Antimicrobianos – mecanismo de ação

Prof. Marcio Dias

Características gerais

- São substâncias com peso molecular entre 150 a 5000 Kda;

-Quase todos os grupos orgânicos funcionais são representados

- Eles não são homogêneos como proteínas e hormônios esteróides

-Todos são sólidos orgânicos

Peptídeos/policetídeos/aminoaçúcares

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;

Bacteriolítico: um antimicrobiano que causa a lise de bactérias

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

MIC (CIM): concentração mínima (µg/mL) capaz de inibir o crescimento de microorganismos;

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

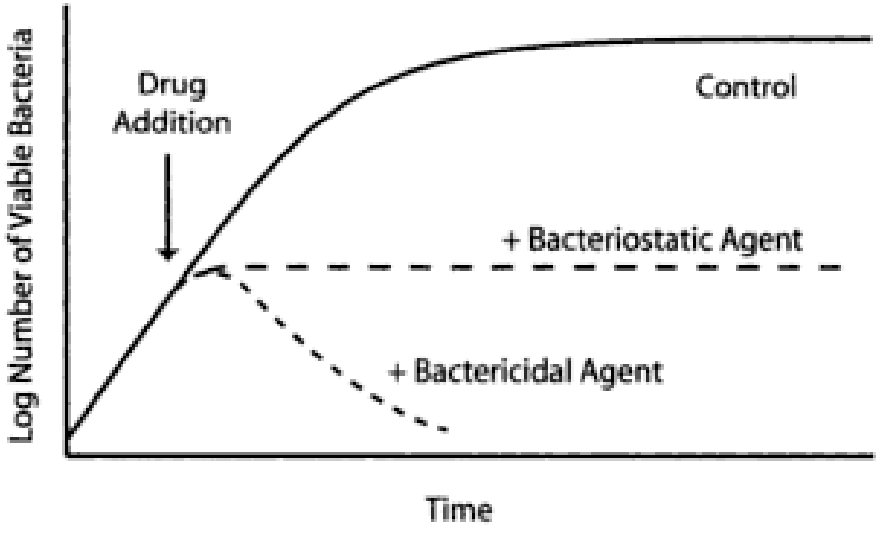


Figure 1.1 Effects of bacteriostatic versus bactericidal antibiotics on a logarithmically growing bacterial culture. (From Scholar and Pratt [2000], with permission.)

Fontes de agentes antimicrobianos

- Microorganismos
  - Bactérias/fungos
    Actinomycetes – Streptomyces
    Burkholderia
    Bacillus

Aspergillum

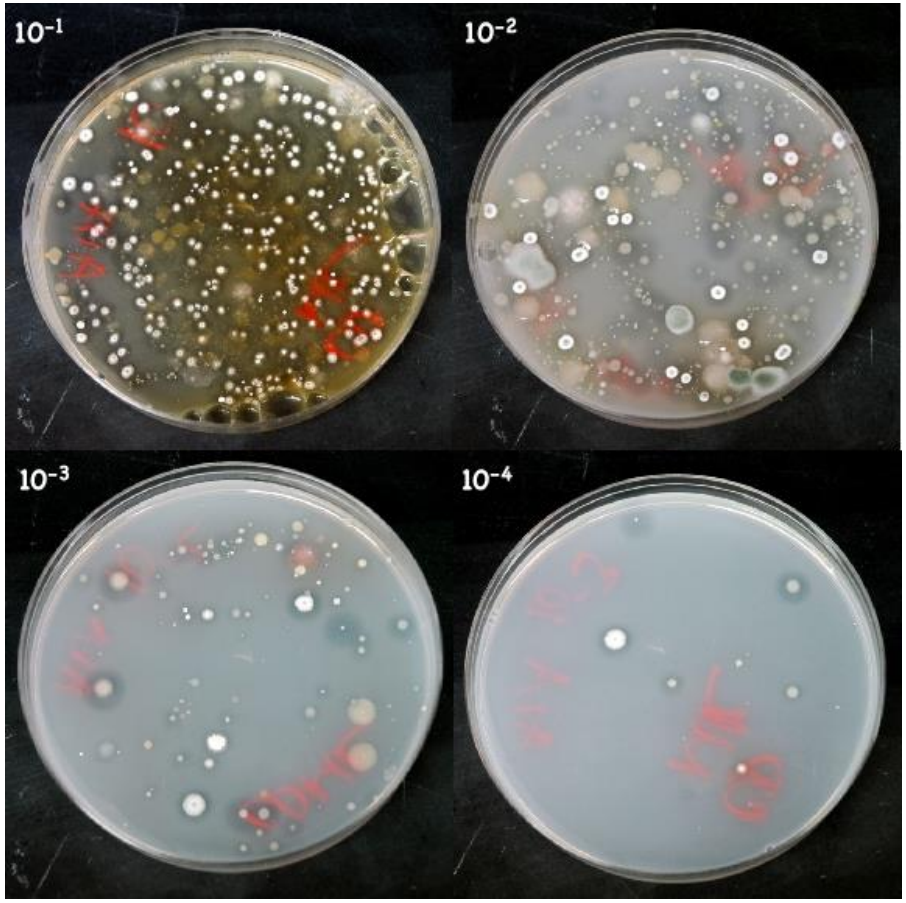
-Plantas
  Artemisia

- Moléculas sintéticas
    Sulfas/fluoroquinolonas/oxazolidinonas

- Manipulação sintética de antibióticos já descobertos (beta-lactâmicos)

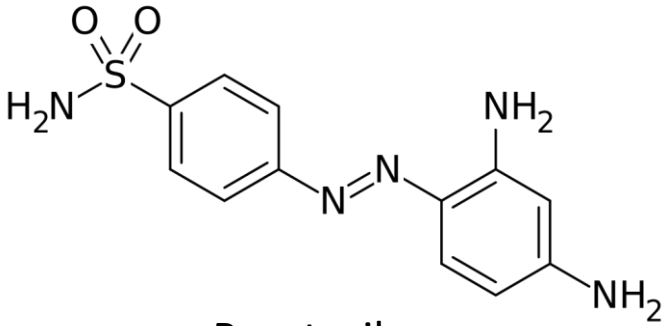
Como descobrir um novo antimicrobiano e por que?

Bactérias do solo



Gerhard Domagk

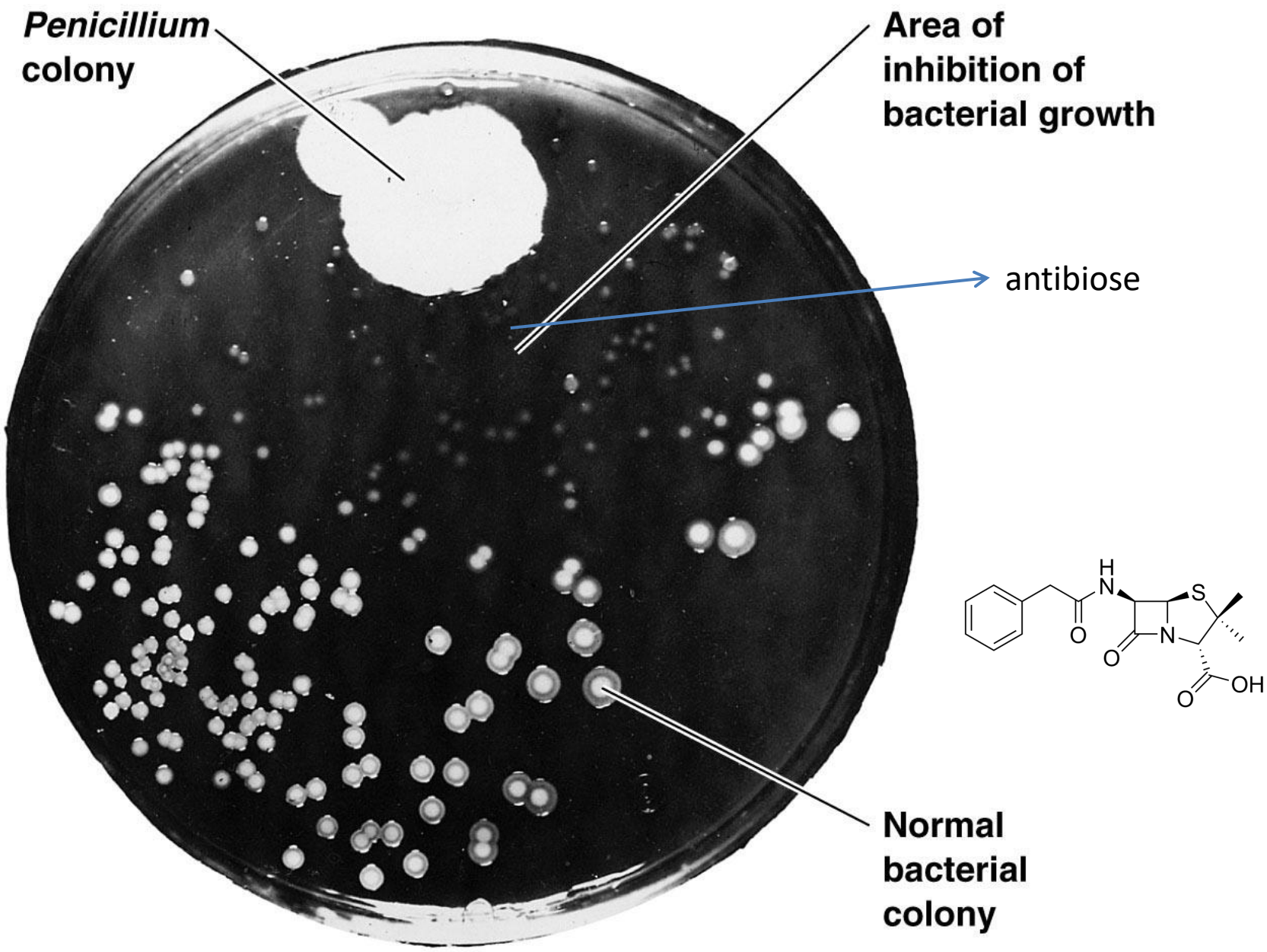
- Descobriu um corante vermelho, Prontosil que era efetivo no tratamento de infecções estreptocócicas em animais
- Não era efetivas em testes em tubo
- Enzimas em mamíferos quebravam o prontosil em sulfanilamida – que era ativo
- Sulfas



