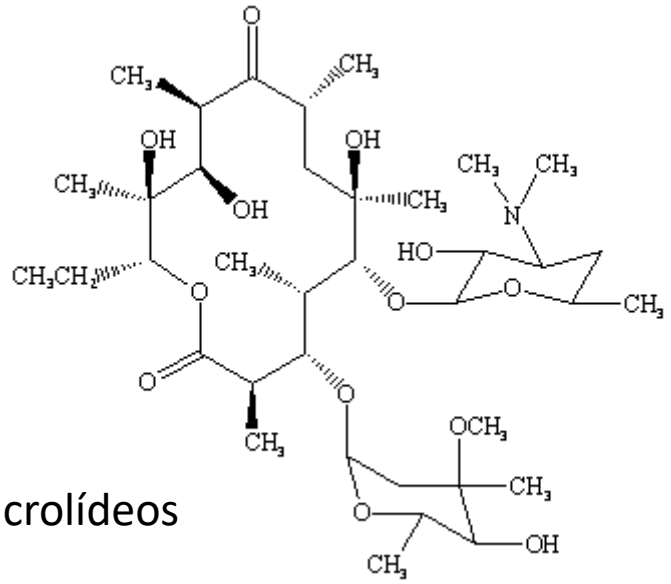
Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Figure 20.2

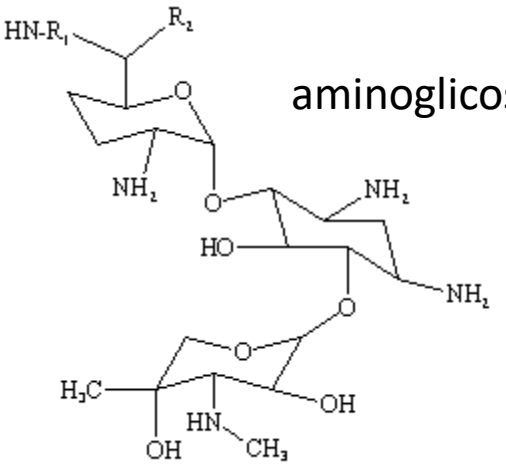
Classificação de alguns antibióticos com relação a estrutura química



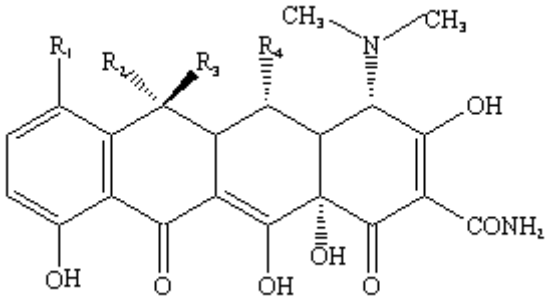
glicopeptídicos



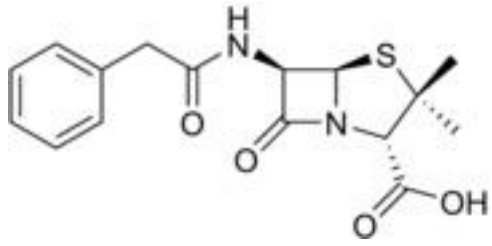
macrolídeos



aminoglicosídeos

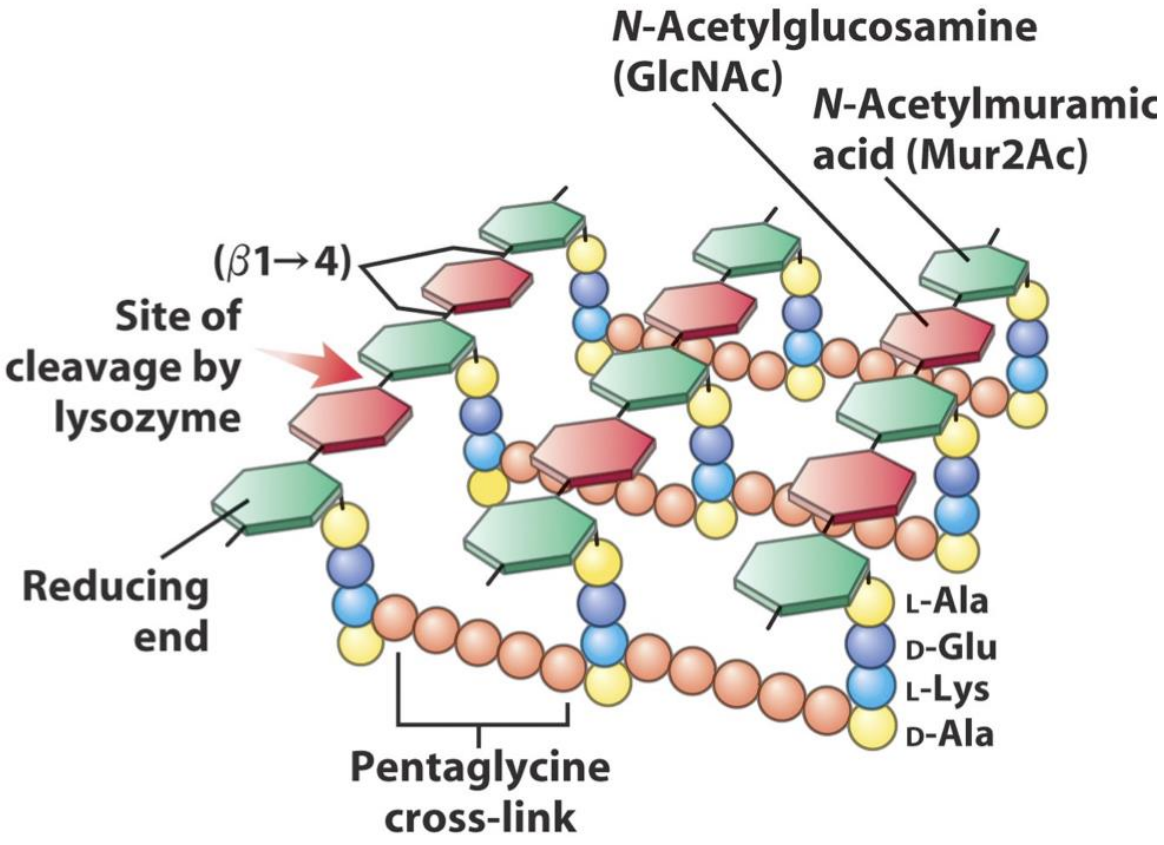


tetraciclinas



Beta-lactâmicos

1. Antibióticos que inibem a síntese da parede bacteriana



Antibióticos β-Lactâmicos

História

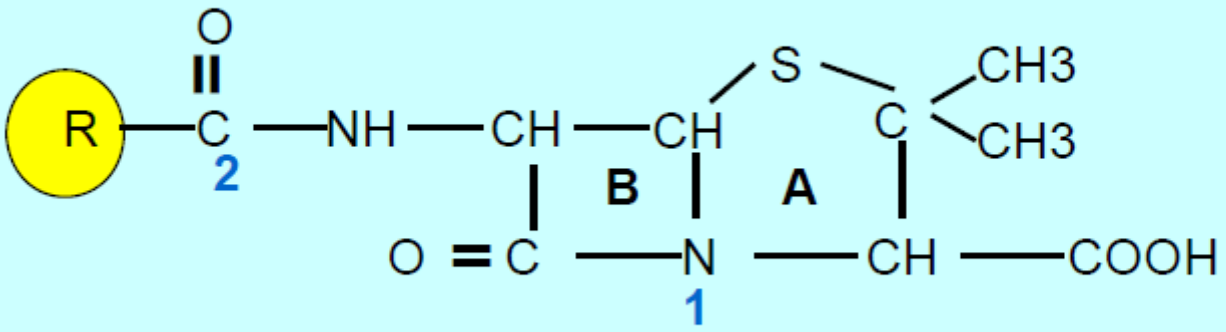
Sua descoberta ocorreu em 1928 por Alexander Fleming

Um dos antibióticos mais utilizados

Efeito não experado: 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 β-lactamase!!!

Como resolver esse problema:

- desenvolvimento de agentes mais estáveis a hidrólise
- desenvolvimento de inibidores de β-lactamase



R decides:

Penicillin subtype

Antibacterial activity

resistance to β-lactamase

stability for stomach acids

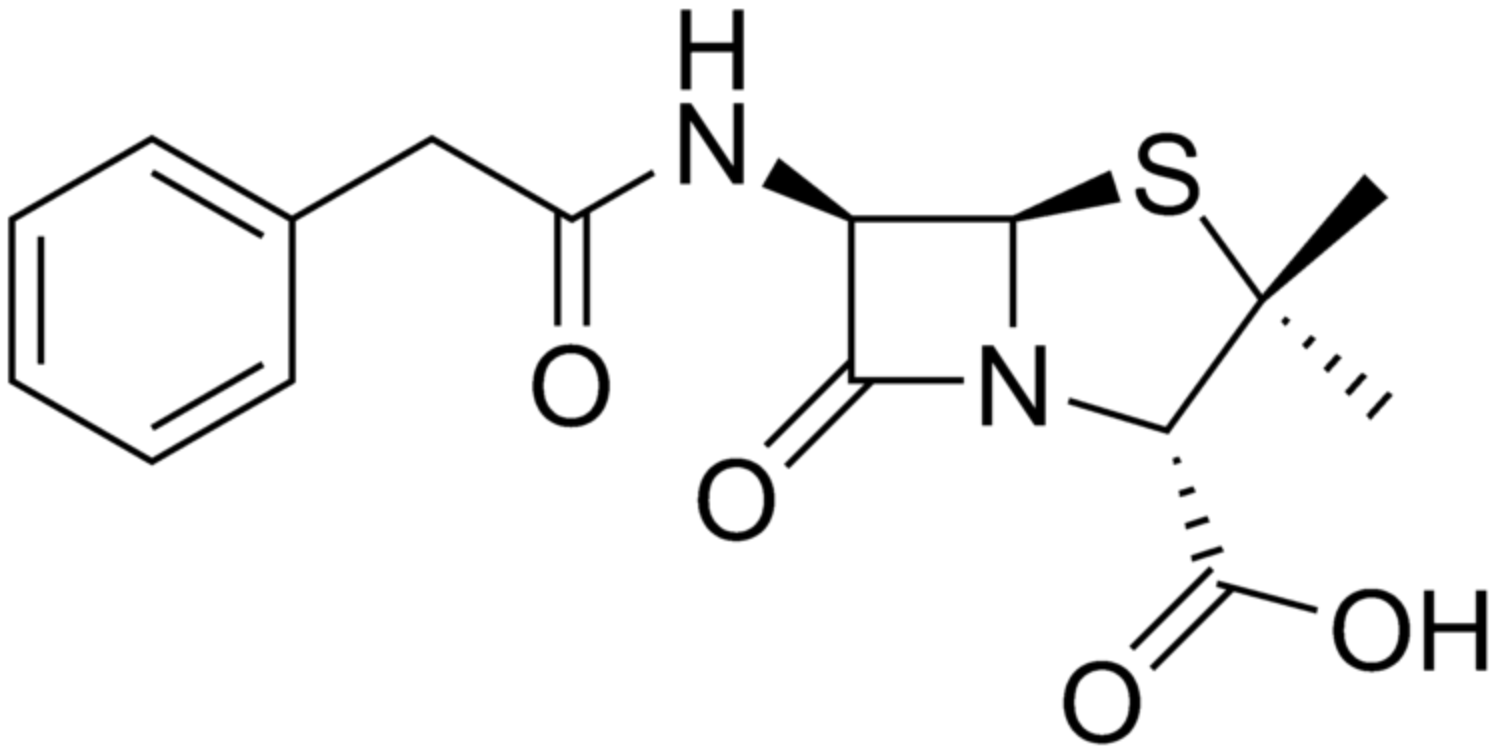
A Thiazolidine ring

B β-lactum ring

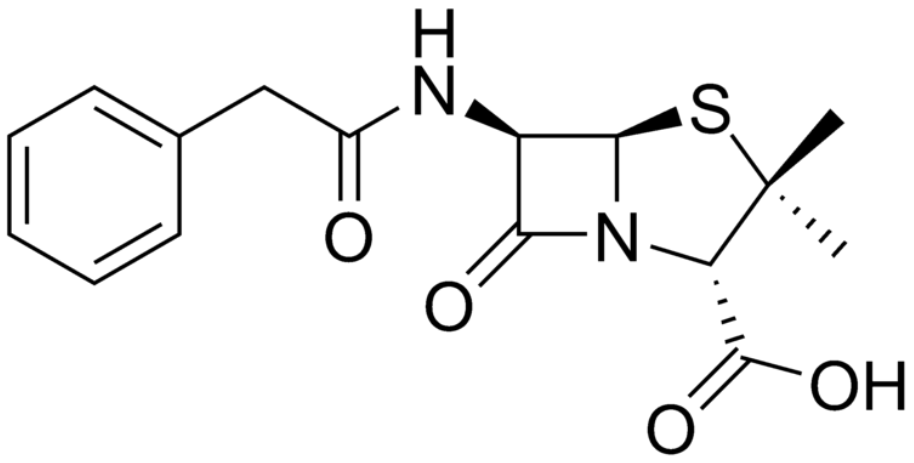
1 penicillnase

2 amidase

Penicilina natural - Penicilina G



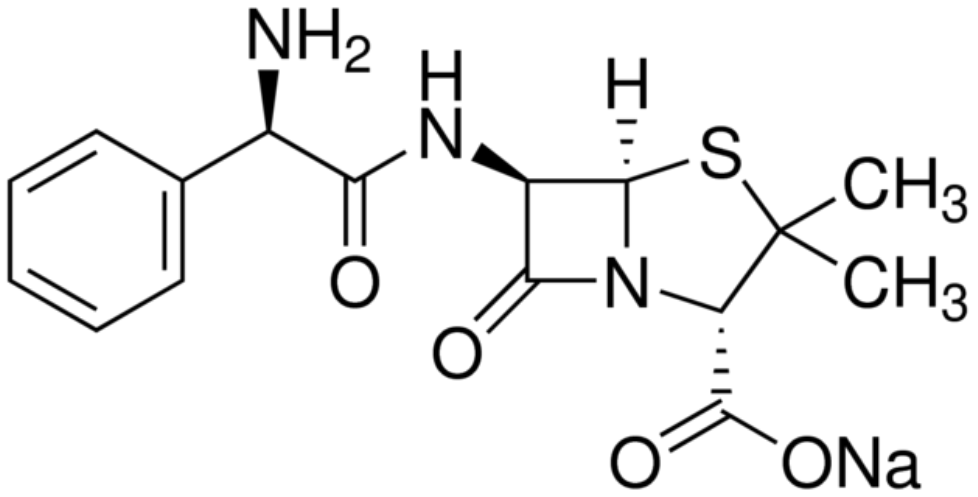
Utilizada para tratamento de infecções estreptococas, estafilococas e espiroquetas



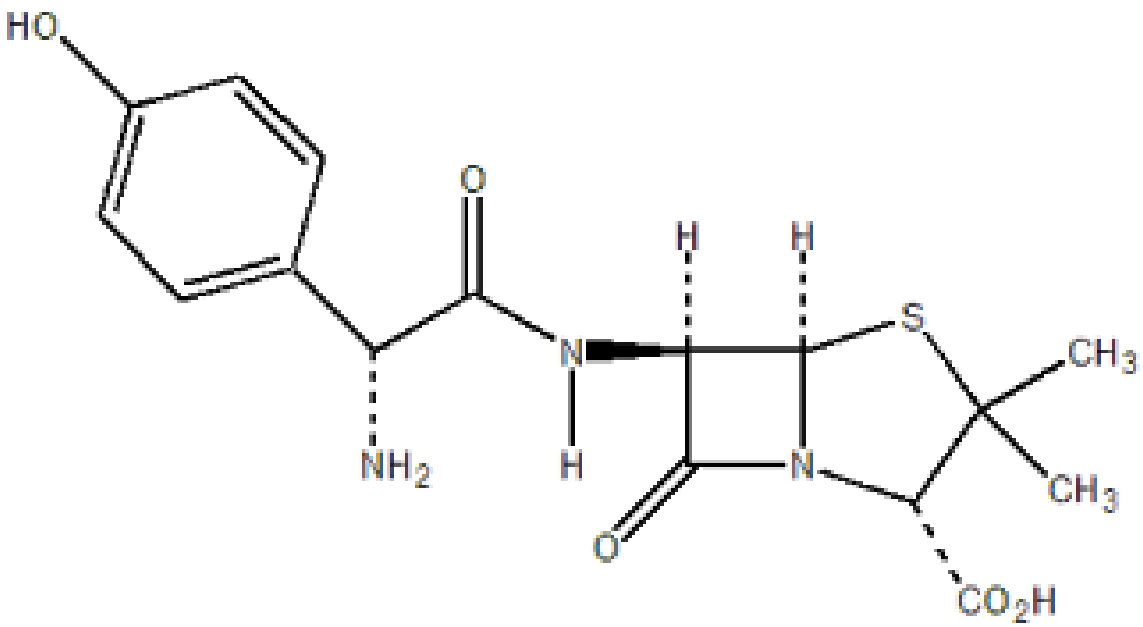
Penicilina G

Penicilina semi-sintética

Ampicilina

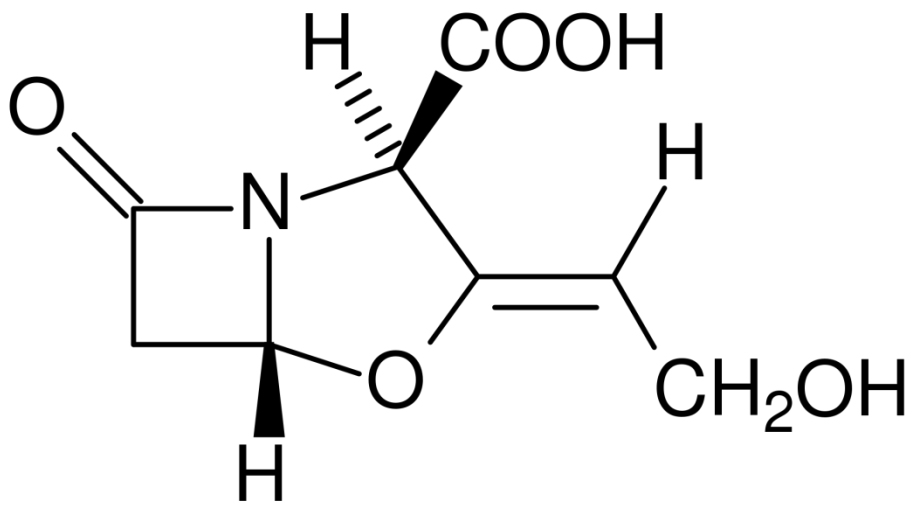


Aminopenicilinas – amplo espectro



amoxicilina

Inibidores de Beta-lactamases



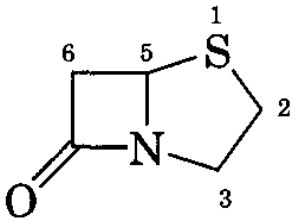
clavulanato



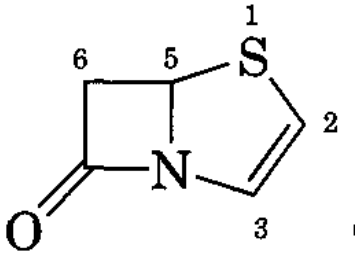
Geralmente os compostos que eram descobertos e desenvolvidos eram descritos pelos seus nomes triviais:

-Penicilina
-cefalosporinas
-ácido clavulânico

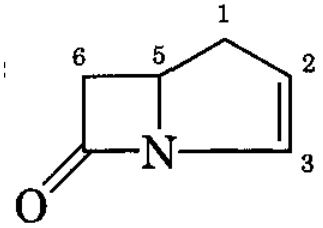
Hoje esses compostos são classificados de acordo com suas estruturas químicas :



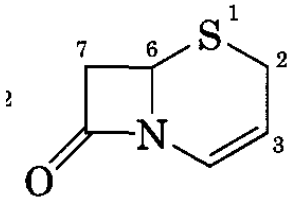
Penamos – tem um anel β-lactâmico fusionado com um anel tiazolidina



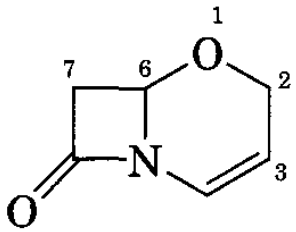
Penemos – semelhante ao penamos, mas apresenta uma dupla ligação entre o C2 e C3

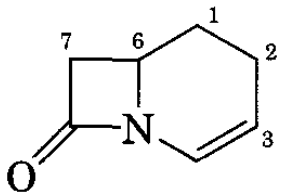


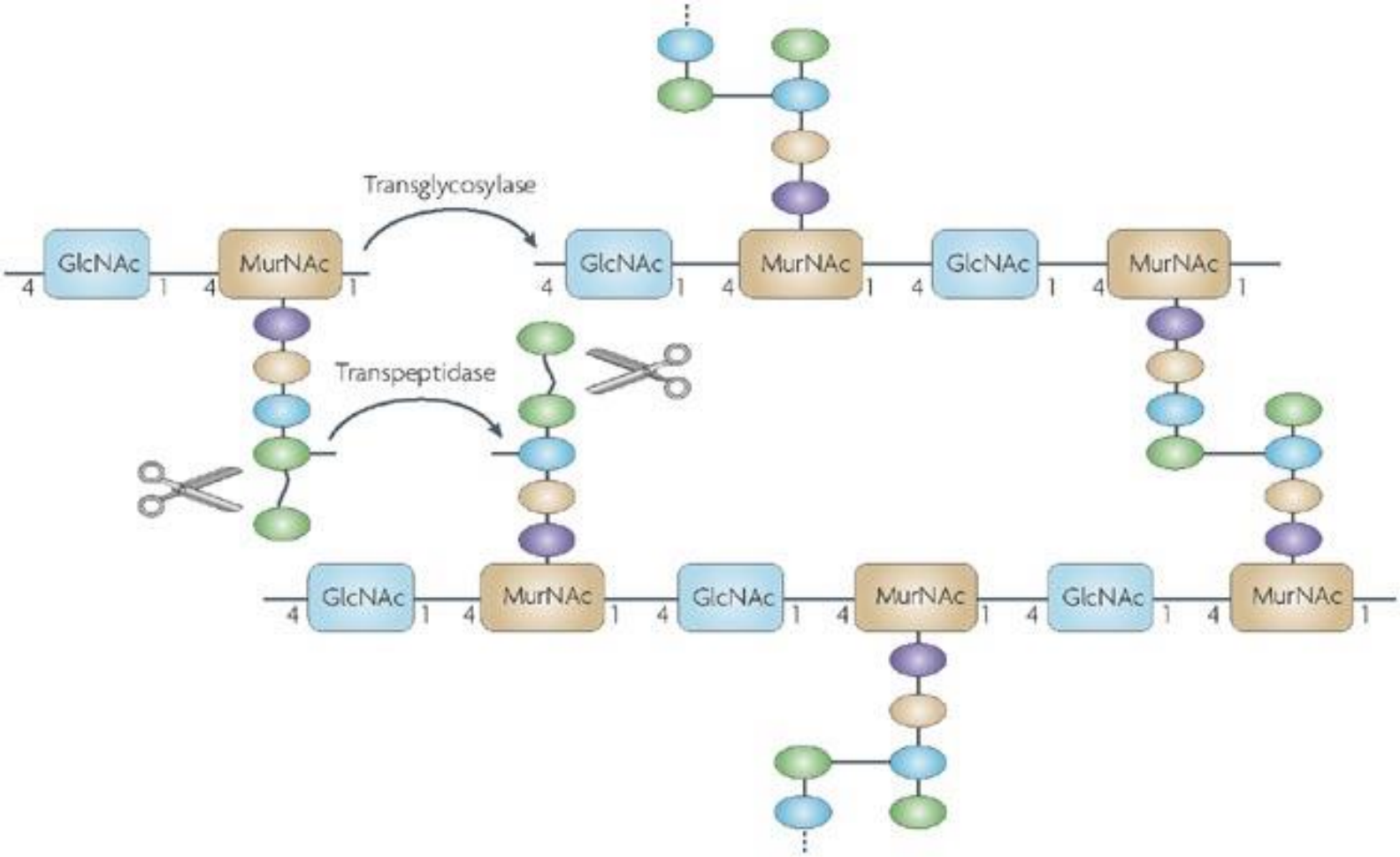
Carbapenamos e carbapenemos. O enxofre é substituído por um átomo de carbono



Cefemos, oxacefemos e and carbacefemos . Anel β-lactâmico fusionado com um anel de 6 átomos insaturados



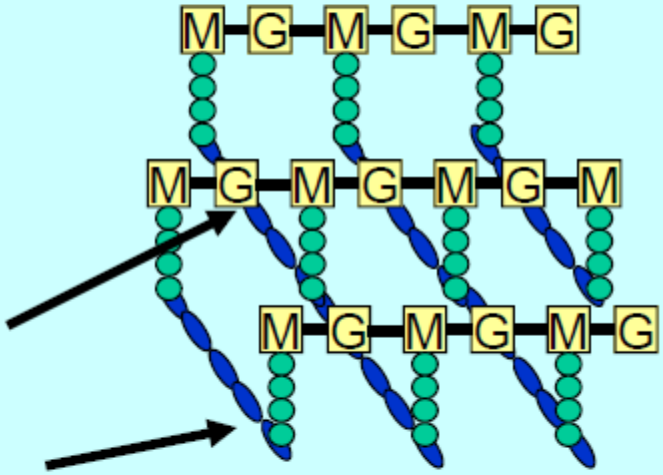




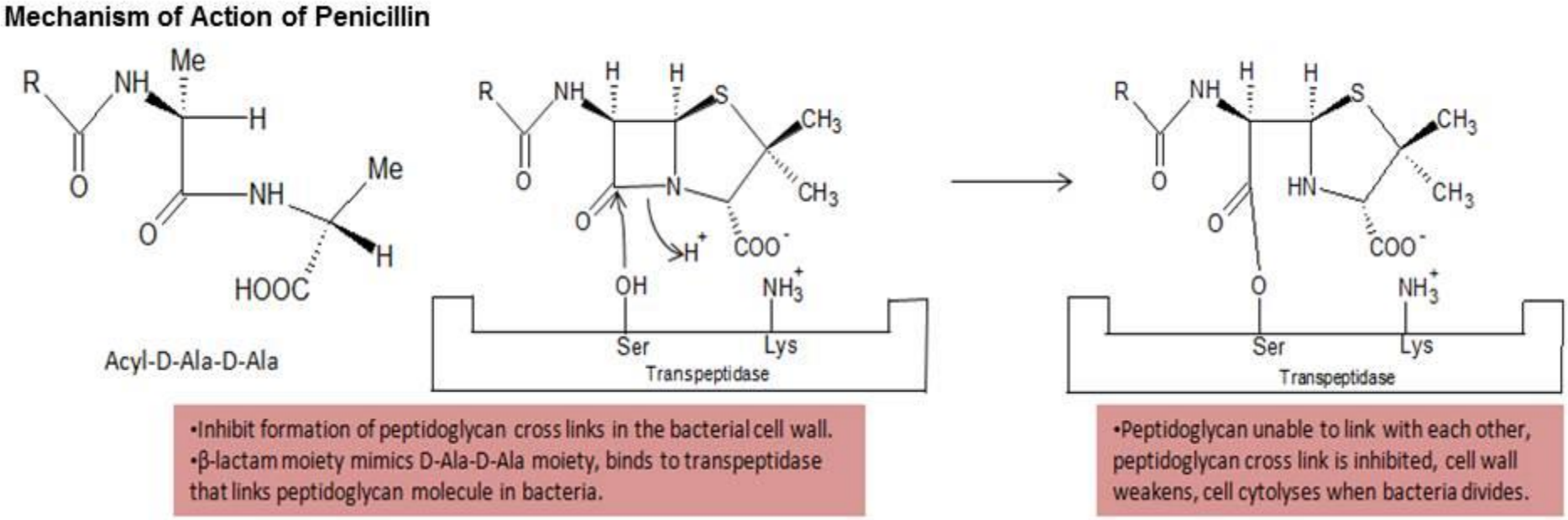
Nature Reviews | Microbiology

Mecanismo de inibição

Inibição da formação das ligações cruzadas do peptídeoglicano (transpeptidase)