Prontosil

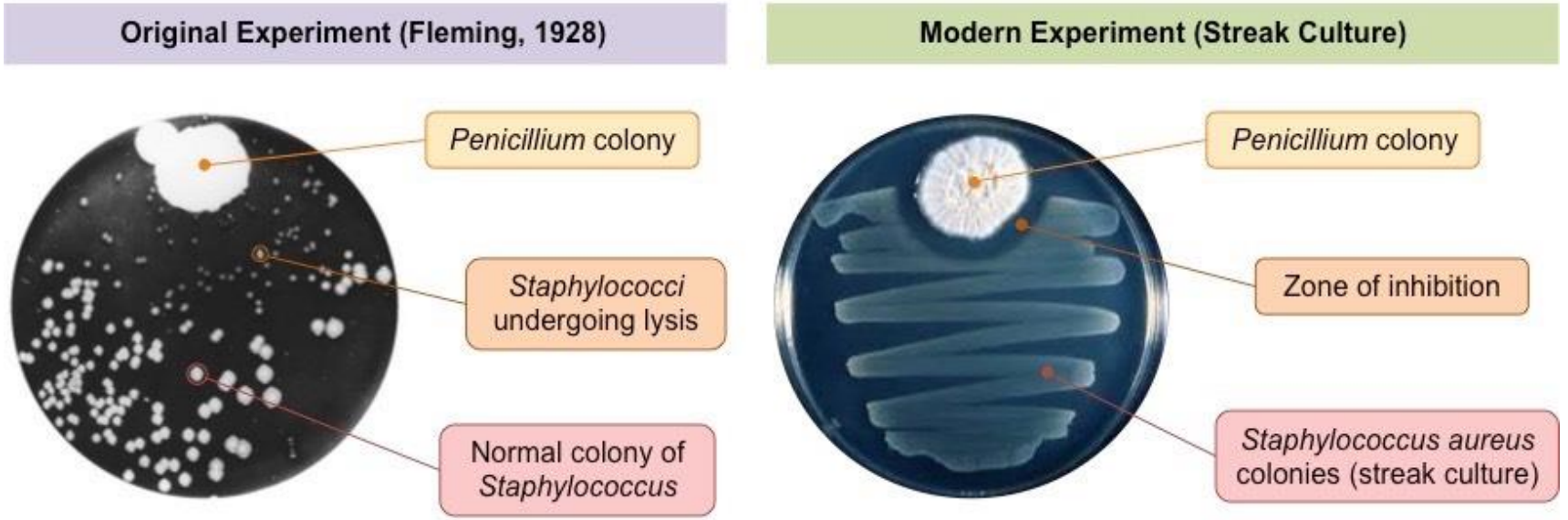
Alexander Fleming

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

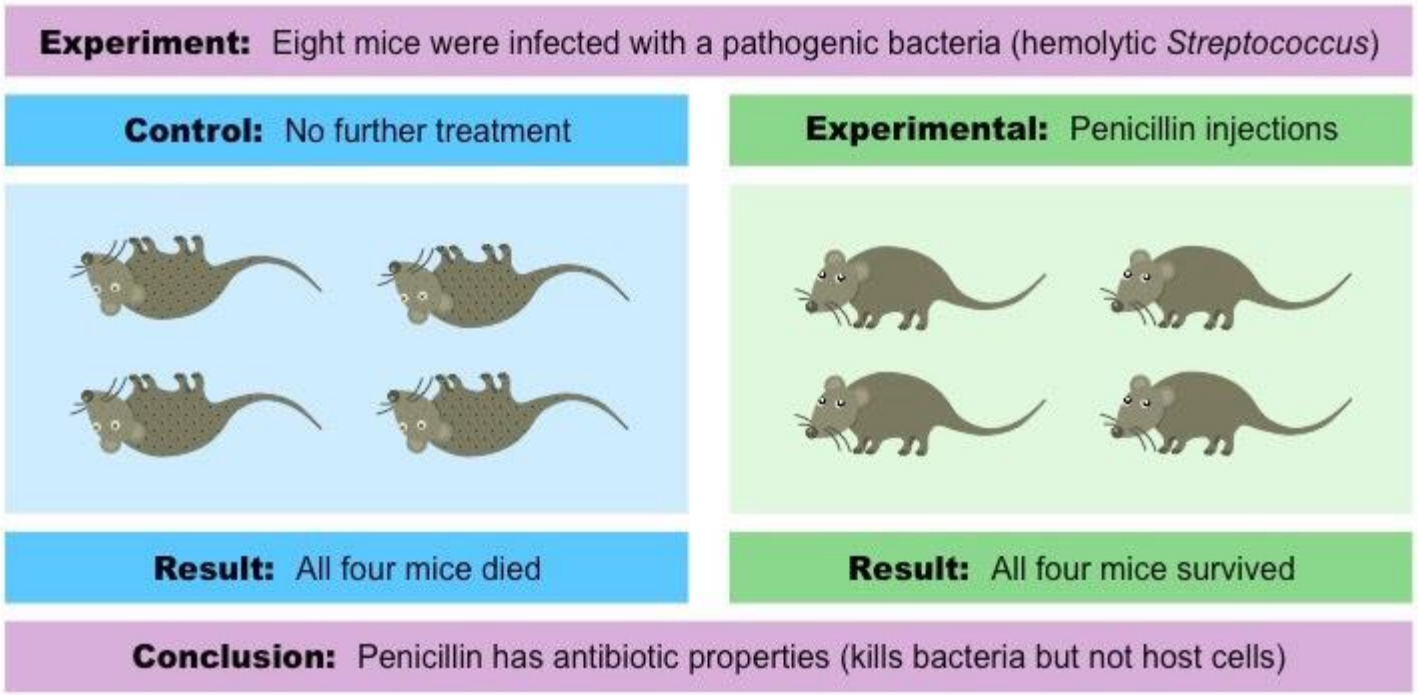


Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Figure 20.1



Howard Florey, 1940

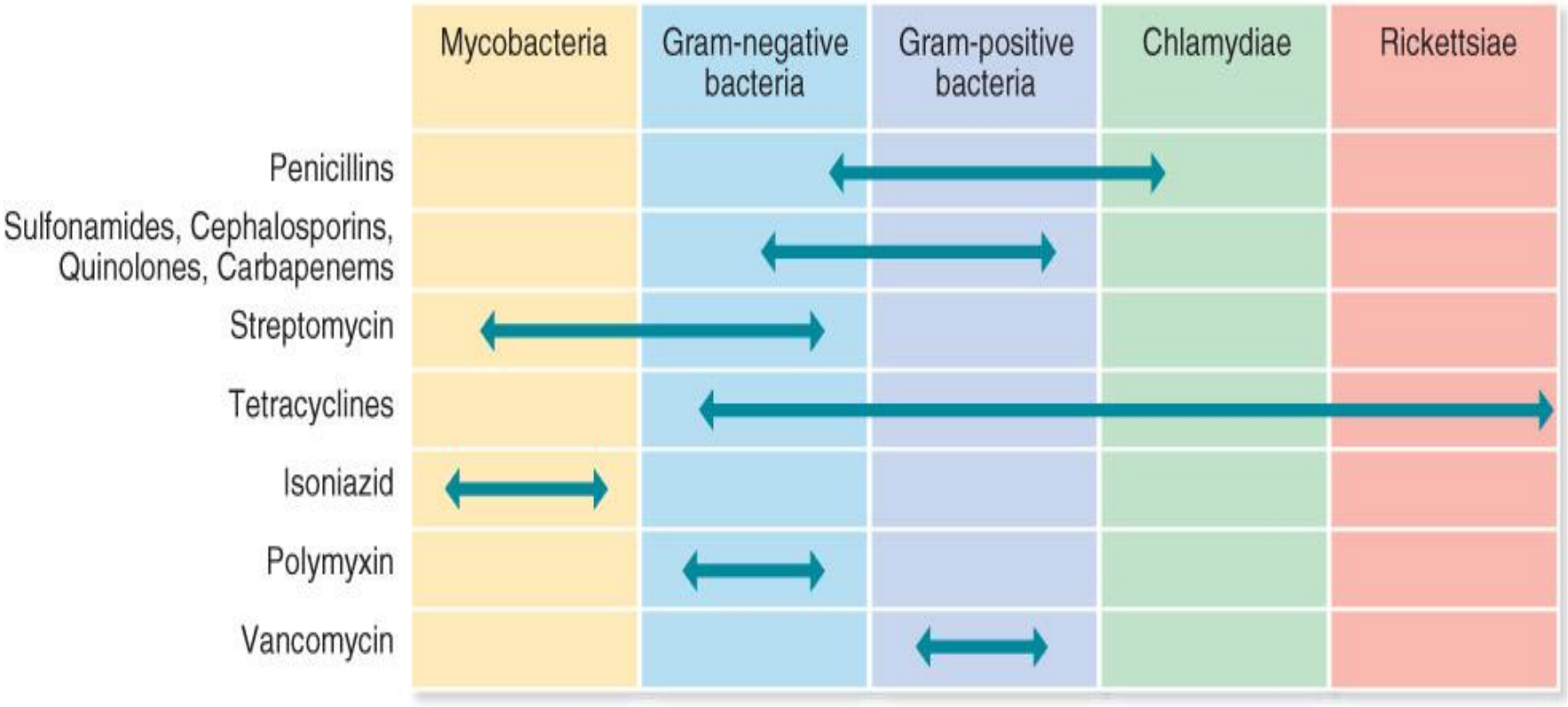


Espectro de atividade

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

Por que essa diferença????

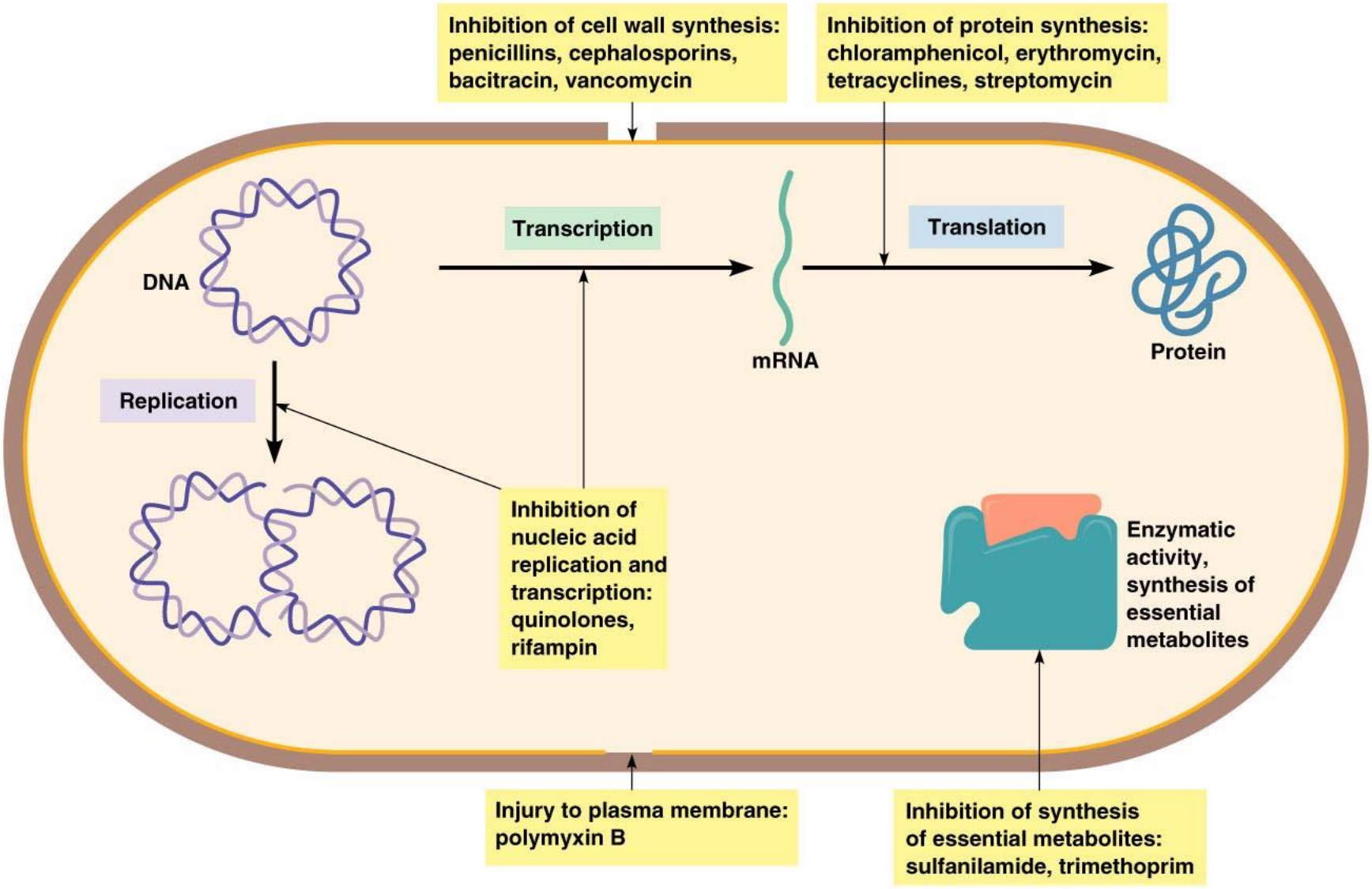
Faixa de atividade de diferentes antimicrobianos



Principais mecanismos de ação de agentes antibacterianos

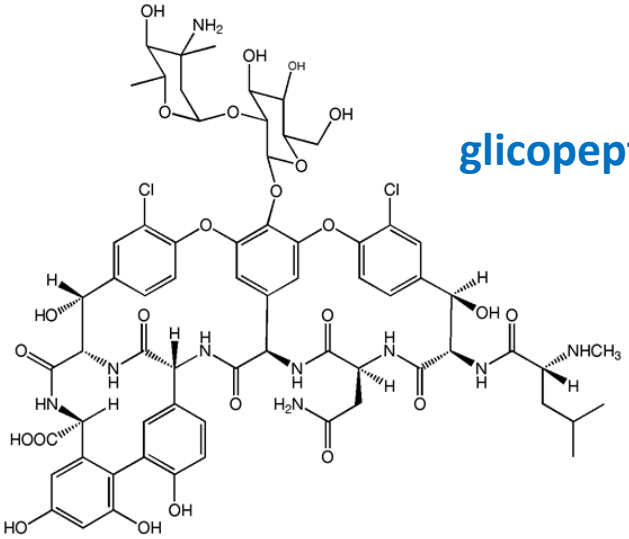
1. Inibição da síntese da parede celular
2. Inibição da síntese proteica
3. Inibição da síntese de ácidos nucleicos
4. Destruição da membrana plasmática
5. Inibição da síntese de metabólitos essenciais