Mecanismo de ação dos β-lactâmicos – inibição das transpeptidases

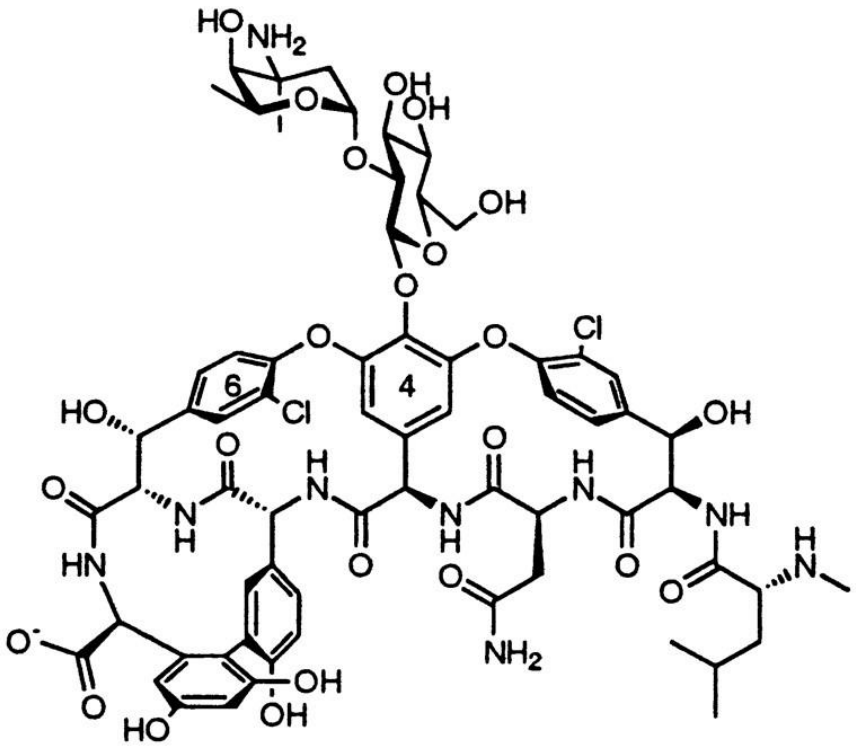


-Inibição da síntese do peptideoglicano

β-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



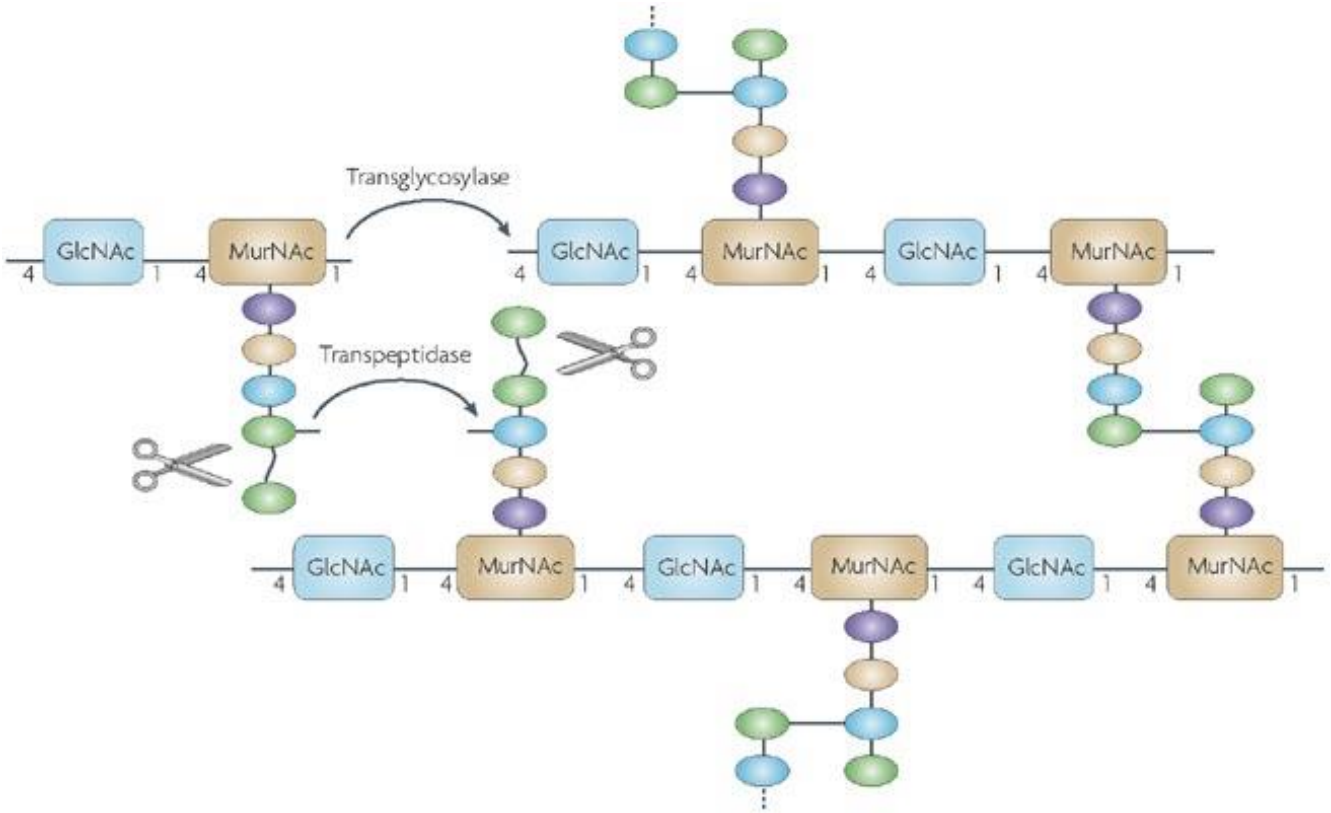
Vancomycin (1)

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

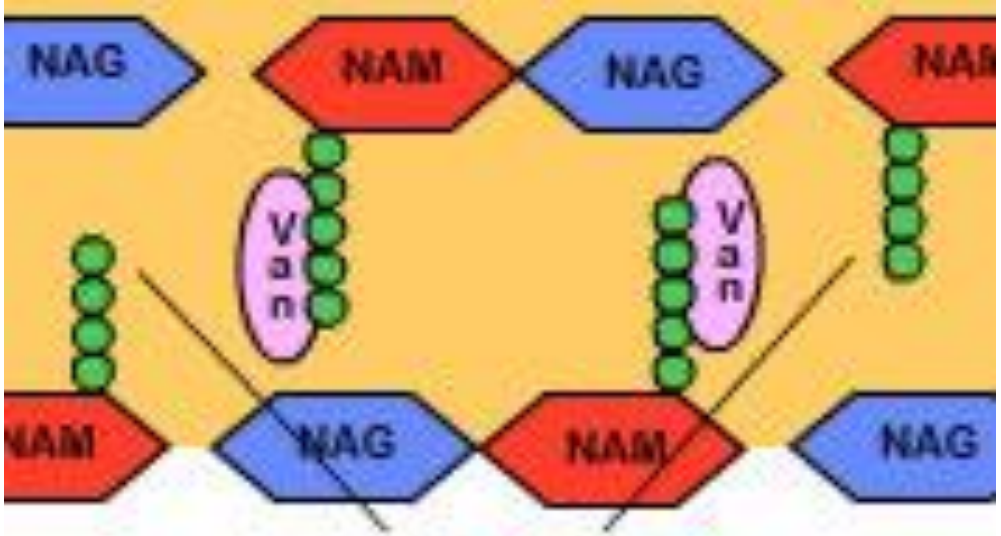
Mecanismo de ação

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

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

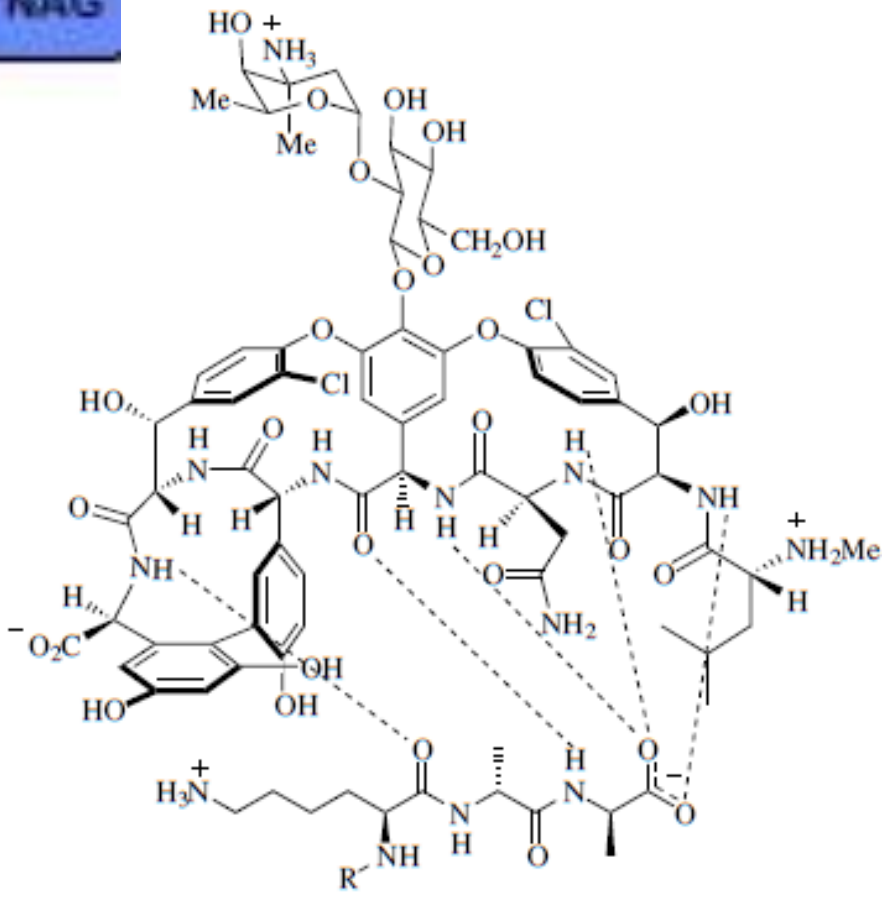


Nature Reviews | Microbiology

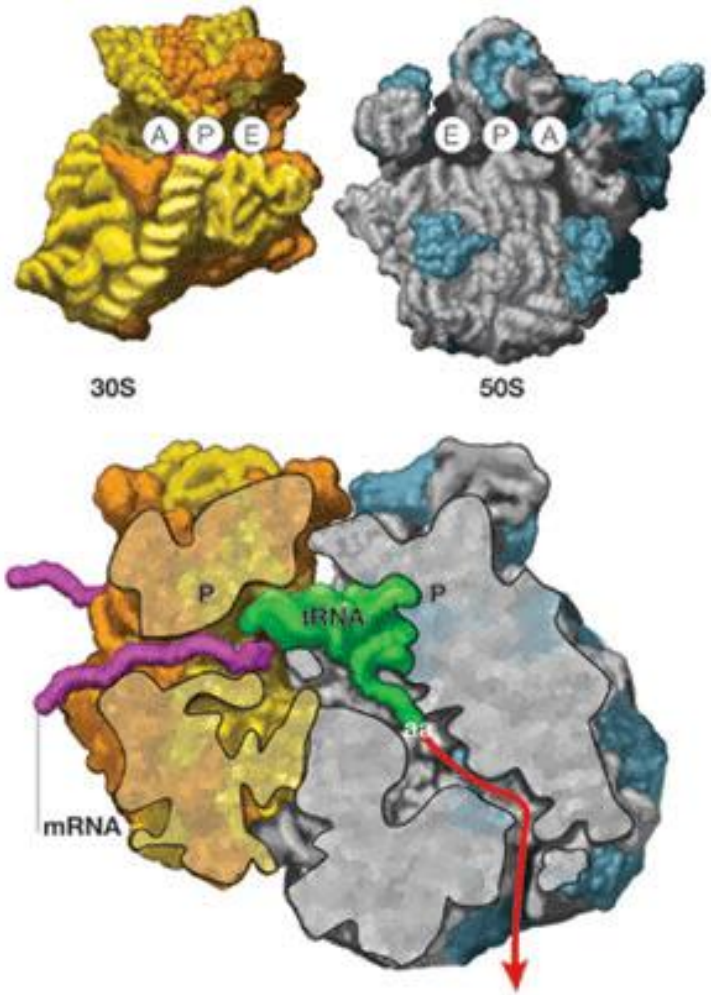


no peptide

cross-bridge



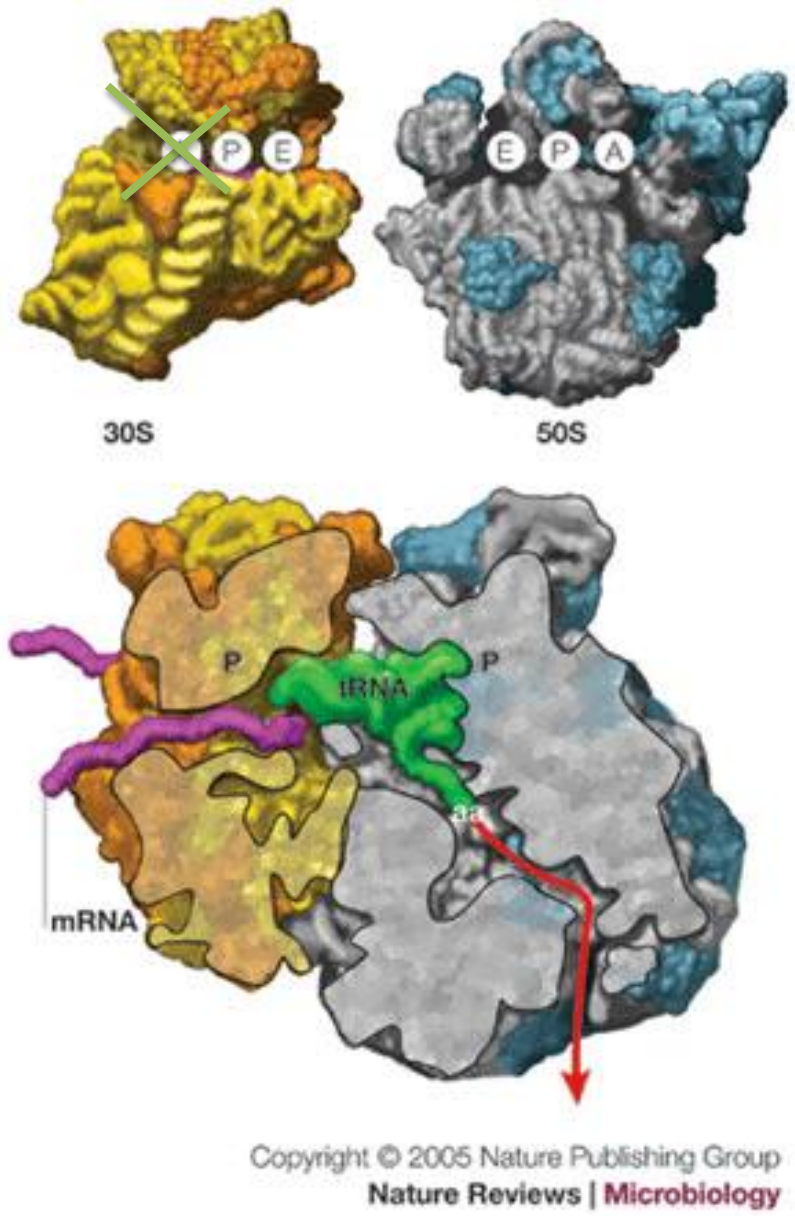
2.Antibióticos que inibem a síntese proteica



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

Tetraciclinas

Alvo: Ribossomo bacteriano



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

Características químicas :

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

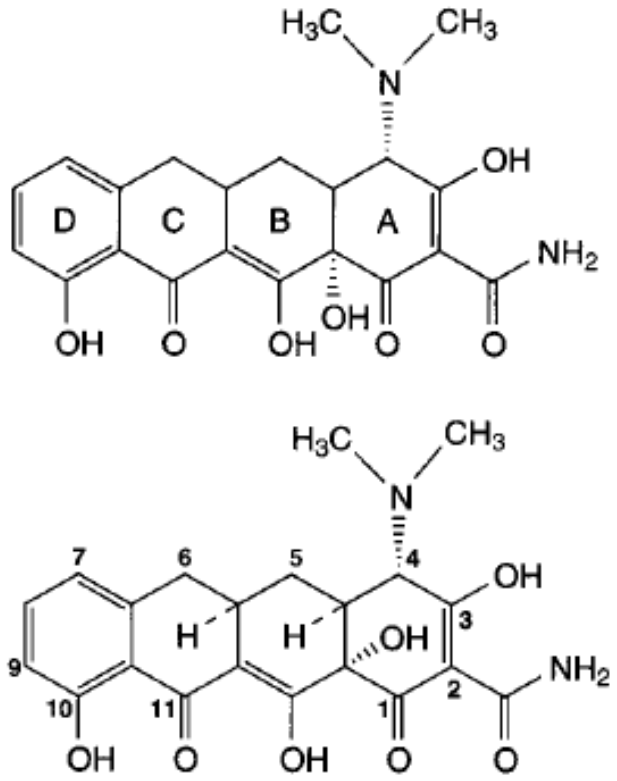


Figure 15.2. Tetracycline pharmacophore and numbering.

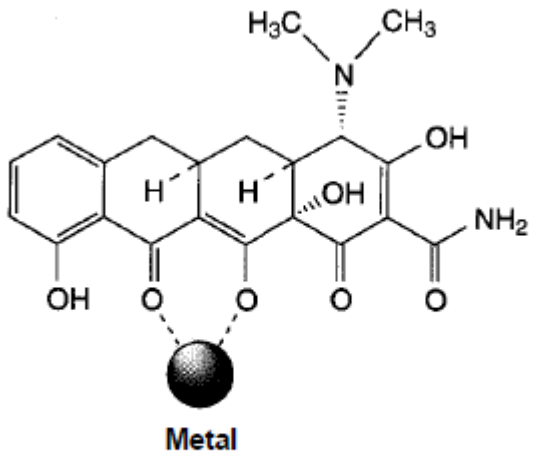
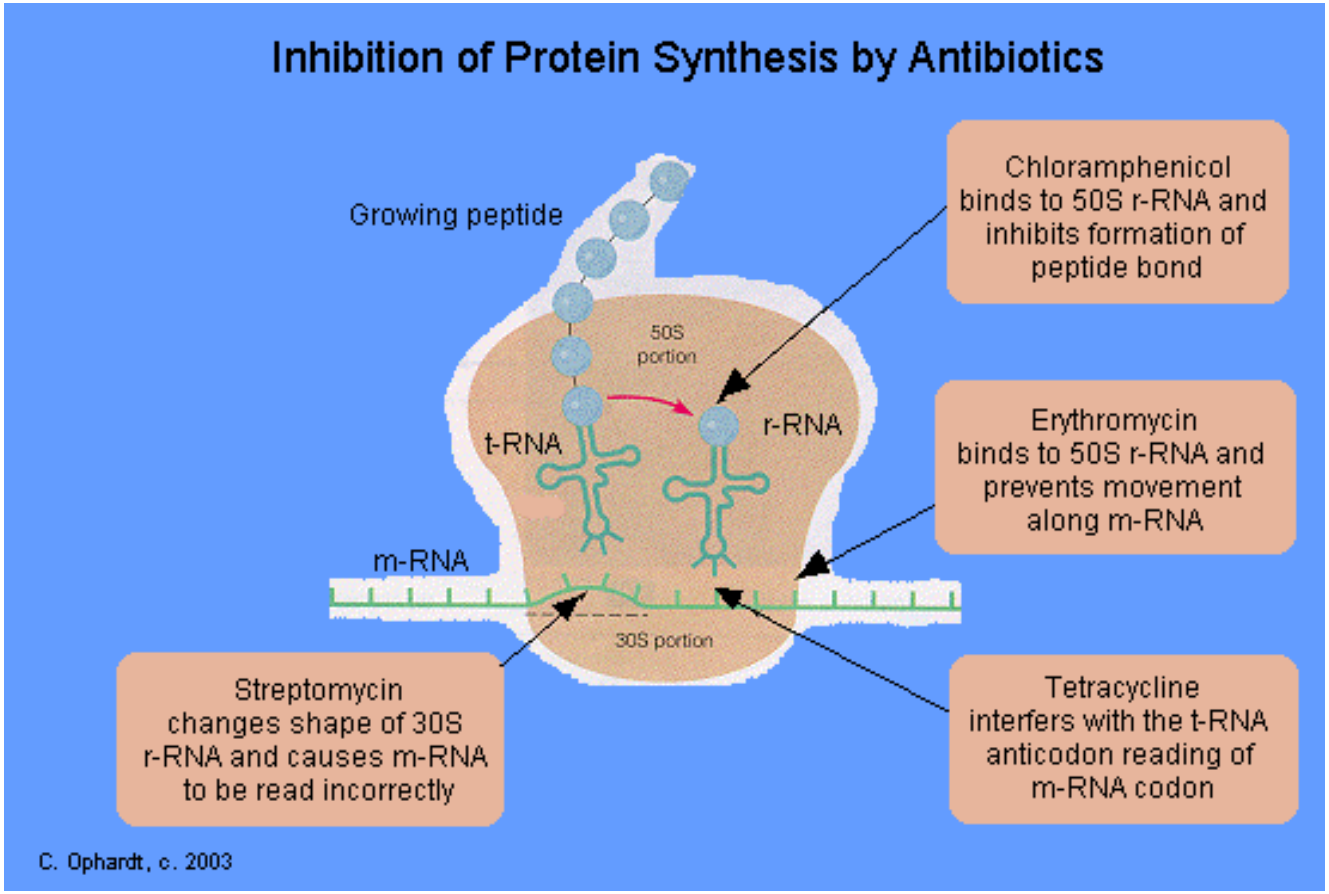


Figure 15.3. Binding of metals by tetracycline antibiotics.

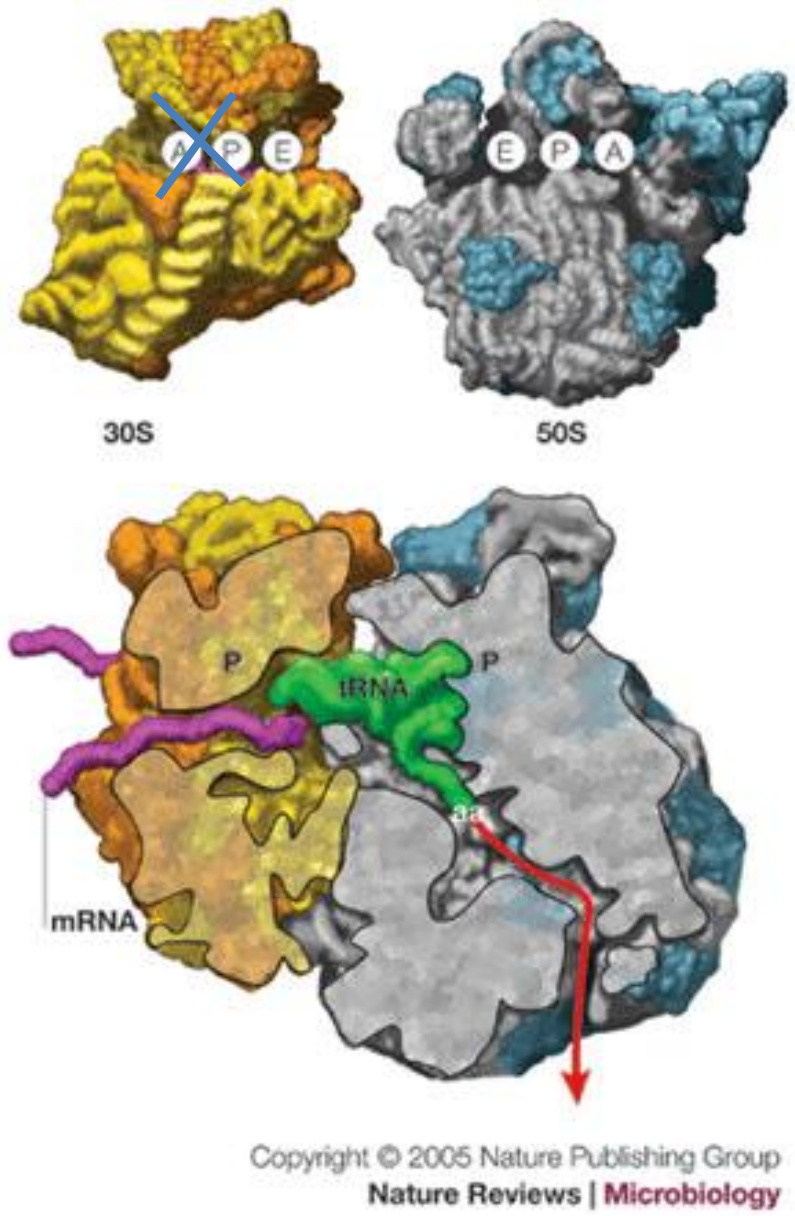


As tetraciclinas previnem a ocupância do sítio A pelo aminoacil-tRNA

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



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

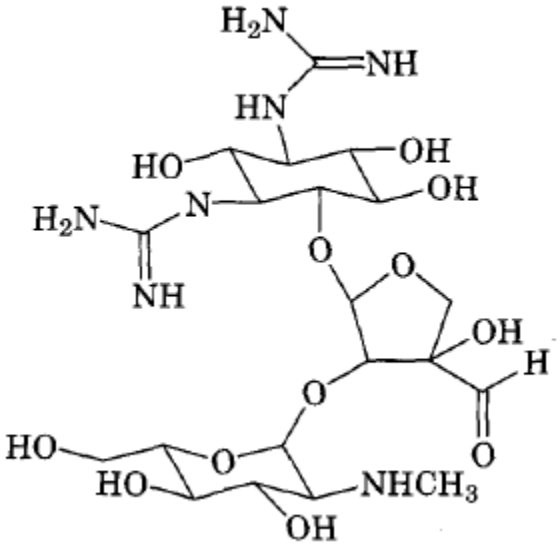
Aminoglicosídeos

Síntese proteica

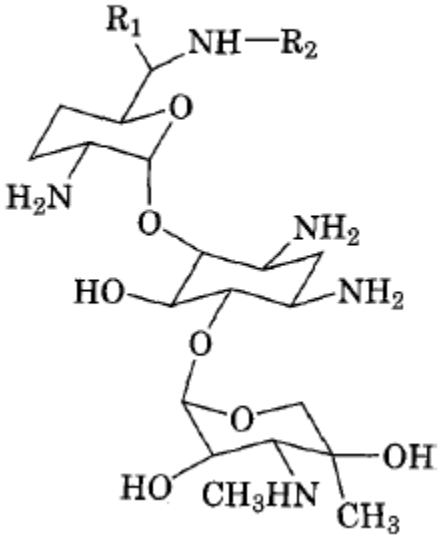
Os aminoglicosídeos são agentes de amplo espectro para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram negativas e Gram positivas