Alvos dos antimicrobianos

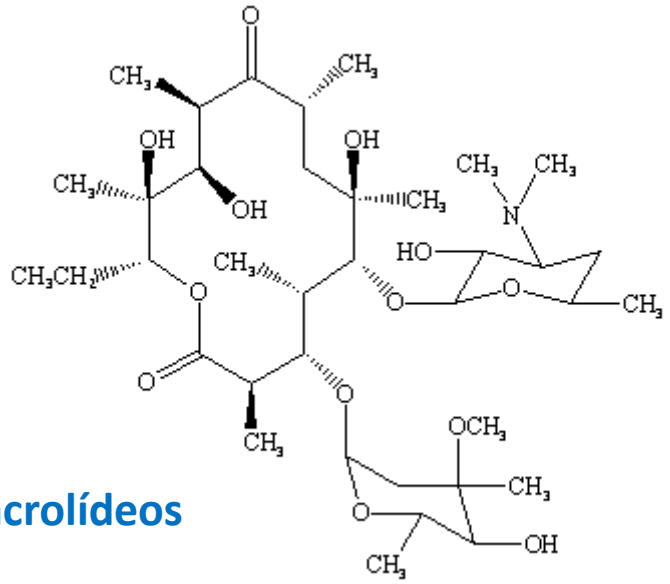


Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

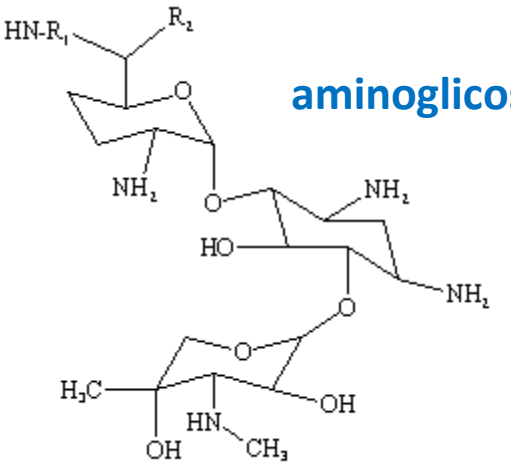
Classificação de alguns antibióticos com relação a estrutura química



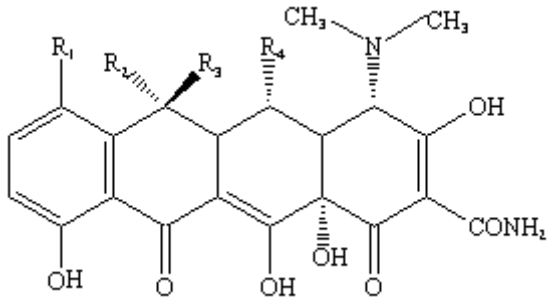
glicopeptídeos



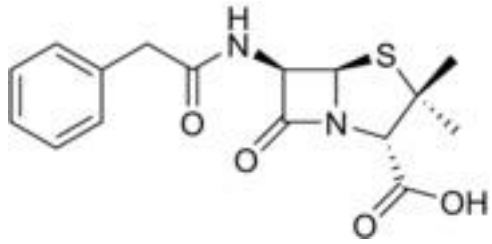
macrolídeos



aminoglicosídeos

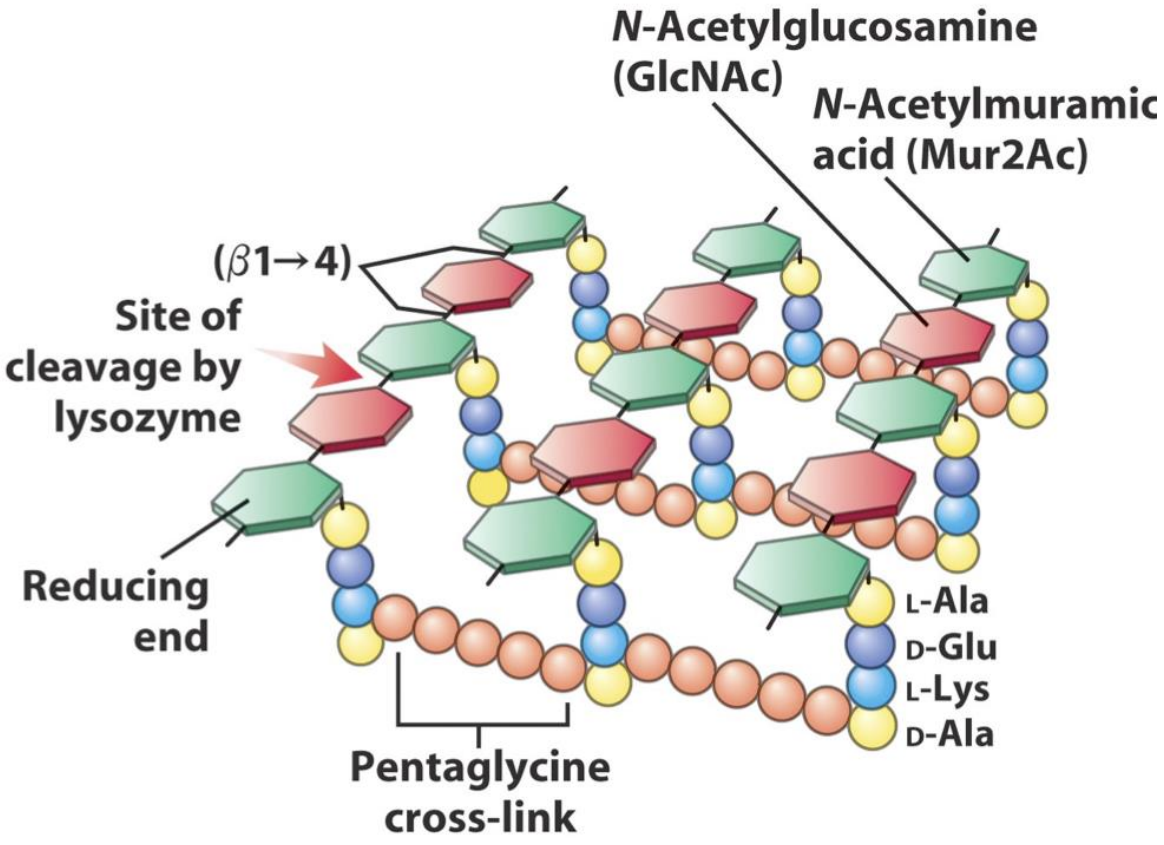


tetraciclinas



Beta-lactâmicos

1. Antibióticos que inibem a síntese da parede bacteriana



Antimicrobianos inibidores da biossíntese da parede celular

Cell wall biosynthetic stages	Antibiotics	Target
Stage I: the cytoplasmic stage	D-Cycloserine	D-Ala–D-Ala ligase, alanine racemase
	Fosfomycin	MurA
Stage II: the membrane-associated stage	Uridyl peptides (tunicamycin)	MraY
	Ramoplanin	MurG, lipid II
Stage III: the extracytoplasmic stage	β-Lactams	PBPs
	Glycopeptides	Lipid II (D-Ala–D-Ala terminal)
	Moenomycin	Transglycosylase
	Mannopeptimycins	Lipid II
	Lantibiotics (nisin)	Lipid II
	Defensin (plectasin)	Lipid II
	Bacitracin	Undecaisoprenyl pyrophosphate

Antibióticos β-Lactâmicos

História

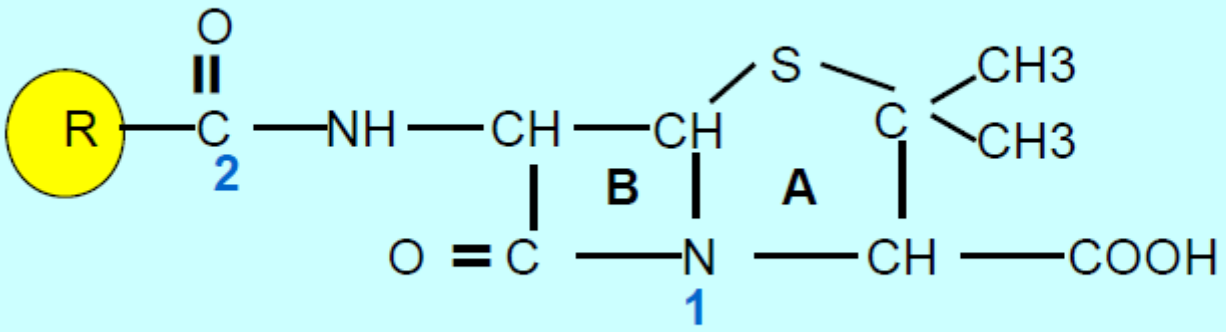
Sua descoberta ocorreu em 1928 por Alexander Fleming

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 à hidrólise
- desenvolvimento de inibidores de β-lactamase



R decides:

Penicillin subtype

Antibacterial activity

resistance to β-lactamase

stability for stomach acids

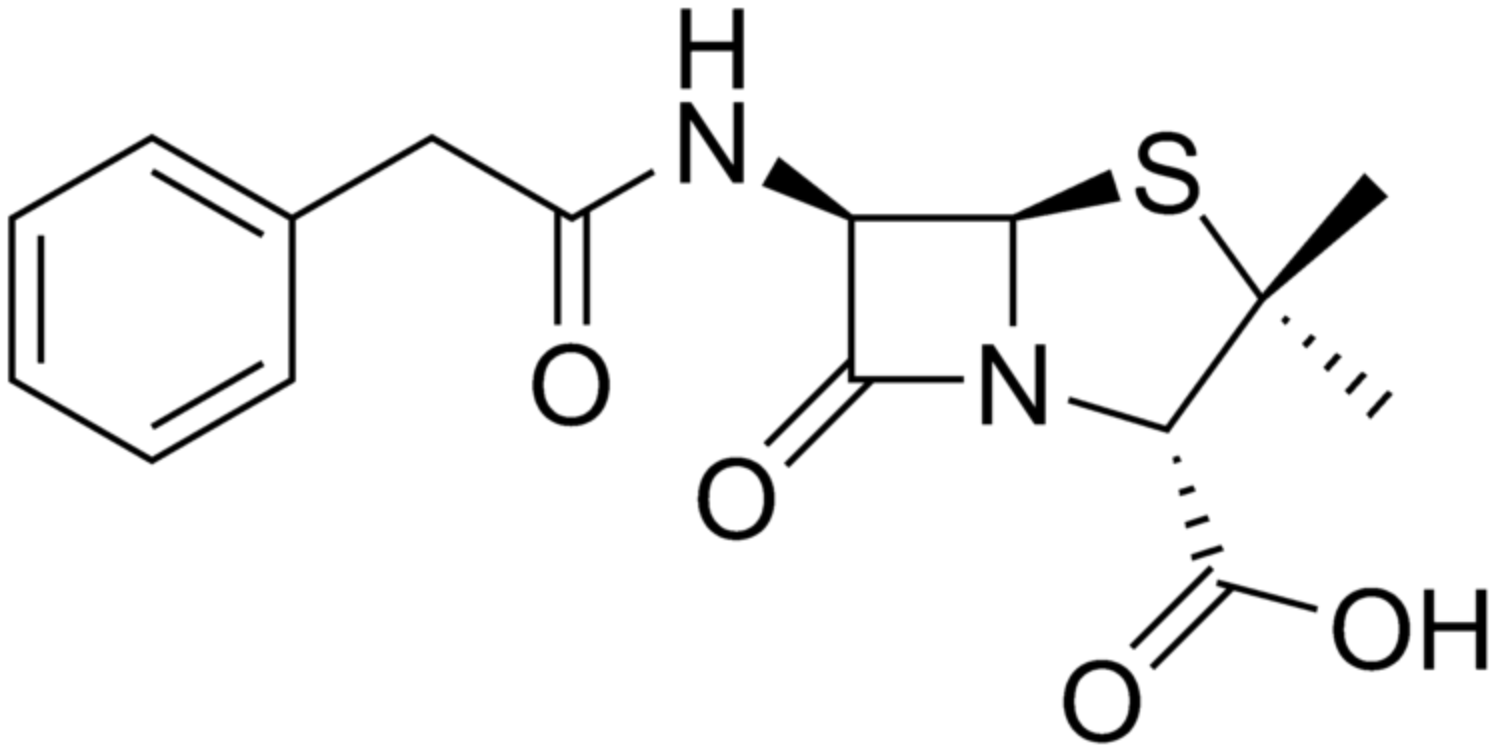
A Thiazolidine ring

B β-lactum ring

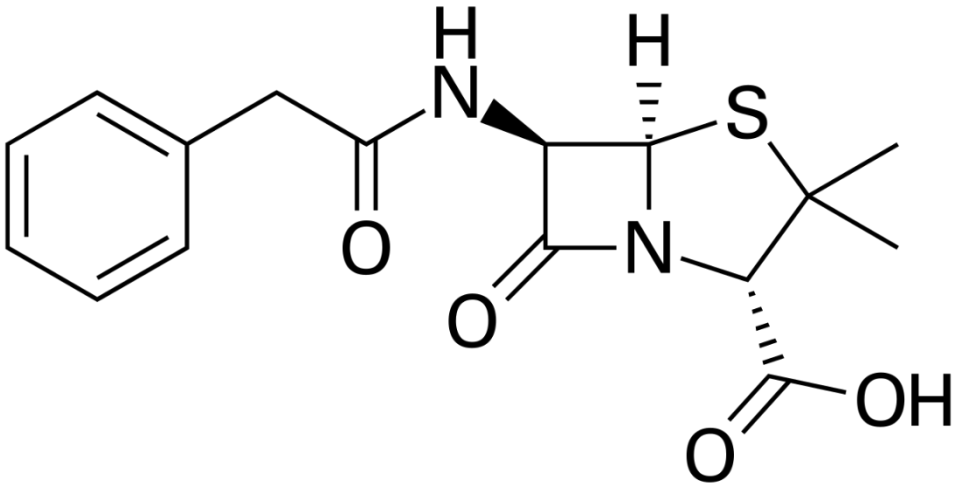
1 penicillnase

2 amidase

Penicilina natural - Penicilina G



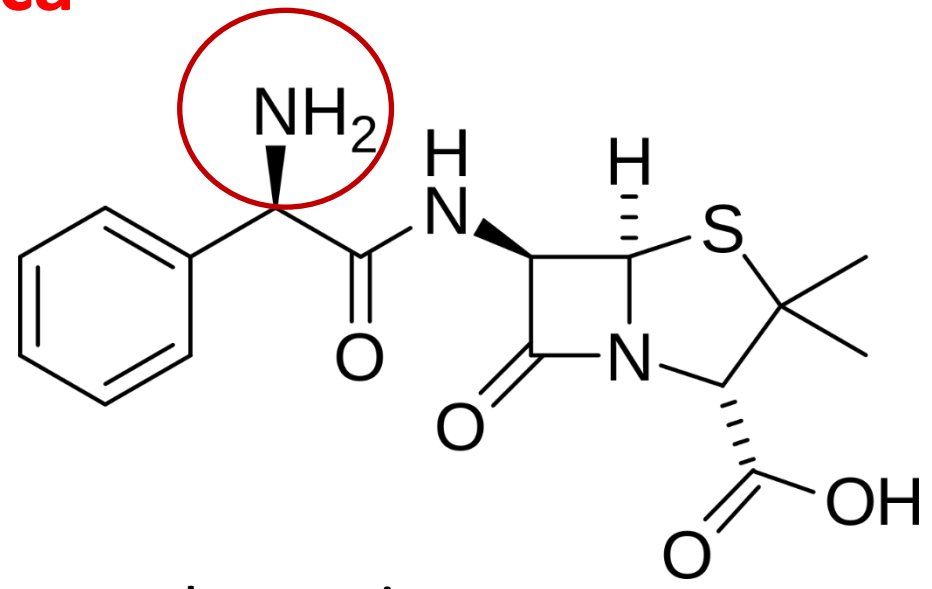
Utilizada para tratamento de infecções estreptococas, estafilococas e espiroquetas



Penicilina G

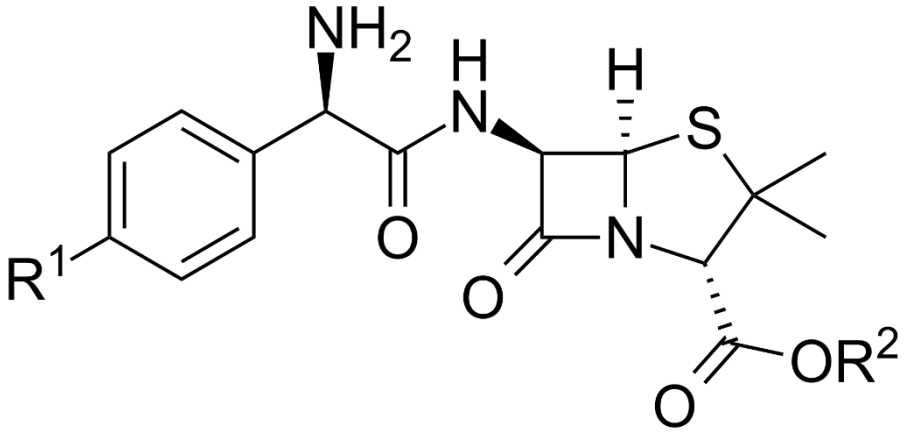
Penicilina semi-sintética

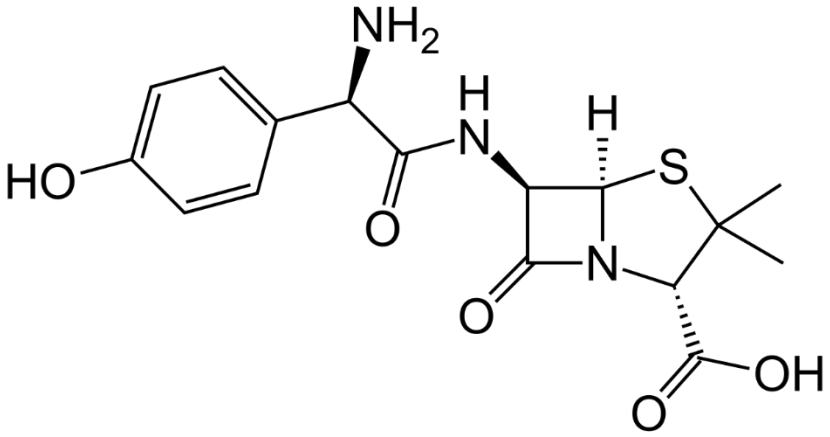
Ampicilina



Aumento da carga positiva – pode ser transportado por porinas

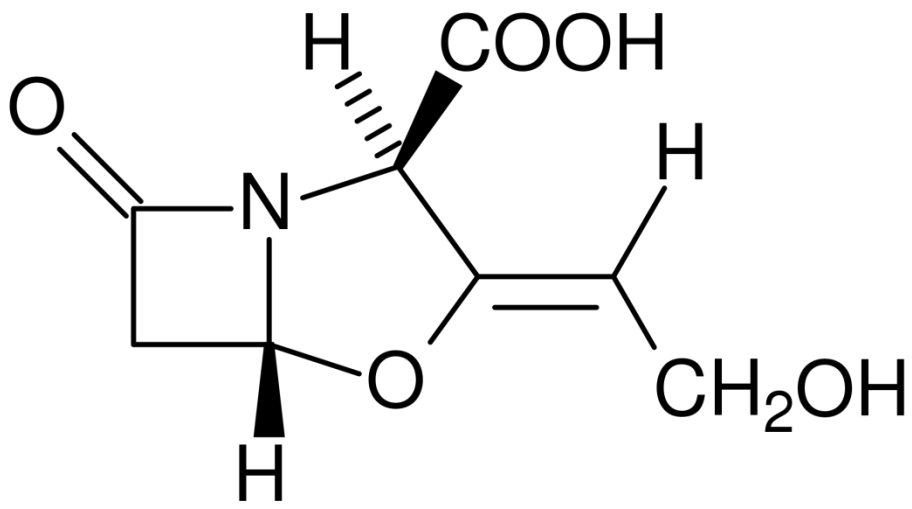
Aminopenicilinas – amplo espectro





amoxicilina

Inibidores de Beta-lactamases



clavulanato

Classificação dos antibióticos beta-lactâmicos

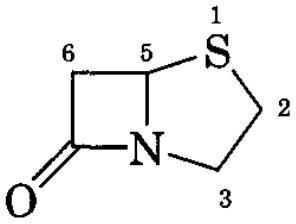
Geralmente os compostos que eram descobertos e desenvolvidos eram descritos pelos seus nomes triviais:

-Penicilina

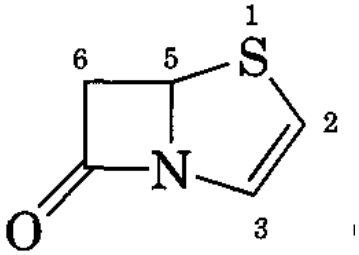
-cefalosporinas

-ácido clavulânico

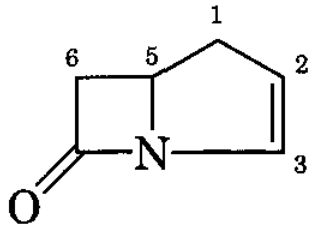
Hoje esses compostos são classificados de acordo com suas estruturas químicas :



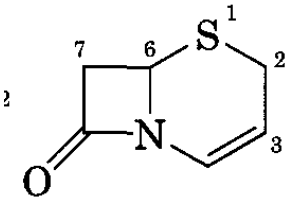
Penam – tem um anel β-lactâmico fusionado com um anel tiazolidina (ampicilina)



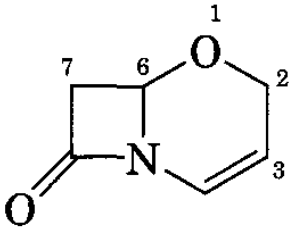
Penem – semelhante ao penamos, mas apresenta uma dupla ligação entre o C2 e C3 (anel insaturado) (todos sintéticos) (Faropenem)

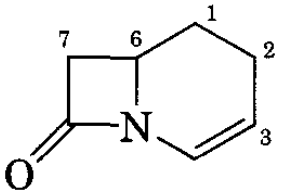


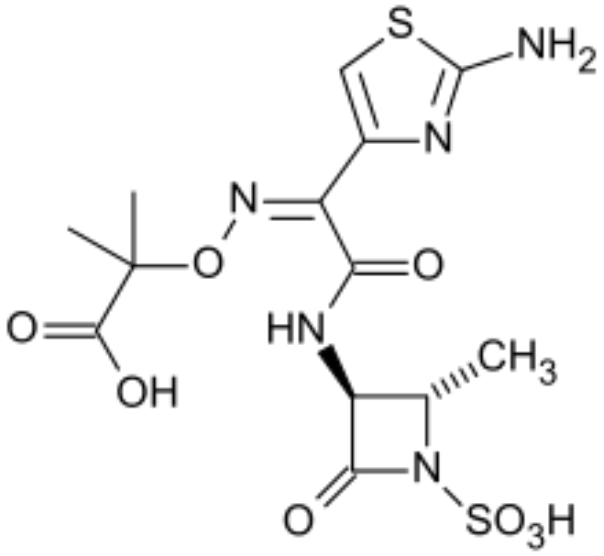
Carbapenamos e carbapenemos. O enxofre do penemo é substituído por um átomo de carbono (todos sintéticos) (Meropenem)



Cefem, oxacefem e and carbacefem . Anel β-lactâmico fusionado com um anel de 6 átomos insaturados. Exemplo de Cefem: cefalosporinas – cefacetril