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

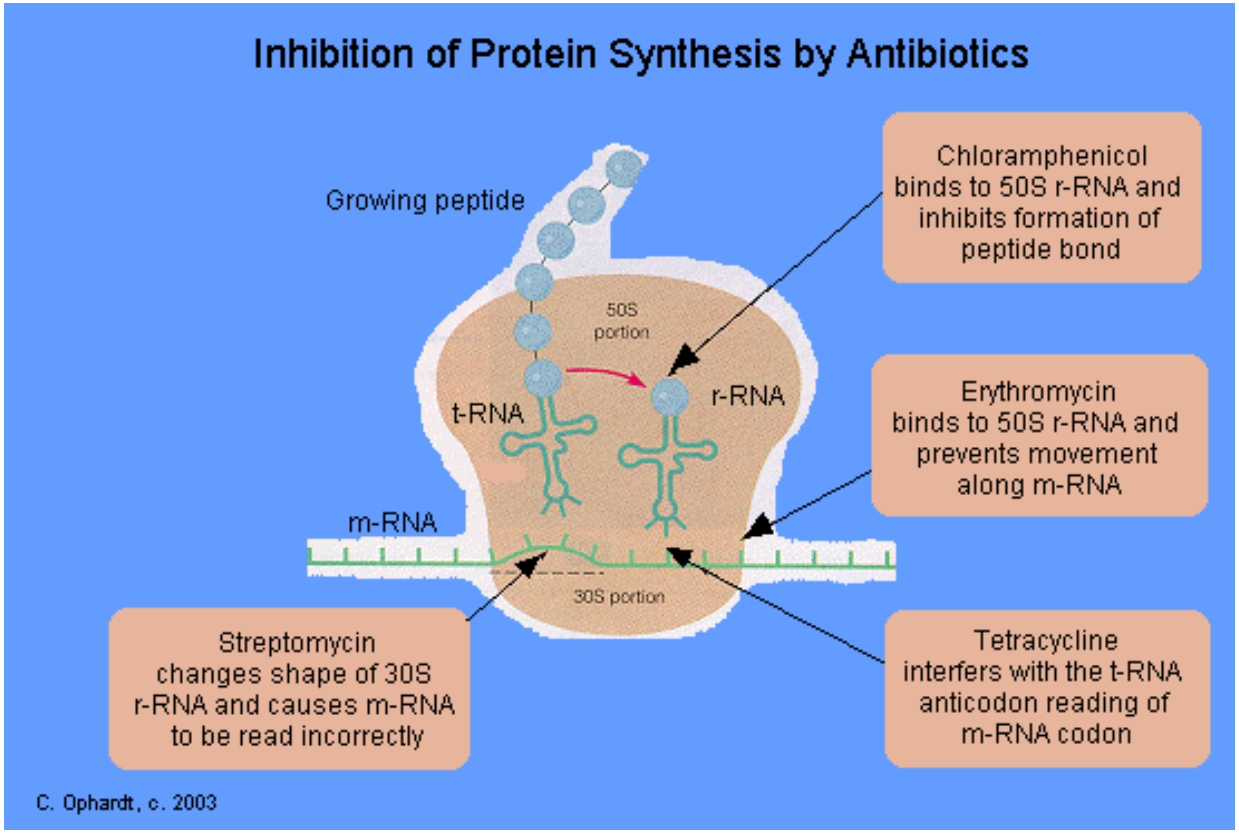


Estreptomicina



Gentamicina

Modo de ação



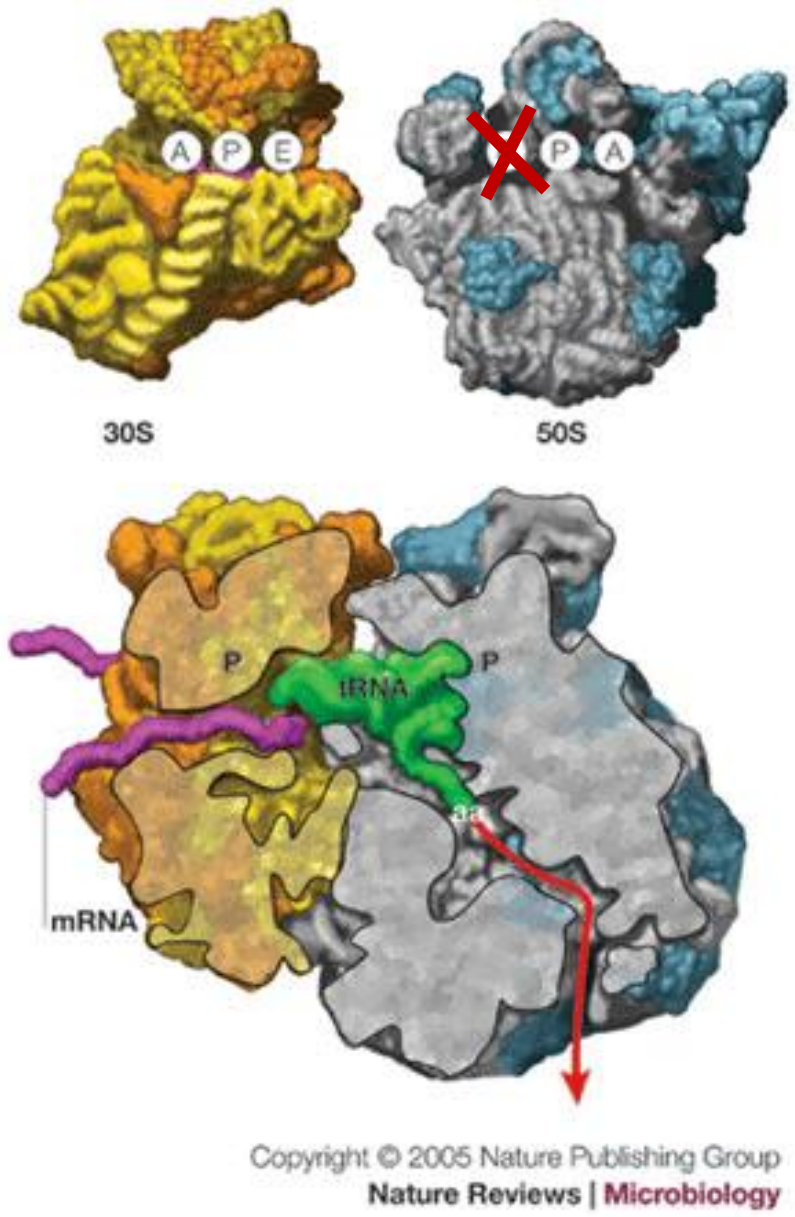
Os aminoglicosídeos causam erro de leitura do código genético levando a formação de proteínas erradas

Eles interagem com o rRNA 16S

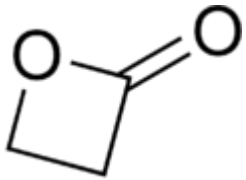
Ocorre uma mudança conformacional no rRNA ou o bloqueio da translocação do tRNA do sitio A para o Sitio P depois da transferência do peptidil mantendo o ribossomo em uma conformação inativa

Macrolídeos

Síntese proteica

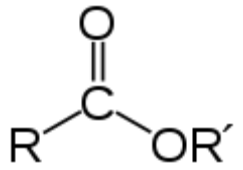


Macrolídeos



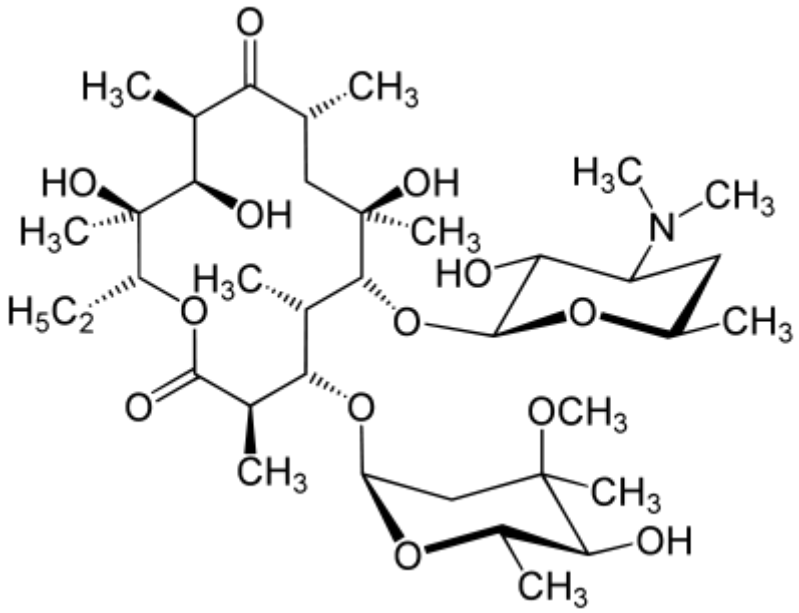
Macrolídeos = largas lactonas macrocíclicas

Os macrolídeos geralmente são lipofílicos



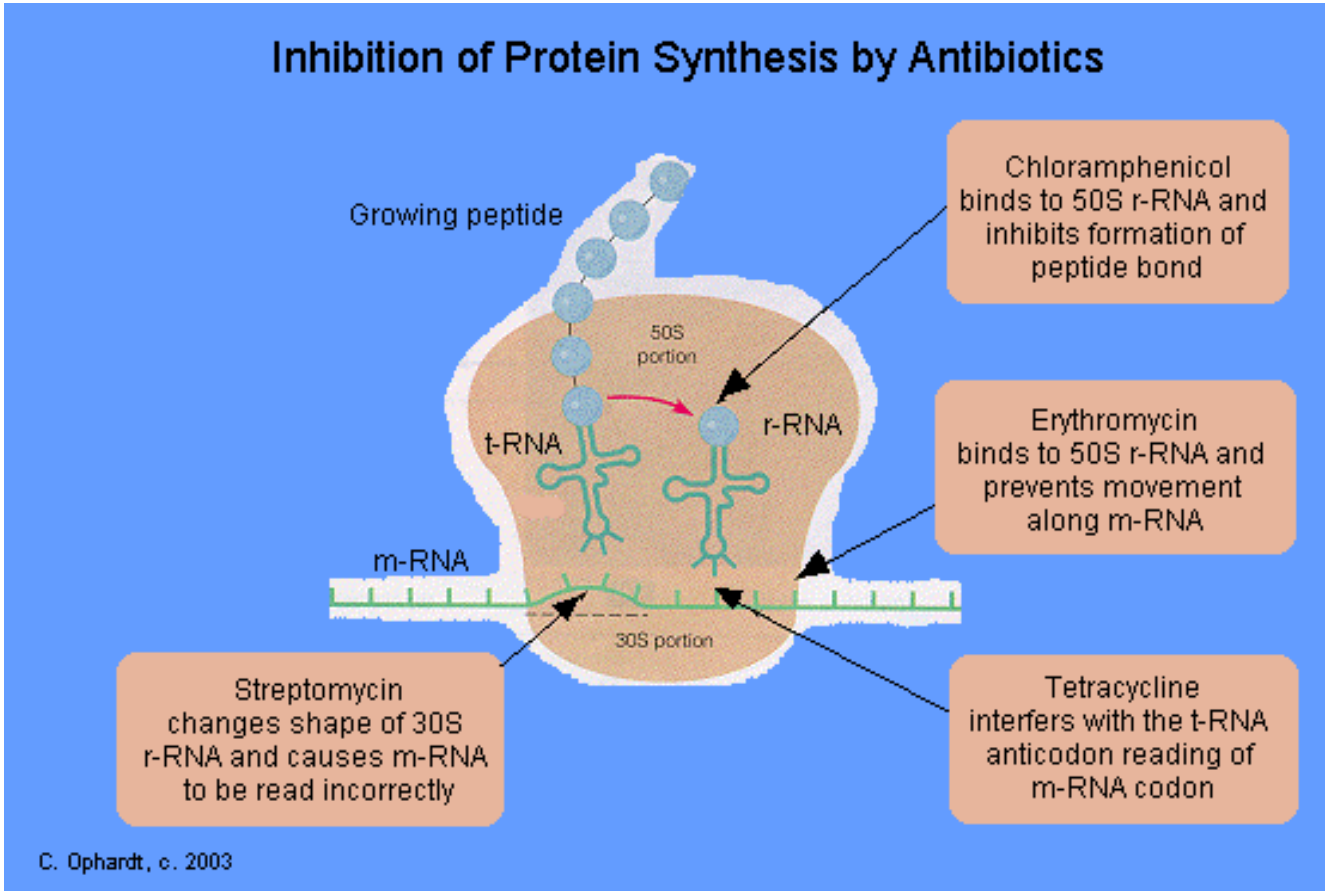
Os anéis lactônicos são chamados de aglicones e este é funcionalizado por resíduos de carboidratos

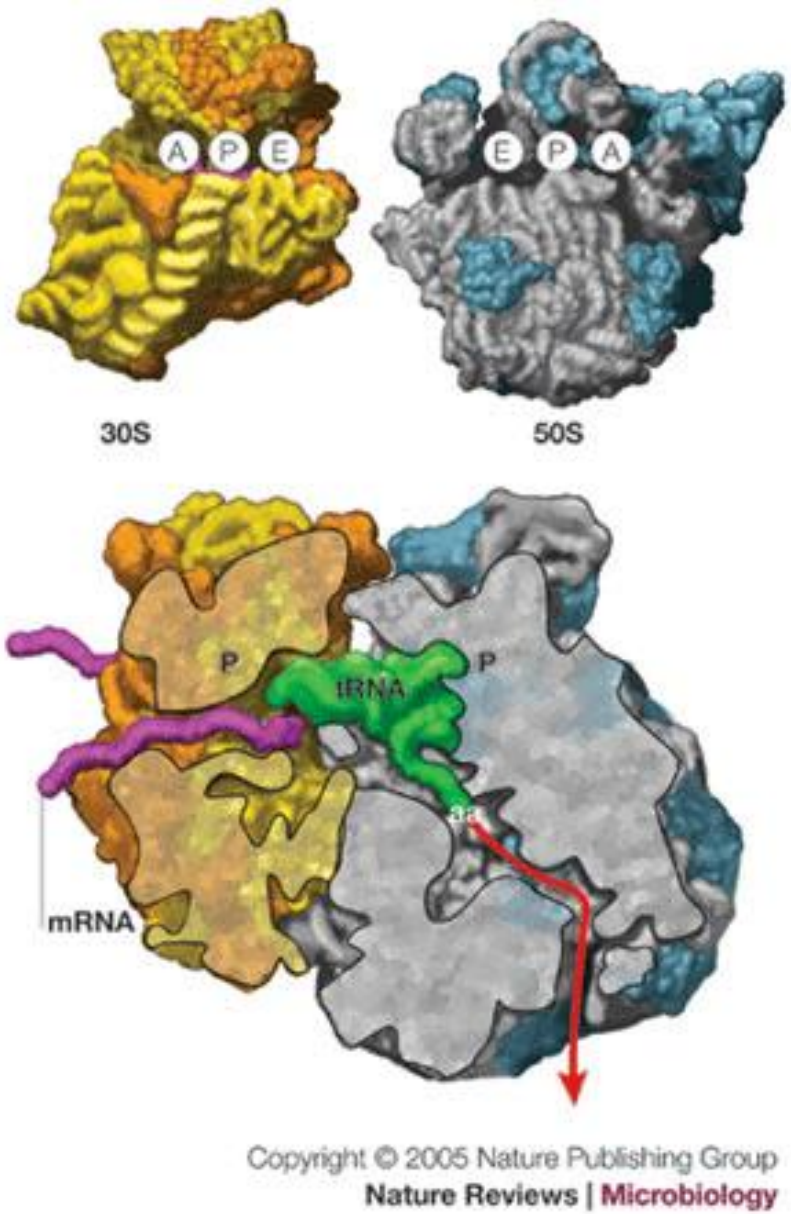
Os macrolídeos de importância clínica têm aglicones de 12-16 átomos com um ou mais açúcares ou aminoaçúcares ligados



Modo de ação

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

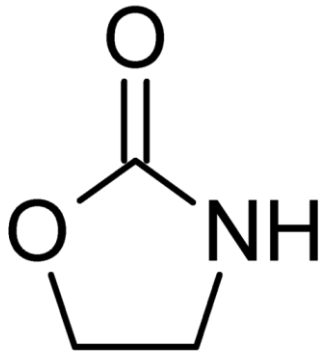




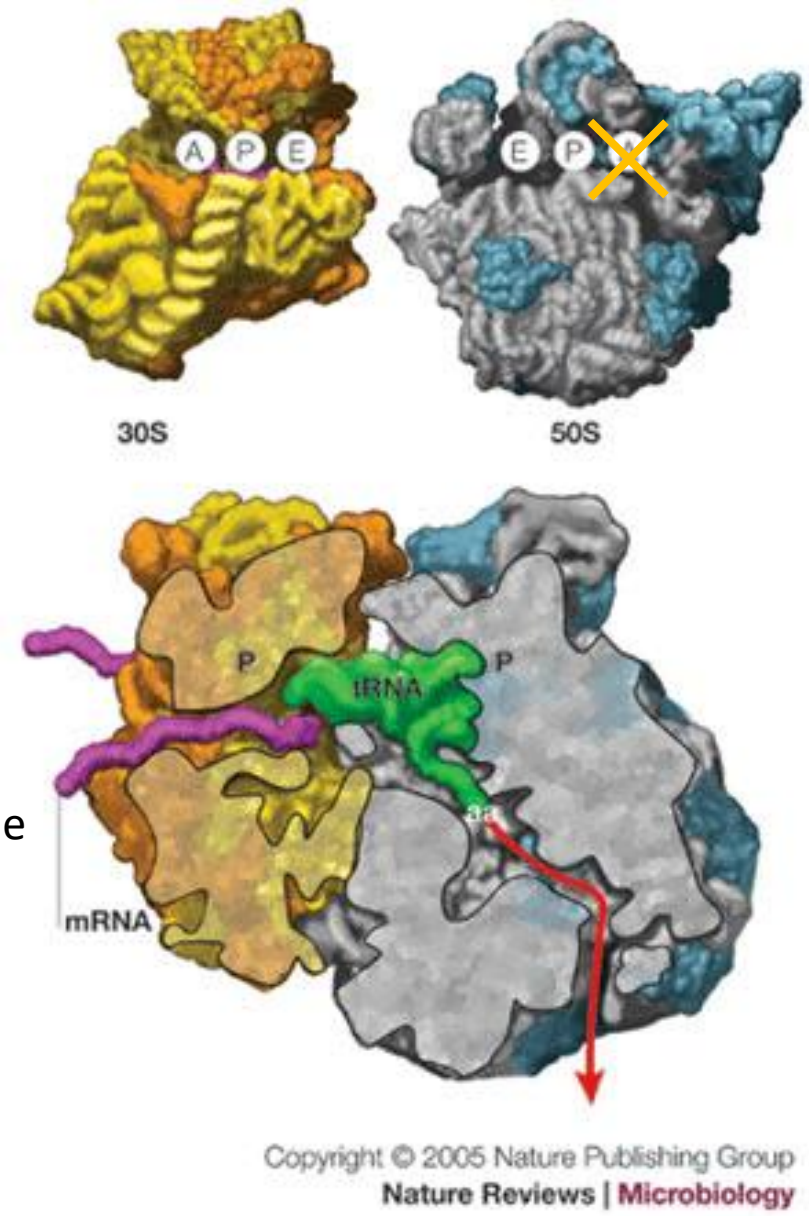
Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