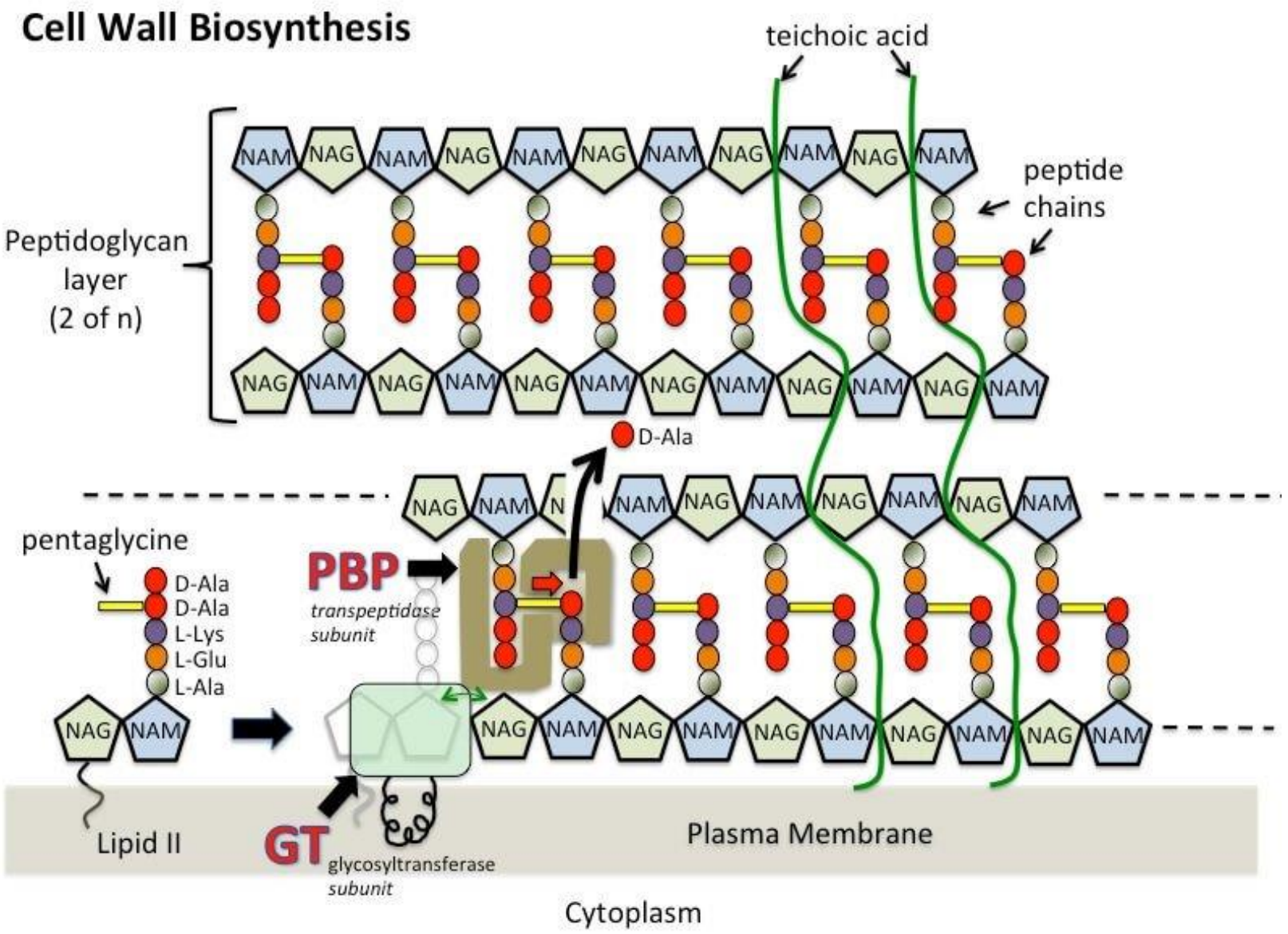




Monobactam – Aztreonam - Azabactam

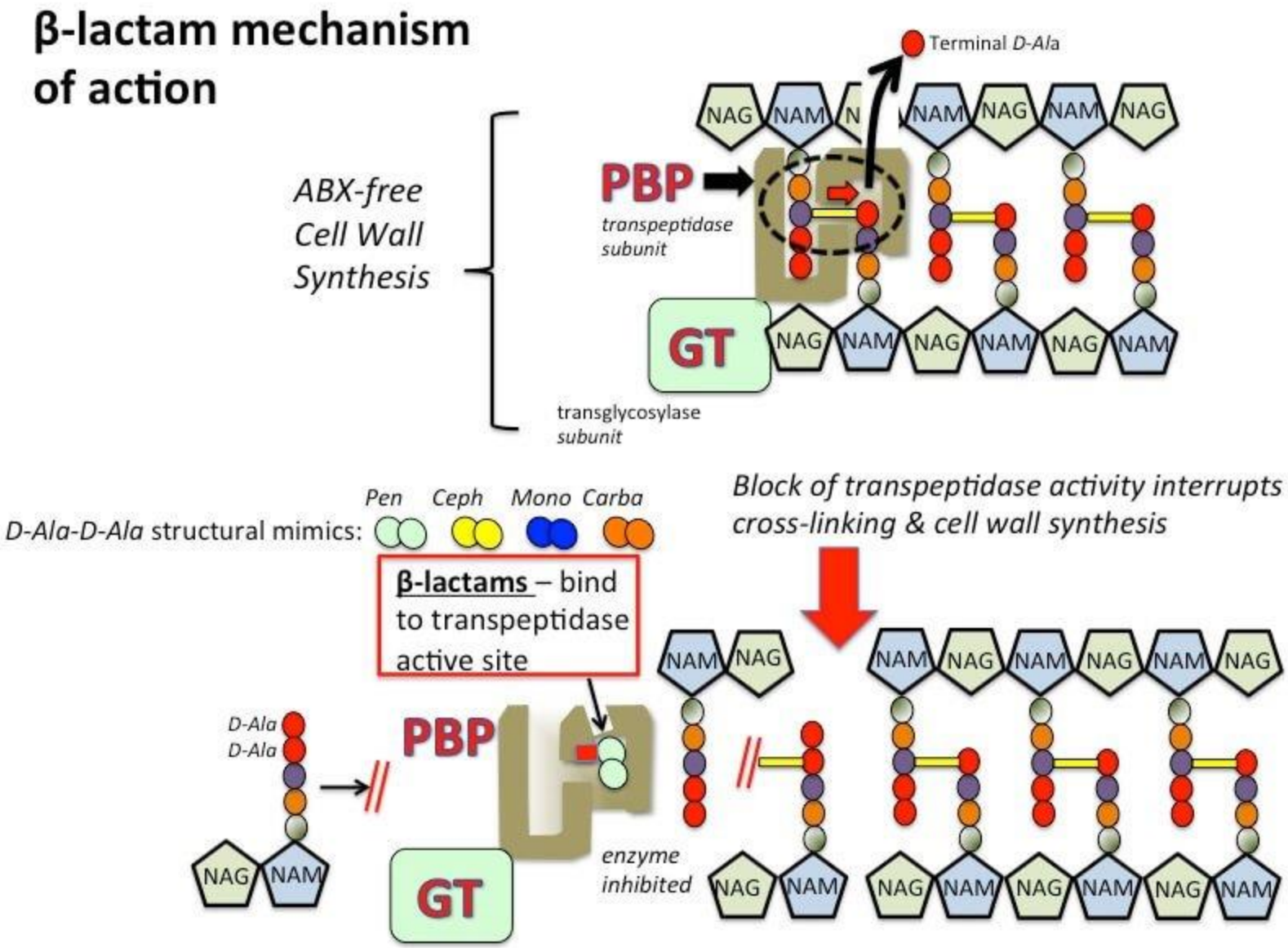
Efetivo contra *Pseudomonas aeruginosa* e outras bactérias gram-negativas

Beta-Lactâmicos – mecanismo de ação



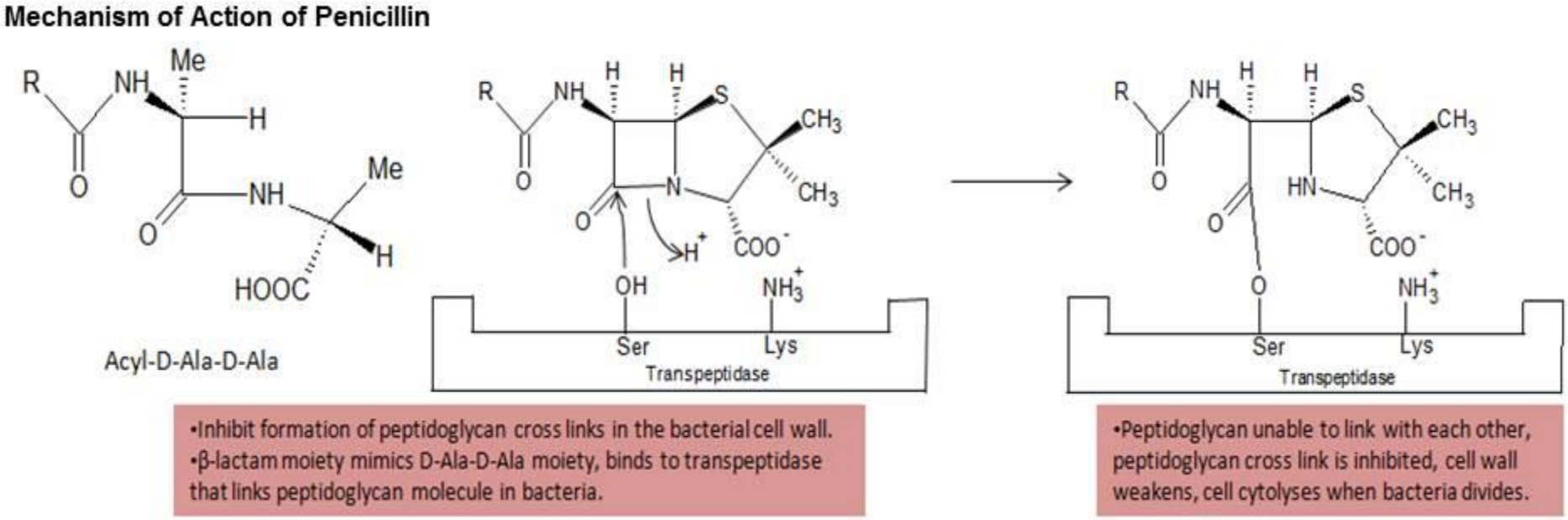
https://microbenotes.com/cell-wall-synthesis-inhibitors/

Beta-Lactâmicos – mecanismo de ação



https://microbenotes.com/cell-wall-synthesis-inhibitors/

Mecanismo de ação dos β-lactâmicos – inibição das transpeptidases



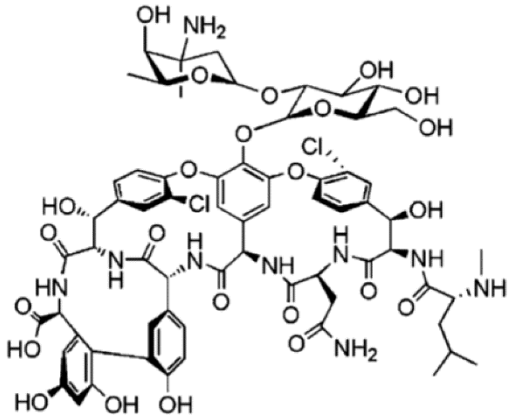
-Inibição da síntese do peptideoglicano

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)

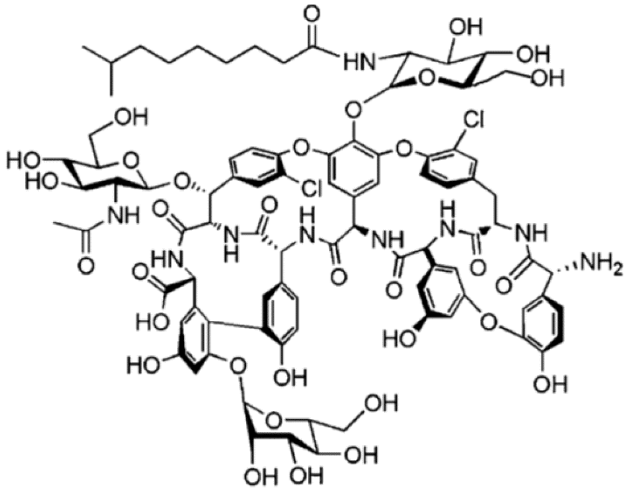
Antibiotics

Penicillin kills by interfering with the production of cell wall - as these E. coli grow in size, the weakened cell wall ruptures

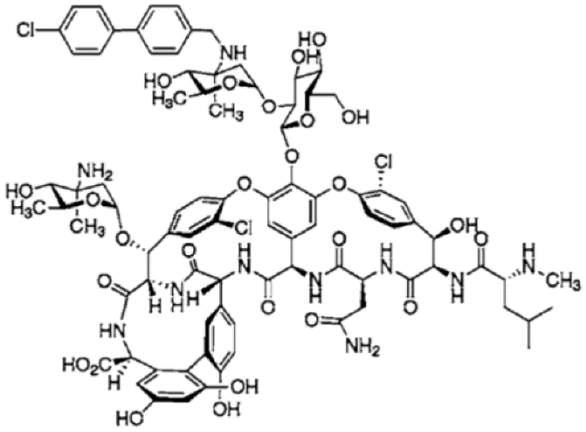
Glicopeptídeos



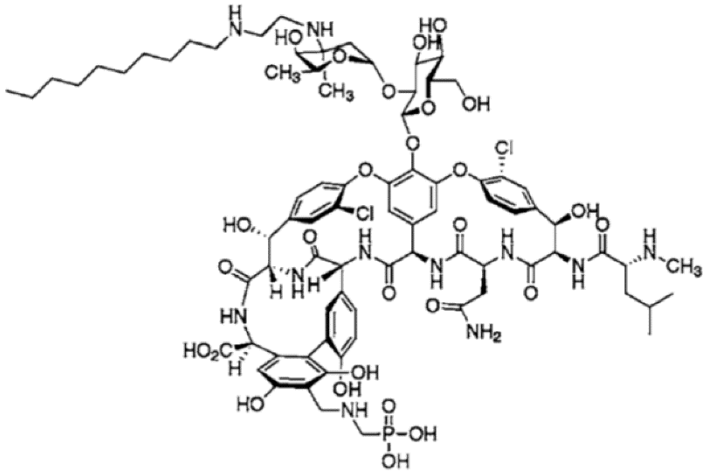
Vancomycin



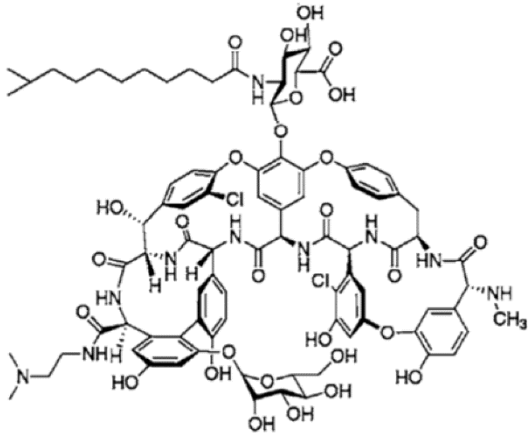
Teicoplanin (T-A2-2)