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

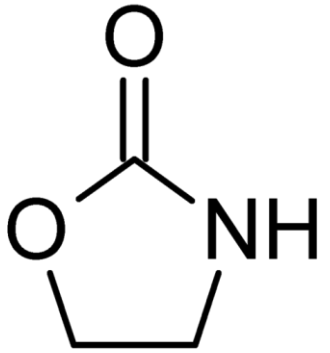
Oxazolidinonas



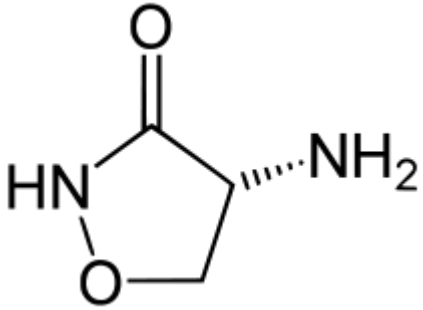
2-Oxazolidonas são compostos orgânicos heterocíclicos contendo ambos nitrogênio e oxigênio em um anel de 5 átomos .



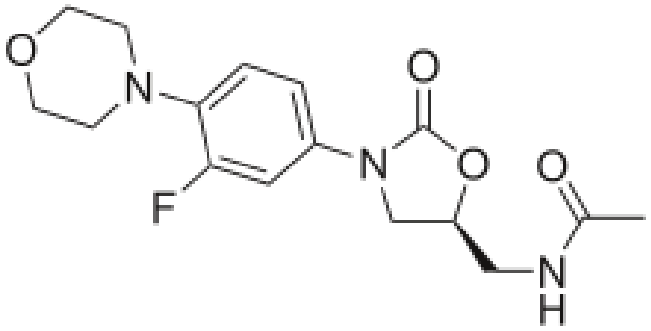
Oxazolidinonas



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

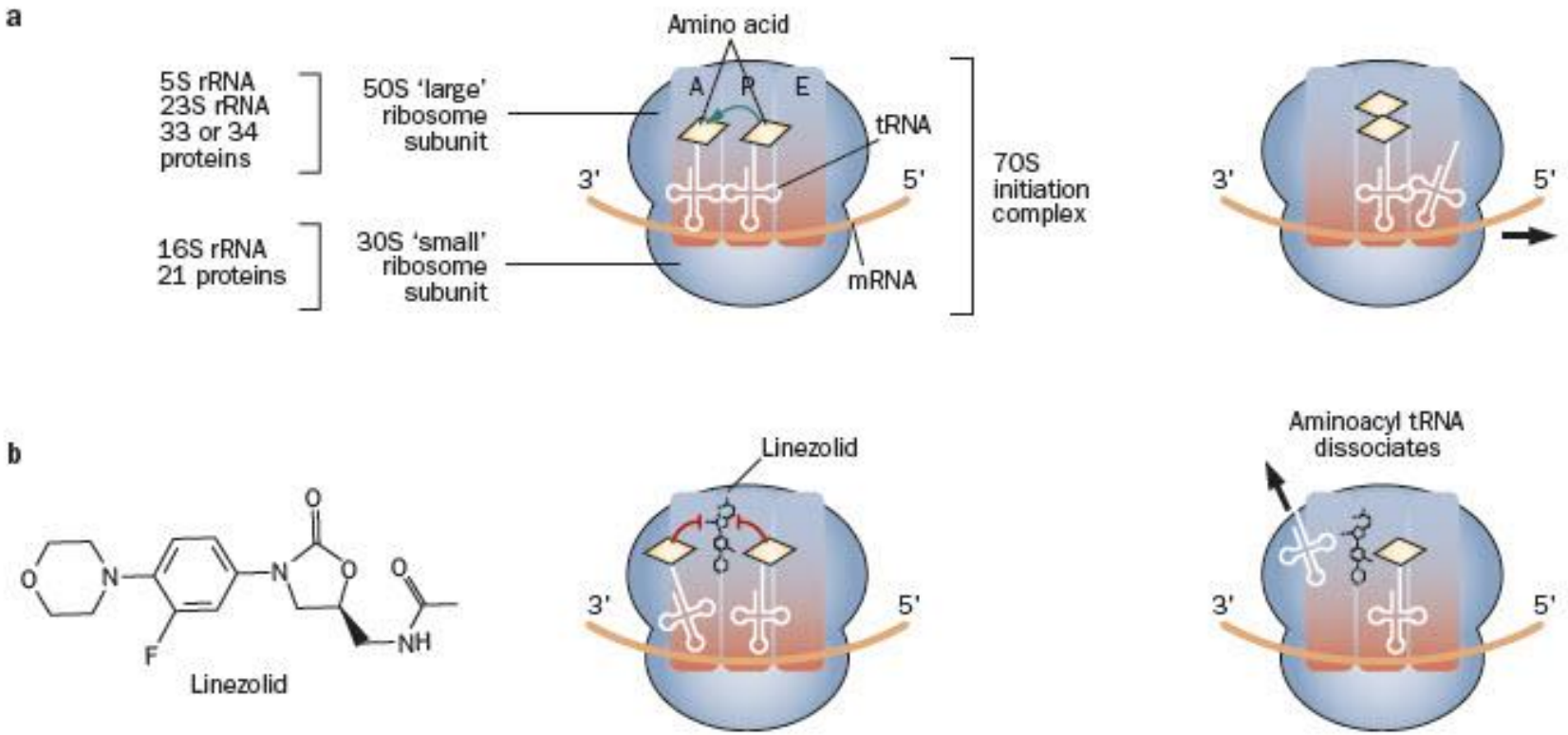


(*S*)-*N*-({3-[3-fluoro-4-(morpholin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)acetamide

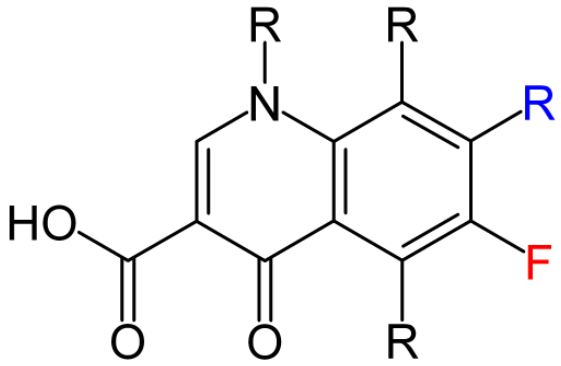
Mecanismo de ação

As oxazolidinonas são inibidores da síntese proteica
Linezolida bloquea o primeiro passo da síntese proteica, a inicição, 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**



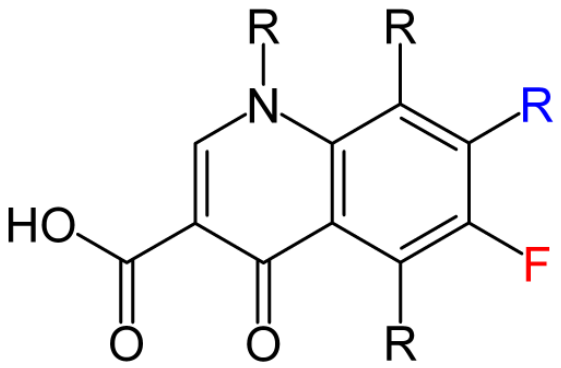
Quinolonas

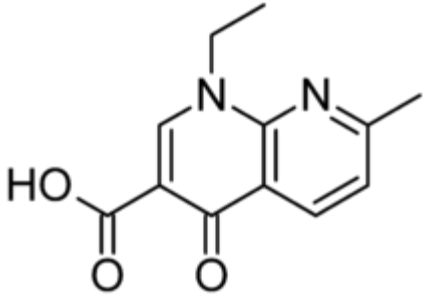
São antimicrobianos de amplo espectro.

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

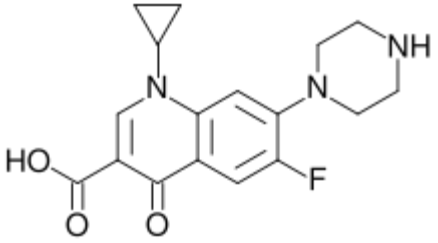
Eles atuam sob a DNA girase e impedem a duplicação do DNA

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

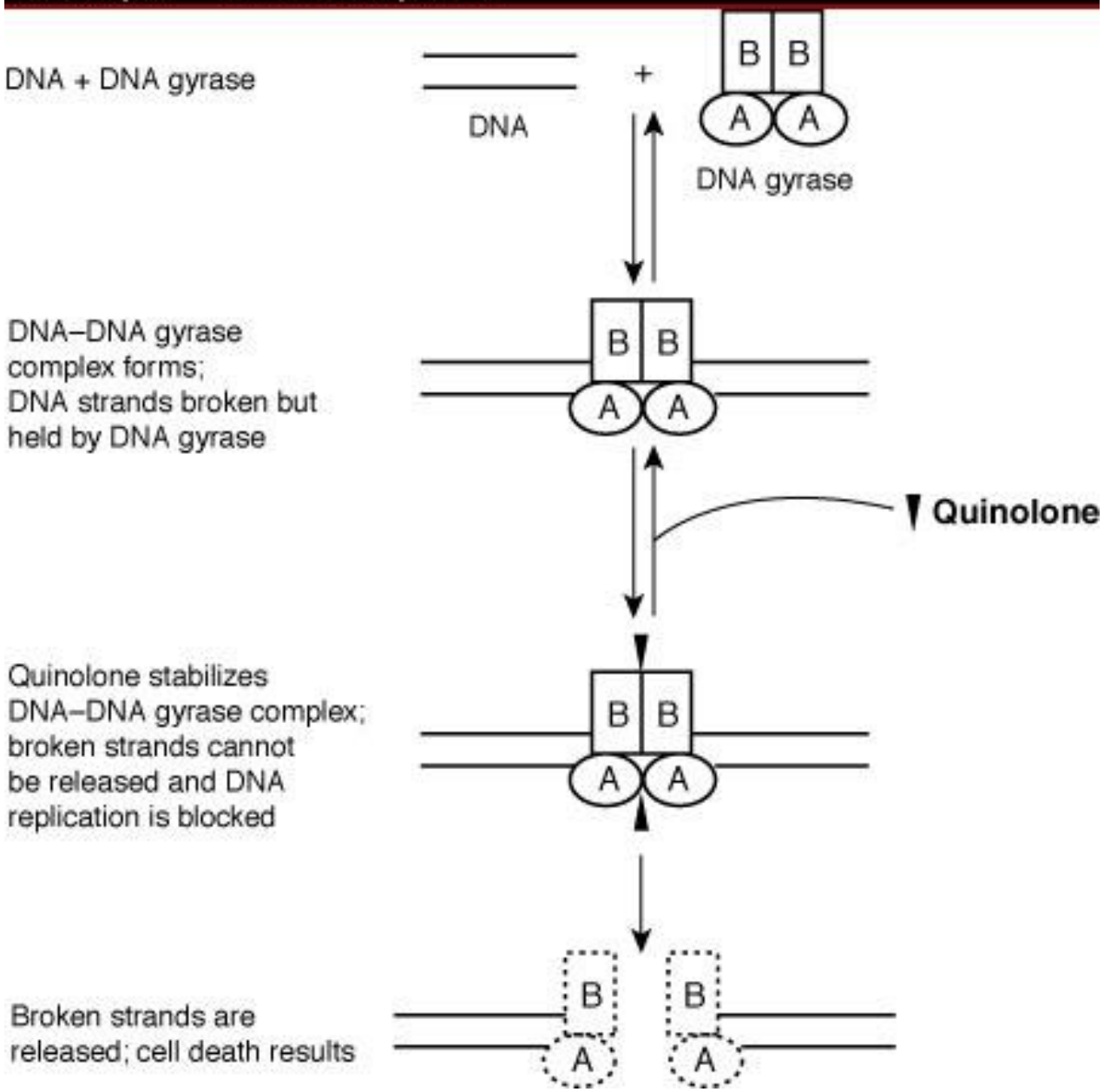




Ácido Nalidíxico



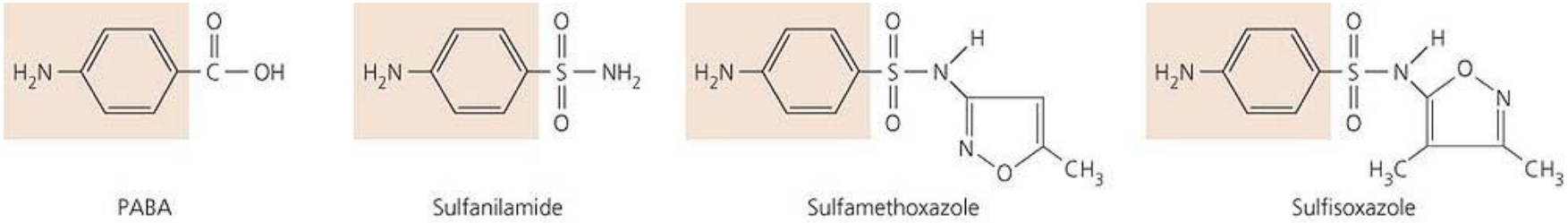
Ciprofloxacina


DNA + DNA gyrase
DNA
+
B B
A A
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