Oritavancin



Telavancin

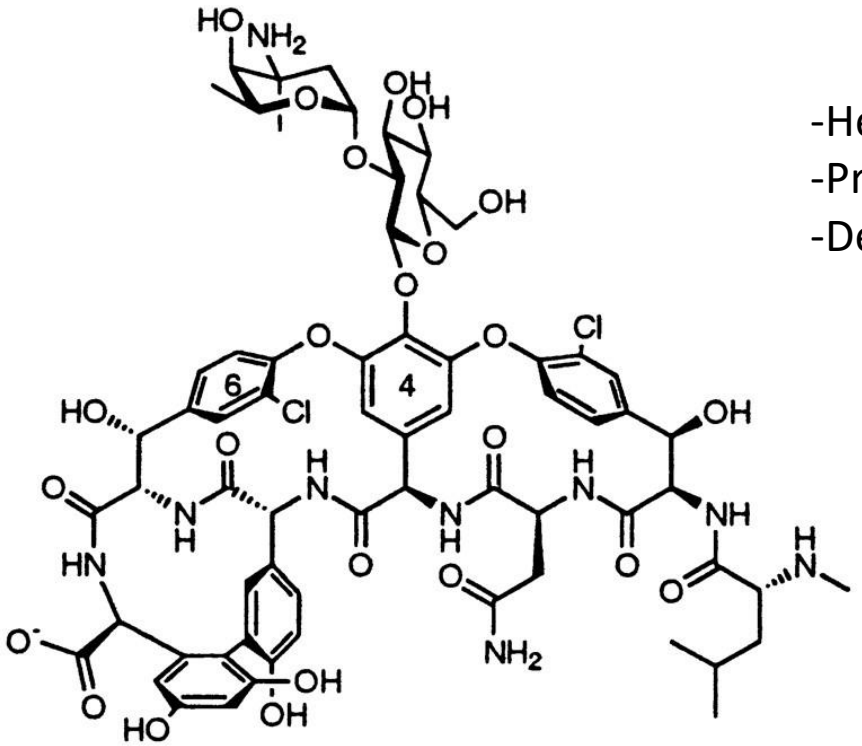


Dalbavancin

doi: 10.3390/antibiotics3040572

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.



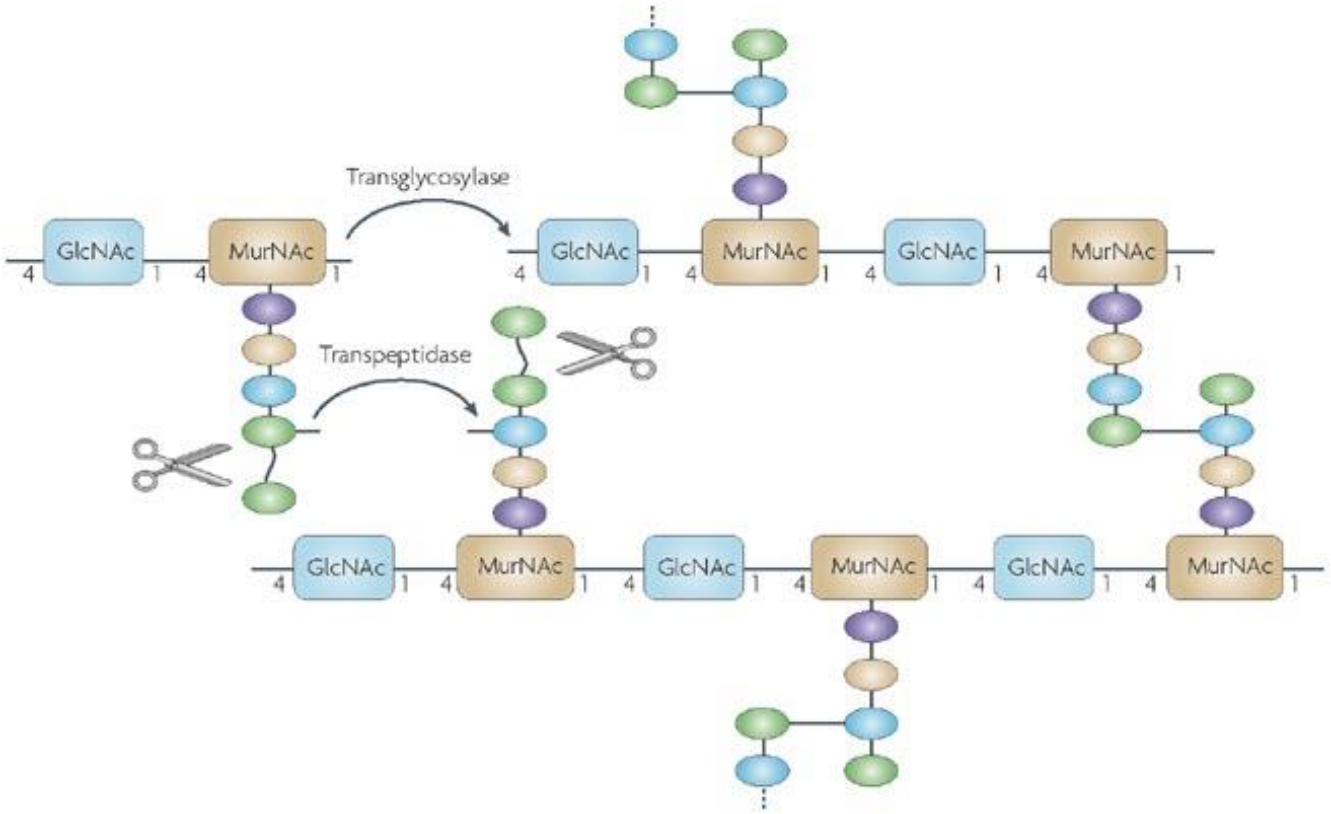
Vancomycin (1)

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

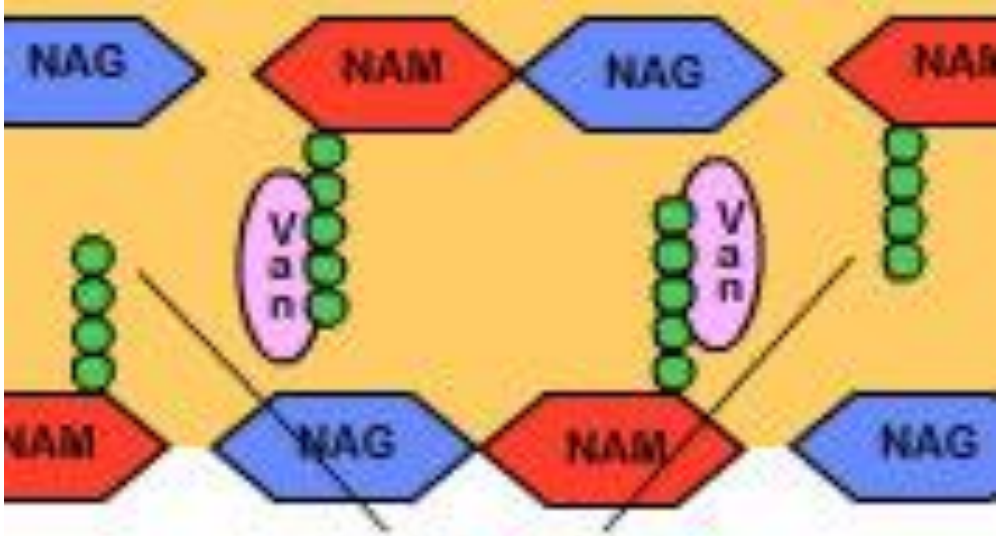
Mecanismo de ação

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

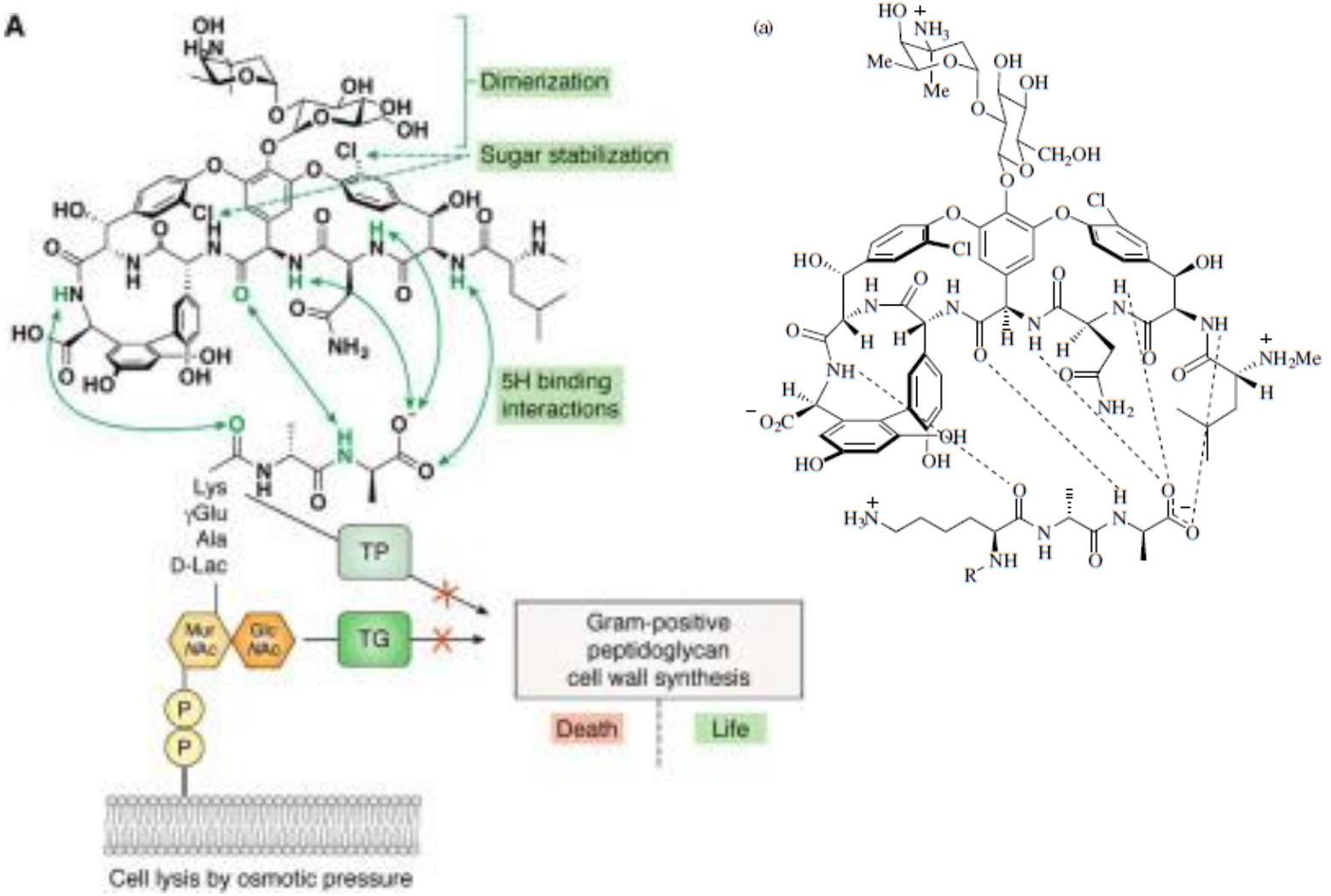


Nature Reviews | Microbiology

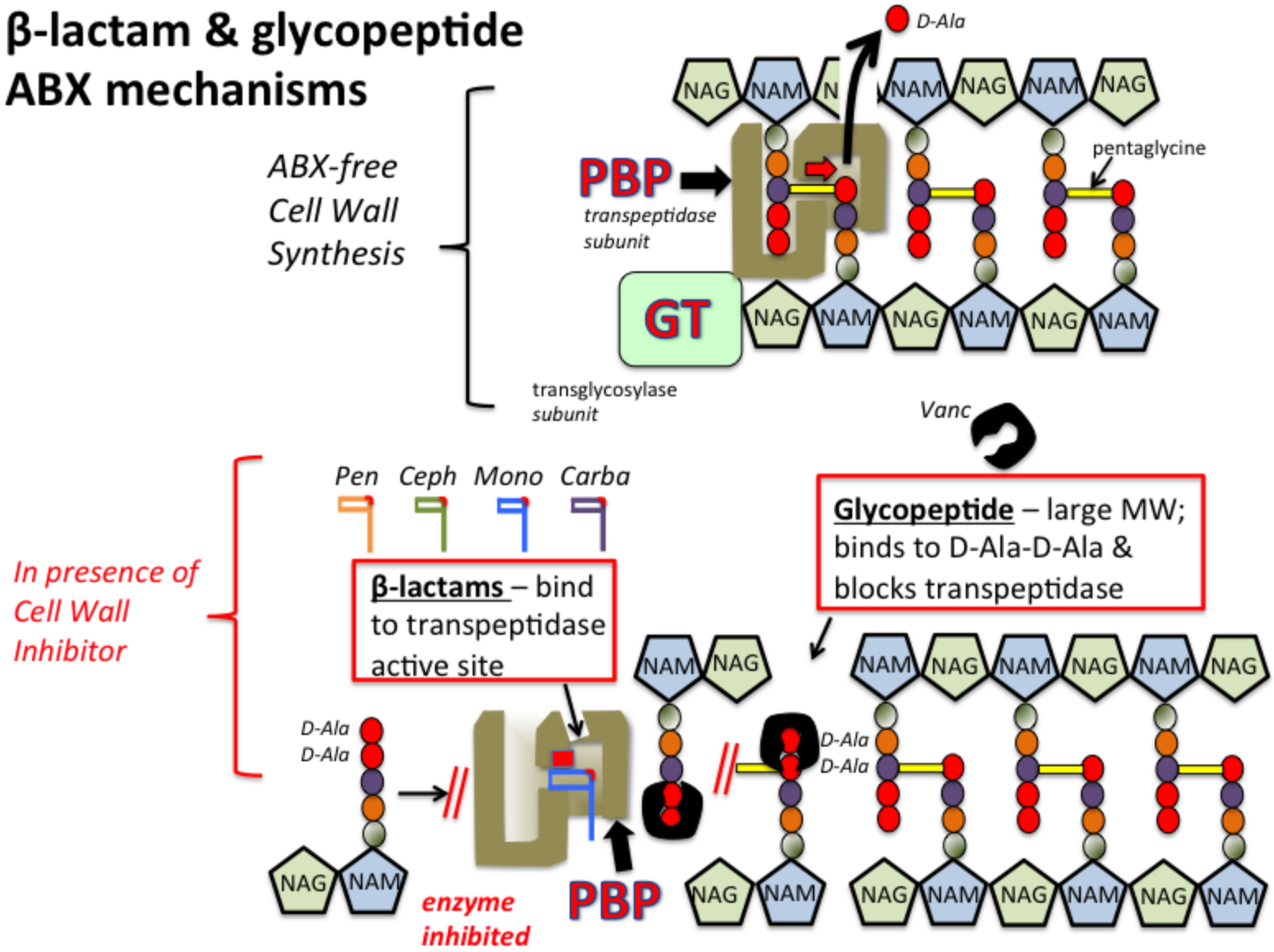


no peptide

cross-bridge

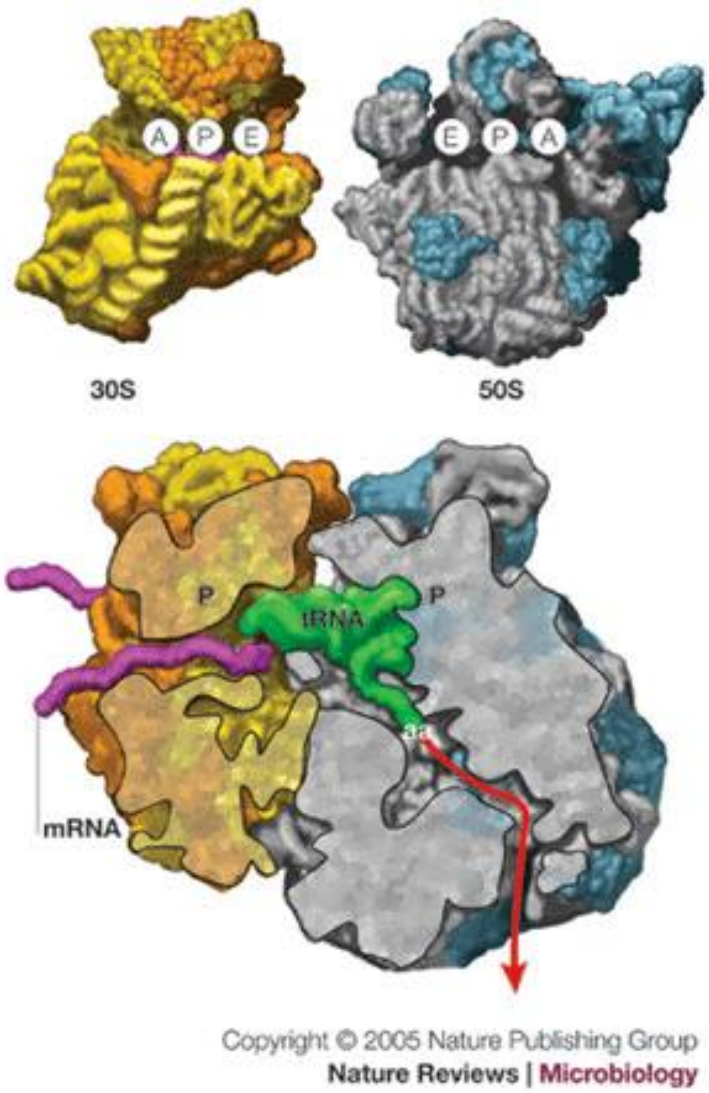

A
Dimerization
Sugar stabilization
5H binding interactions
Lys
γGlu
Ala
D-Lac
TP
TG
Gram-positive peptidoglycan cell wall synthesis
Death
Life
Cell lysis by osmotic pressure
(a)

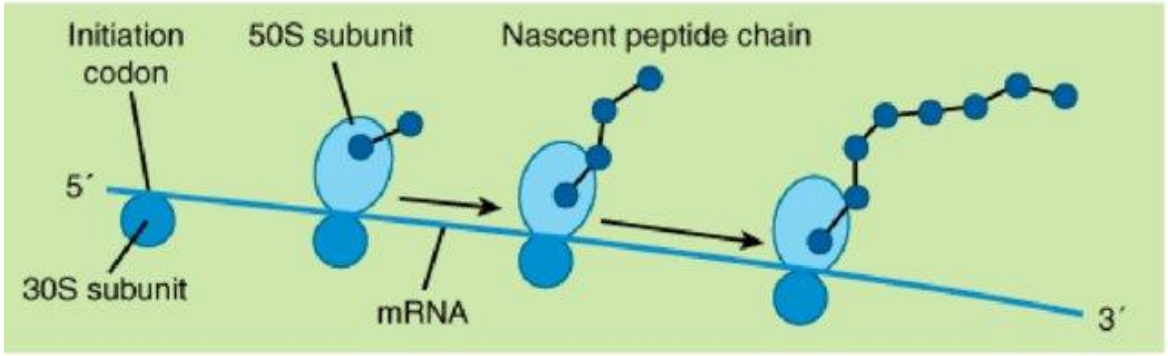
β-lactam & glycopeptide ABX mechanisms



2.Antibióticos que inibem a síntese proteica

Ribossomo bacteriano





Tetraciclinas

Características químicas :

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

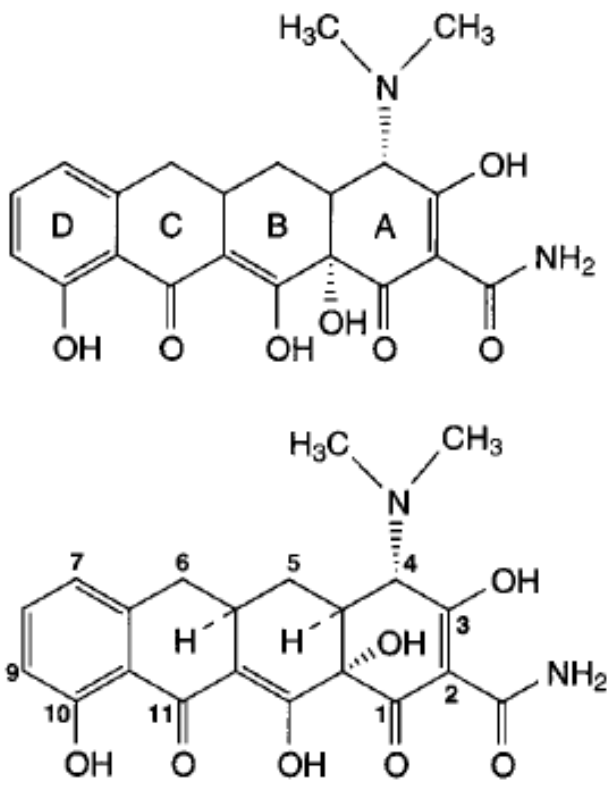


Figure 15.2. Tetracycline pharmacophore and numbering.