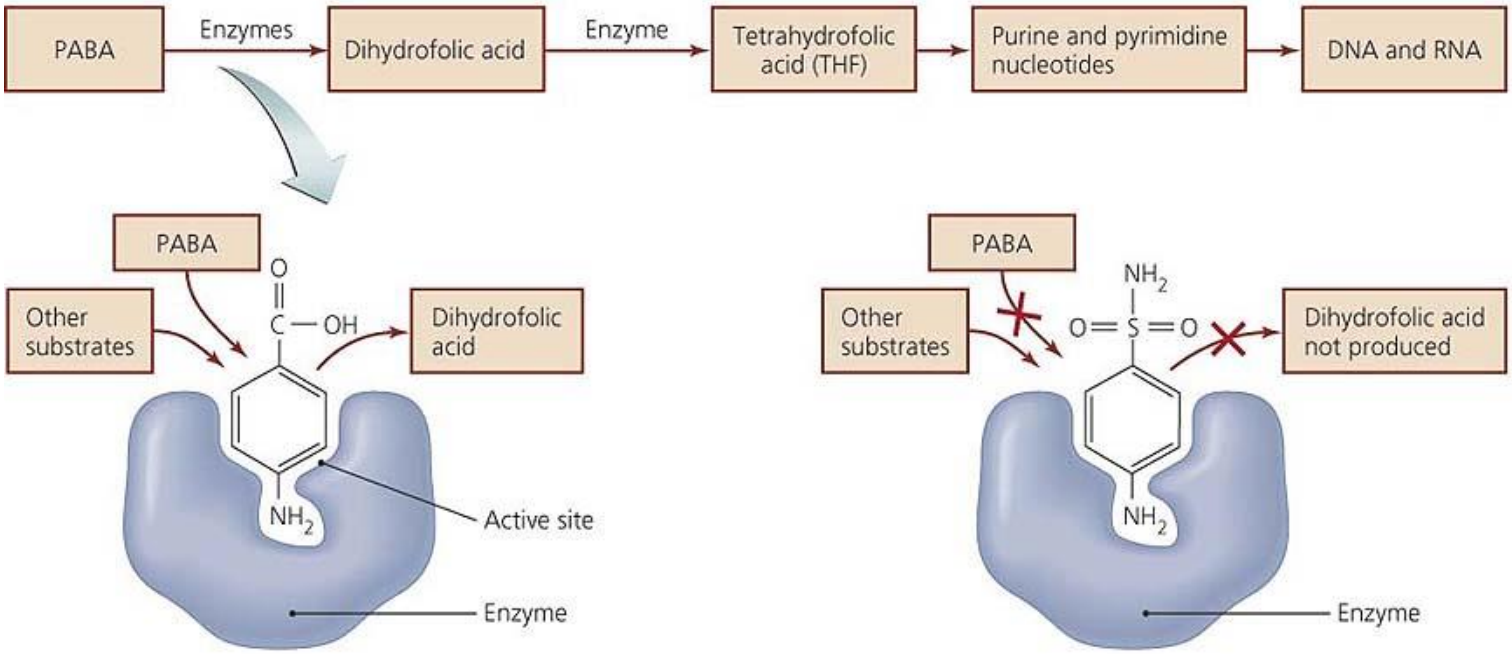
4. Inibidores metabólicos

Sulfonamidas e trimetoprina

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

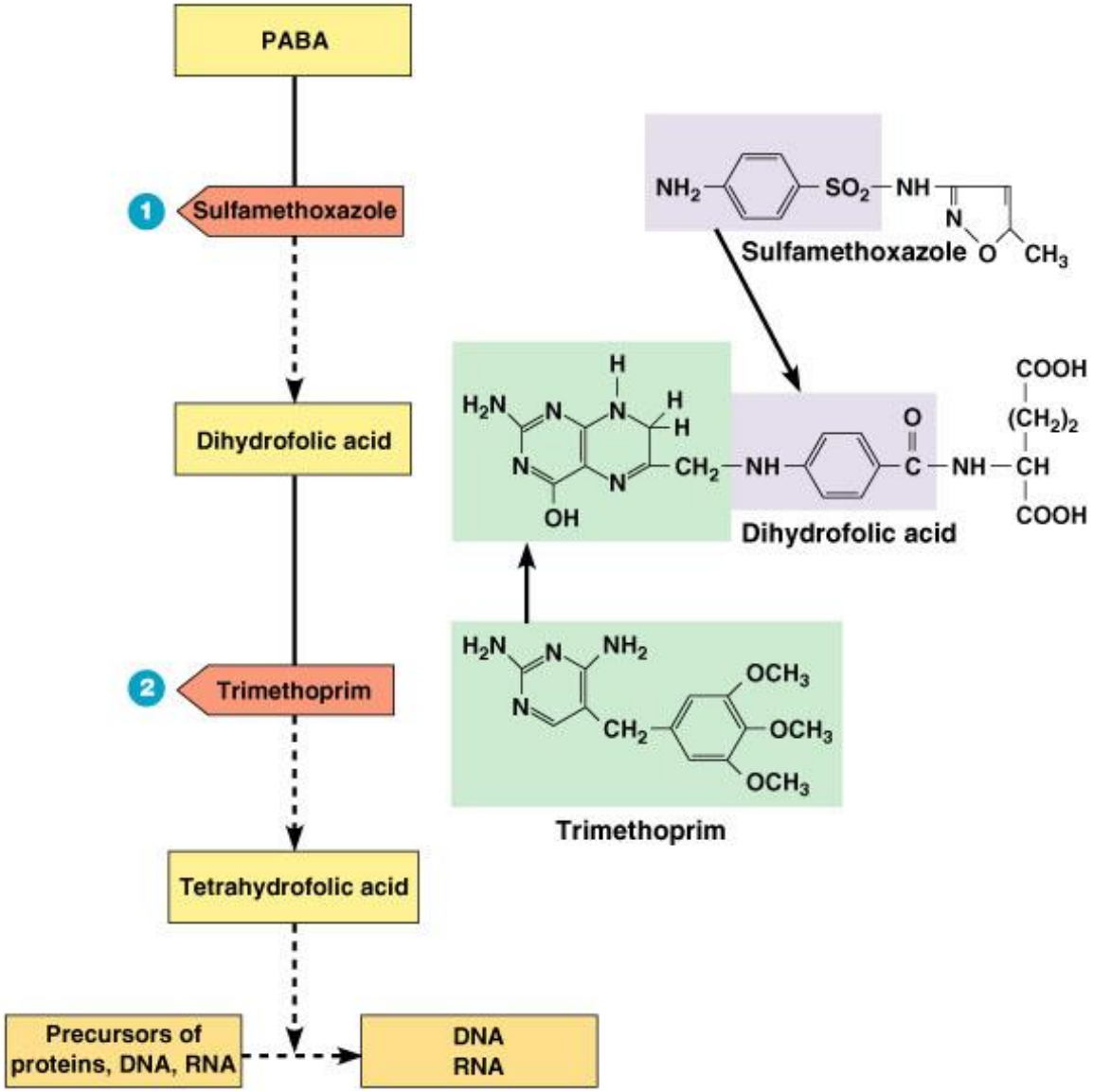


(a) Para-aminobenzoic acid (PABA) and its structural analogs, the sulfonamides

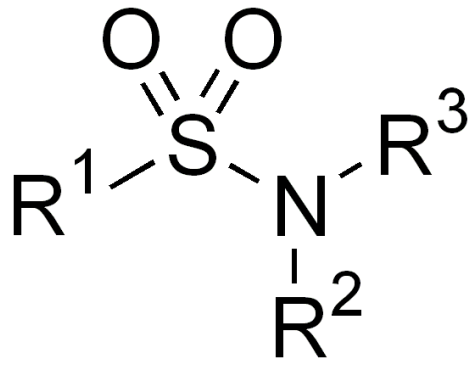


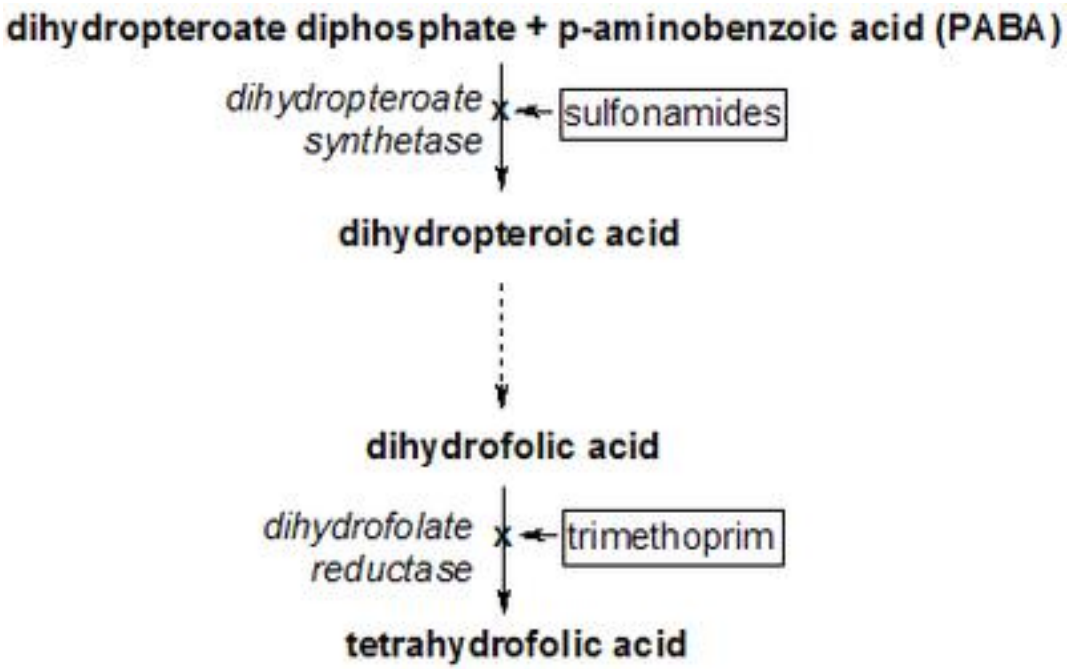
(b) Role of PABA in folic acid synthesis in bacteria and protozoa

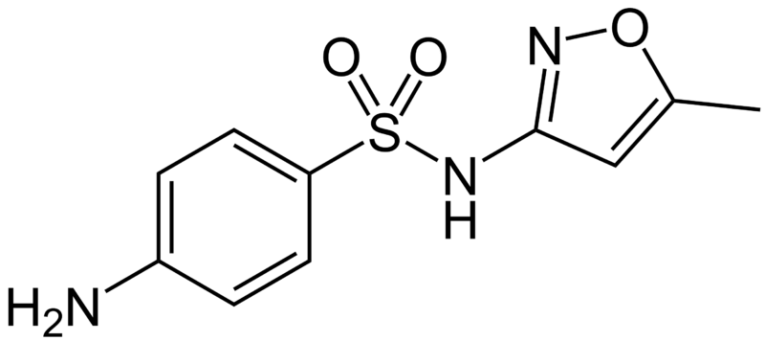
(c) Inhibition of folic acid synthesis by sulfonamide


PABA
1
Sulfamethoxazole
Dihydrofolic acid
2
Trimethoprim
Tetrahydrofolic acid
Precursors of proteins, DNA, RNA
DNA RNA
Sulfamethoxazole
Dihydrofolic acid
Trimethoprim

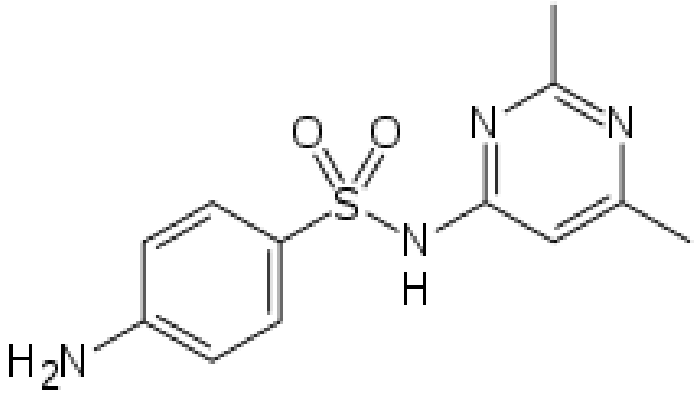
Sulfas


O
O
S
R1
R3
N
R2

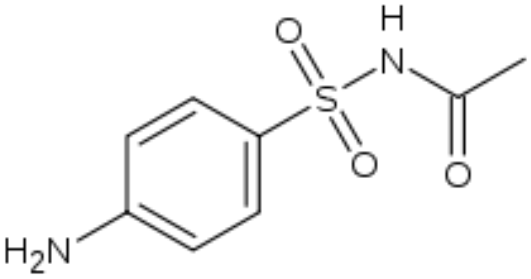

dihydropteroate diphosphate + p-aminobenzoic acid (PABA)
dihydropteroate synthetase
sulfonamides
dihydropteroic acid
dihydrofolic acid
dihydrofolate reductase
trimethoprim
tetrahydrofolic acid



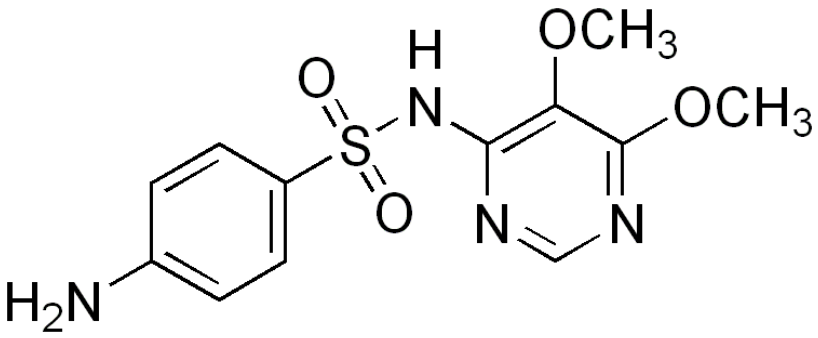
Sulfametazole



Sulfisomidine

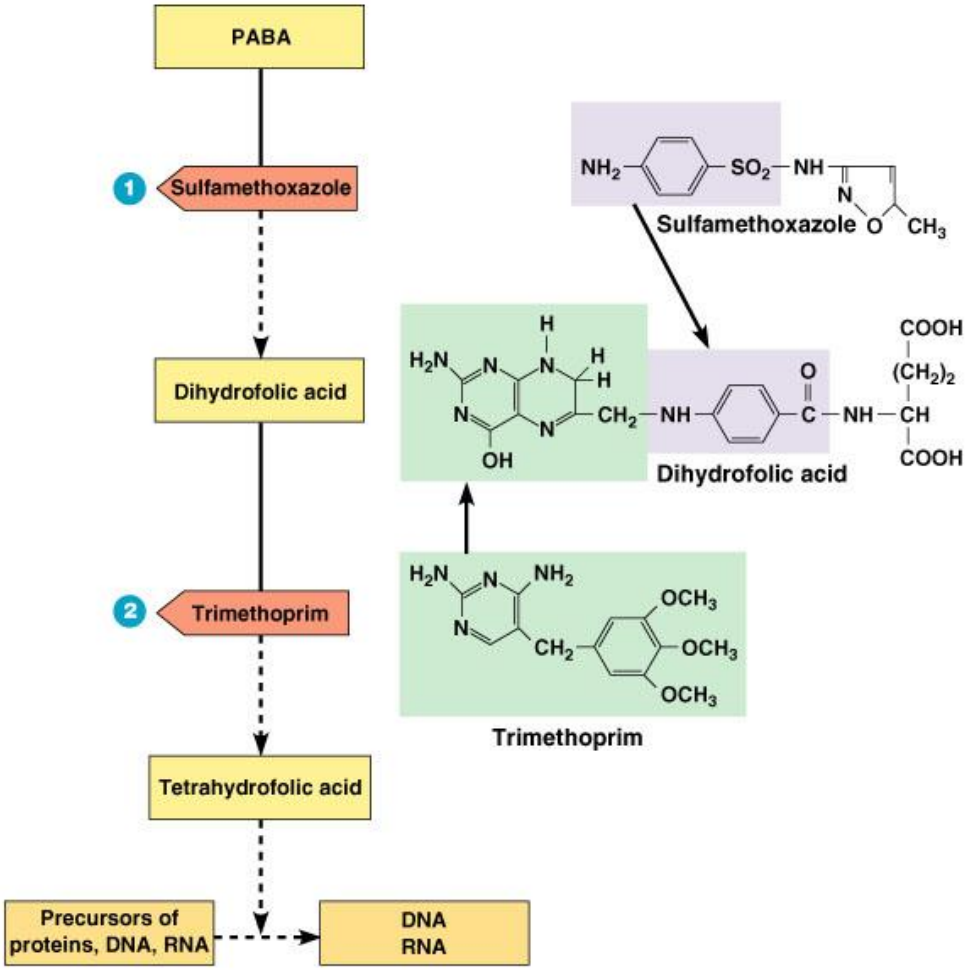


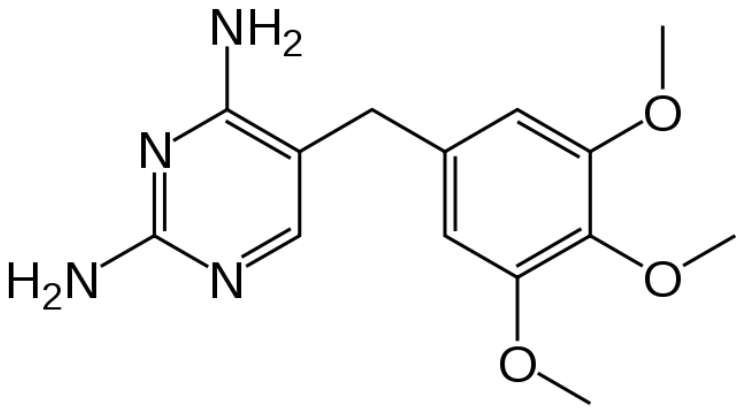
Sulfacetamide



Sulfadoxine

Trimetoprina – inibiem a enzima diidrofolato redutase



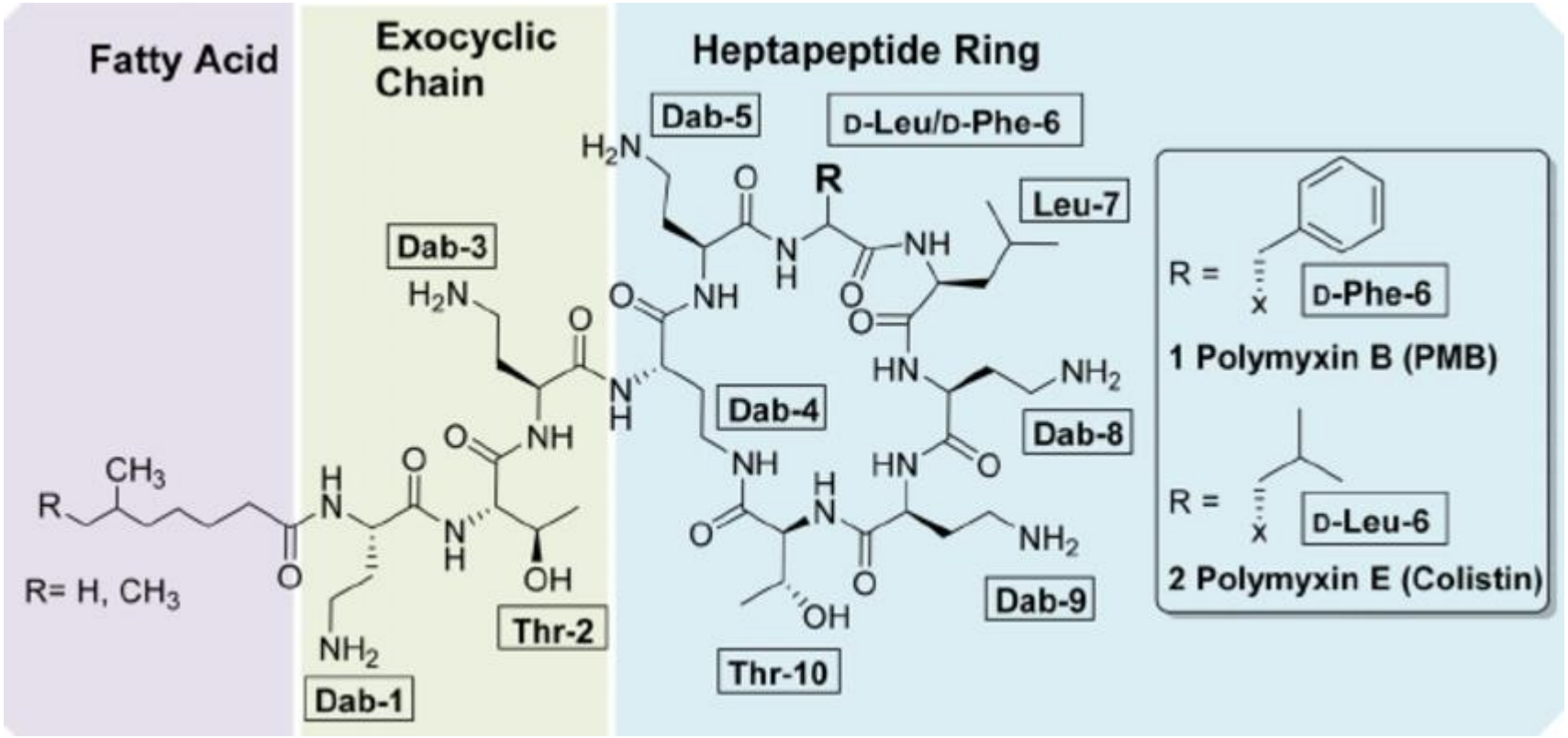


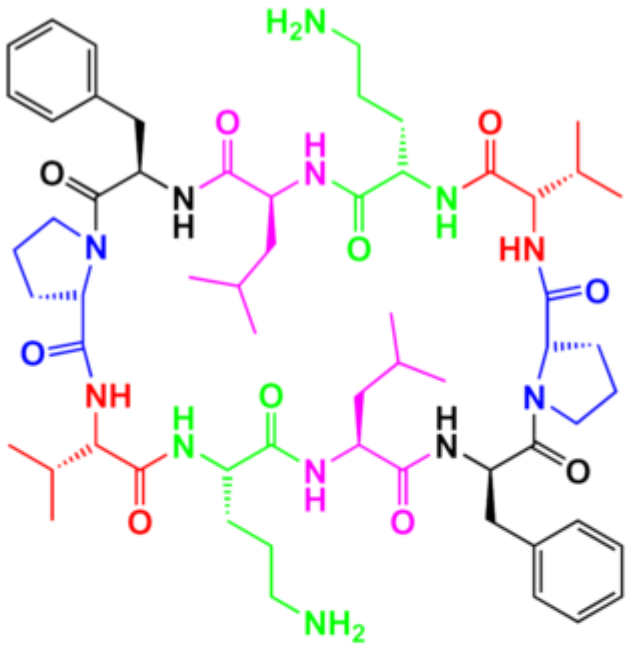
5-(3,4,5- trimethoxybenzyl) pyrimidine- 2,4- diamine



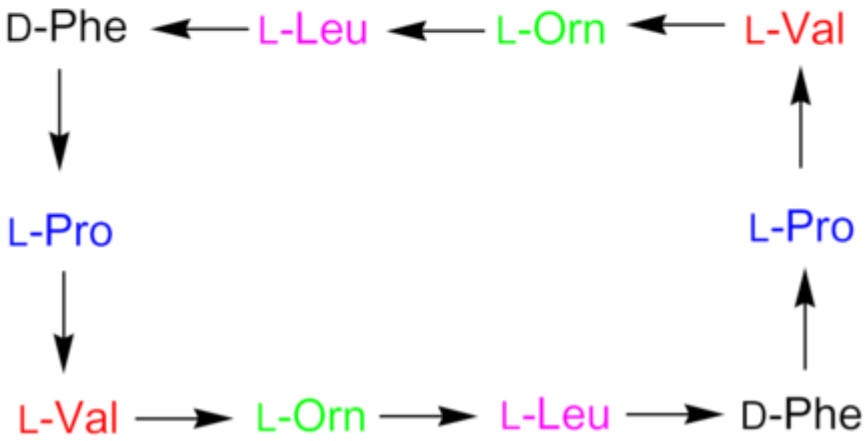
5. Destruição da membrana plasmática

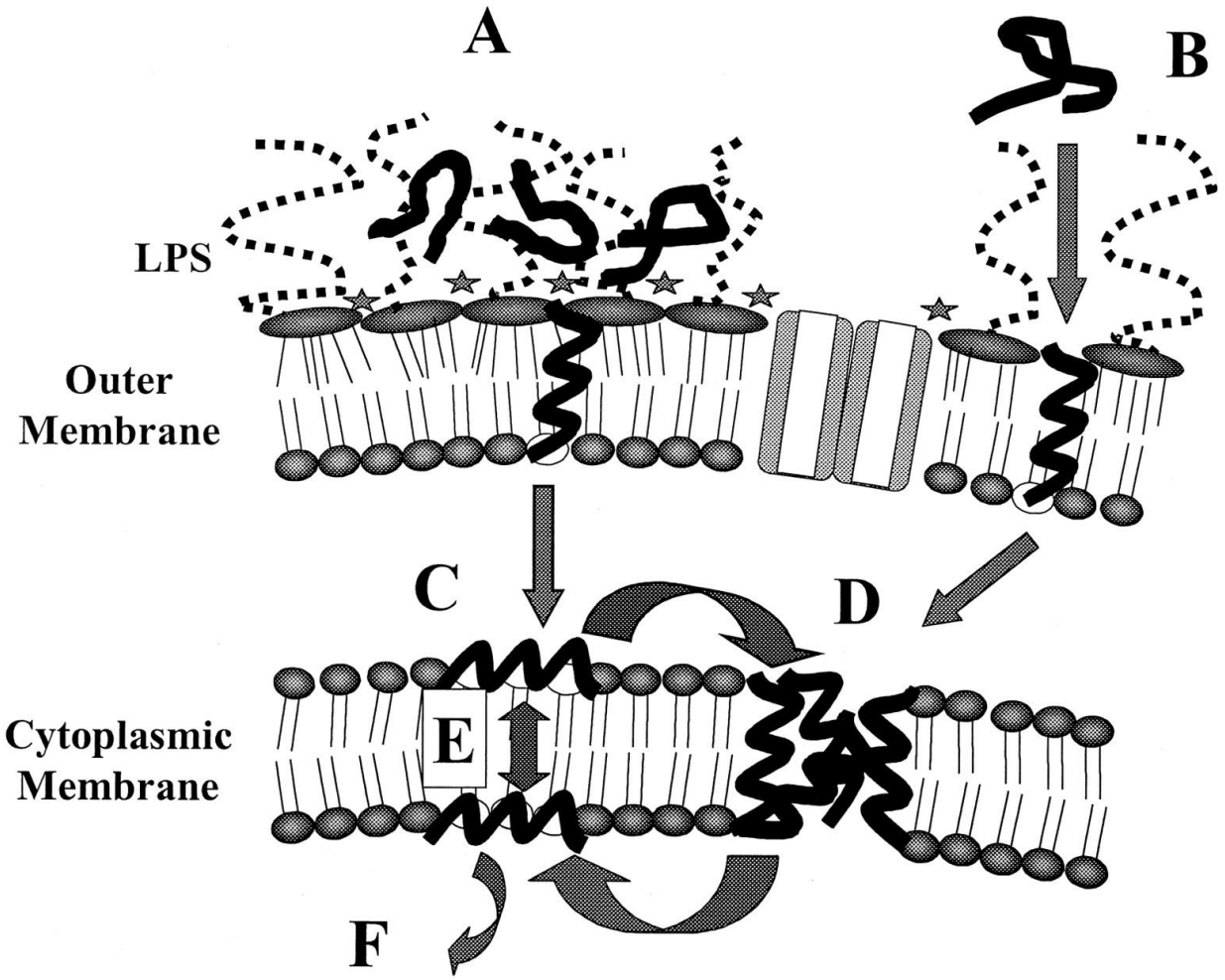
- Antibióticos peptídicos – polimixina B





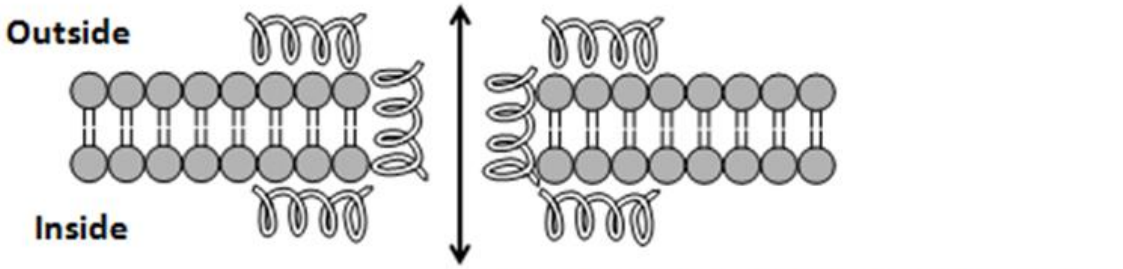
Gramicidina





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

Transmembrane pore-forming



Modes of intracellular killing