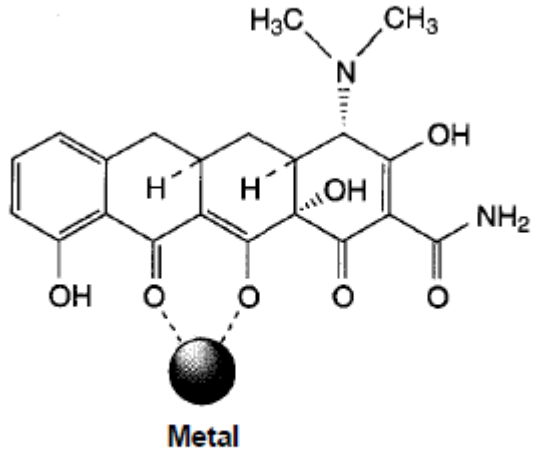
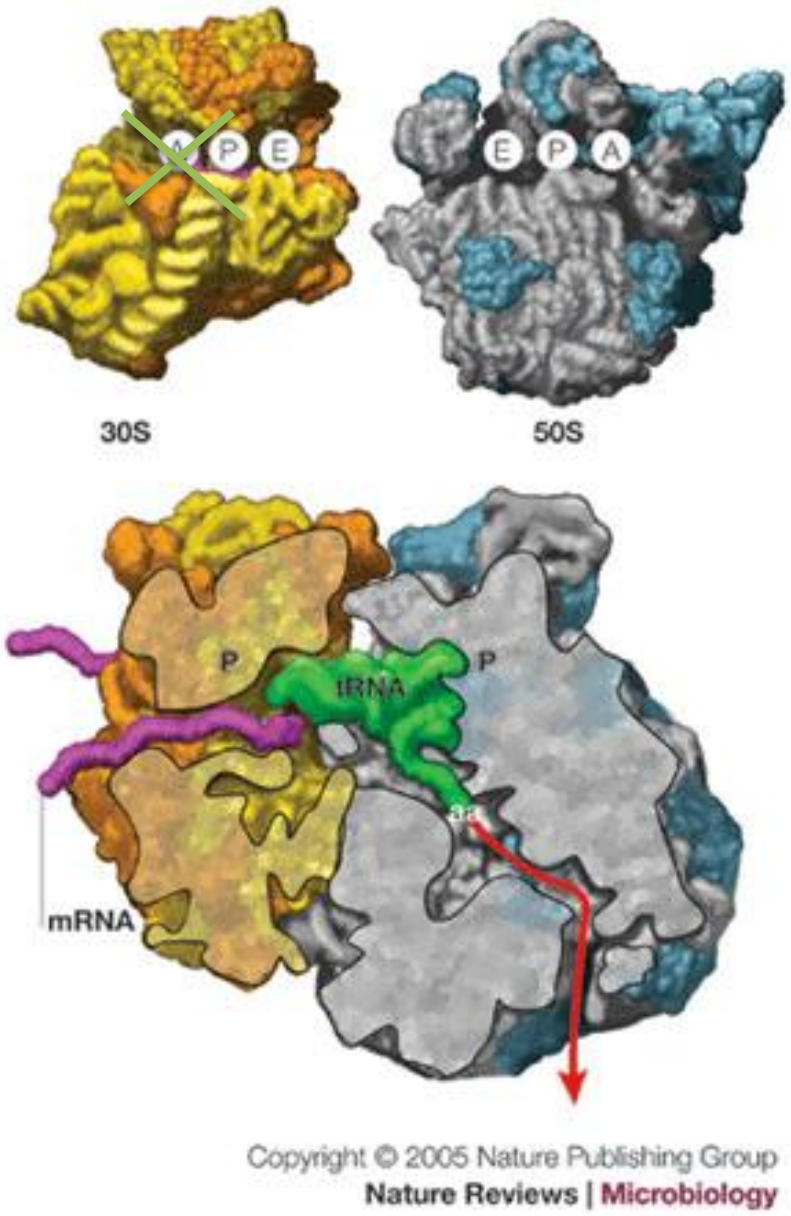
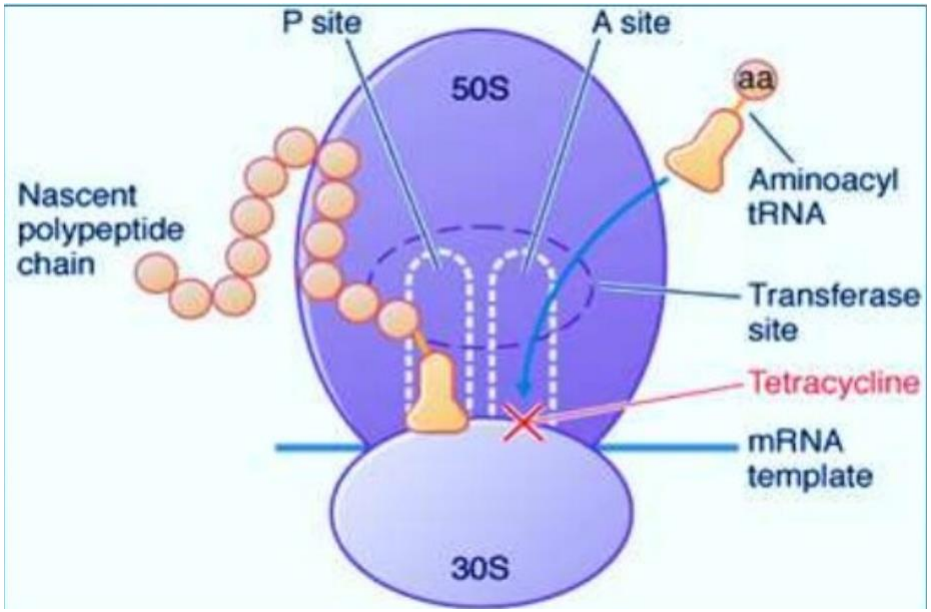


Figure 15.3. Binding of metals by tetracycline antibiotics.





Usado para tratamento de infecções por bactérias aeróbicas

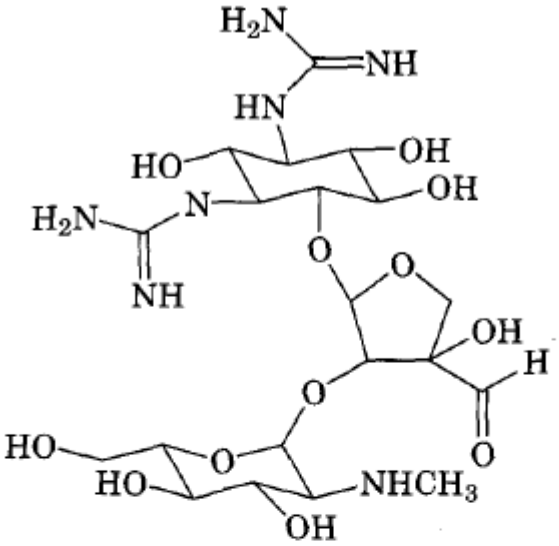
As tetraciclinas previnem a ocupância do sítio A pelo aminoacil-tRNA
Além disso, causa a baixa de GTP devido a disparar a hidrólise de GTP por que permite a apresentação do aminoacil-tRNA pelo EF-Tu.

Aminoglicosídeos

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

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

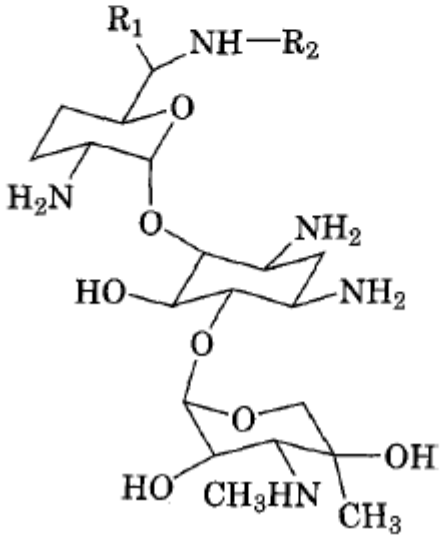
São altamente solúveis, mas são pobremente absorvidos oralmente



Estreptomicina

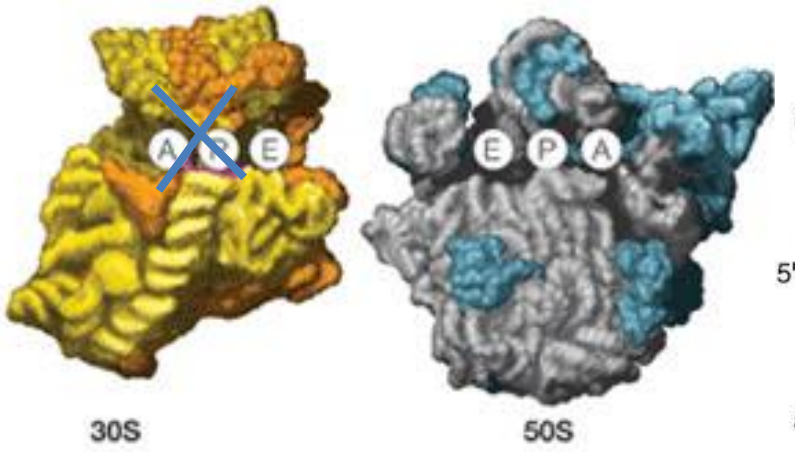
Table 1. List of aminoglycosides, there origin and discovery

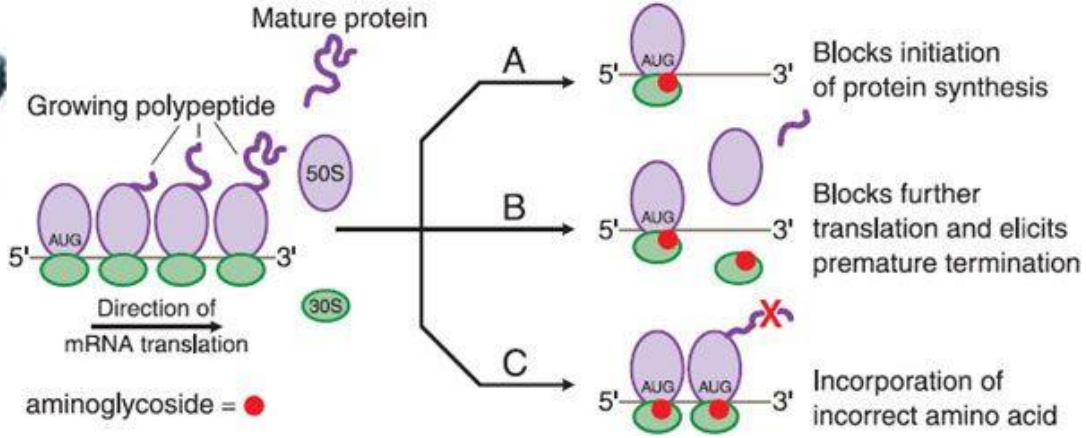
Name	Genero	Year discovered
Streptomycin	Streptomyces griseus	1944
Neomycin	Streptomyces fradiae	1949
Kanamycin	Streptomyces kanamyceticus	1957
Paromomycin	Streptomyces fradiae	1959
Gentamicin	Micromonospora purpurea	1963
Tobramycin	Streptomyces tenebrarius	1968
Amikacin	Streptomyces kanamyceticus	1972
Netilmicin	Micromonospora inyoensis	1975
Spectinomycin	Streptomyces spectabilis	1962
Sisomicin	Micromonospora inyoensis	1970
Dibekacin	Streptomyces kanamyceticus	1971
Isepamicin	Micromonospora purpurea	1978

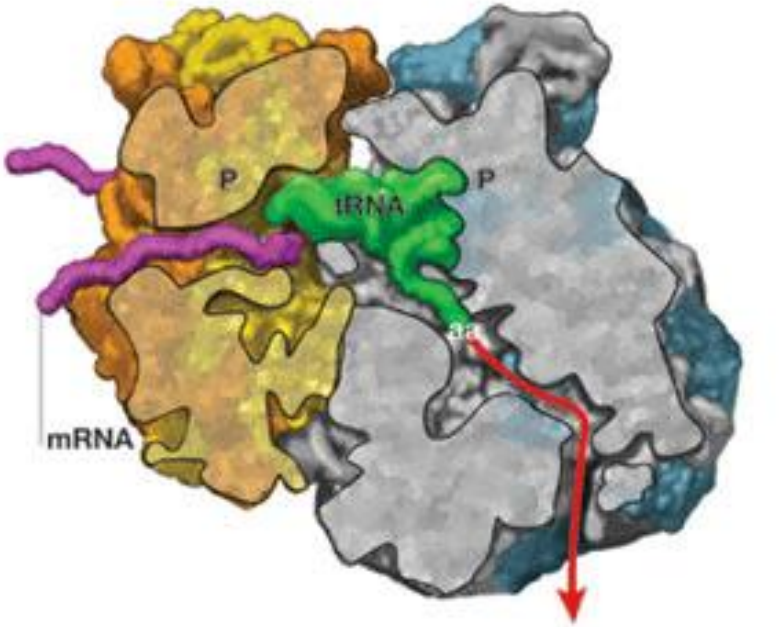


Gentamicina

Aminoglicosídeos







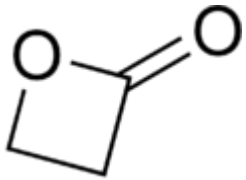
Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

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

Eles interagem com o rRNA 16S

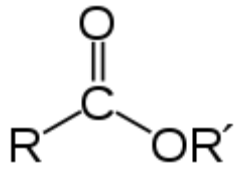
Ocorre uma mudança conformacional no rRNA ou o bloqueio da translocação do tRNA do sítio A para o Sitio P depois da transferência do peptidil mantendo o ribossomo em uma conformação inativa

Macrolídeos



Macrolídeos = largas lactonas macrocíclicas

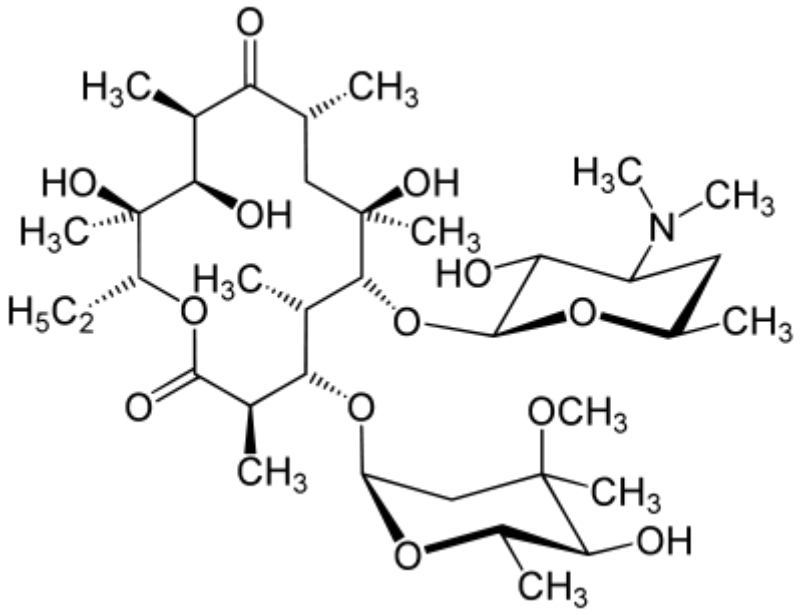
Os macrolídeos geralmente são lipofílicos



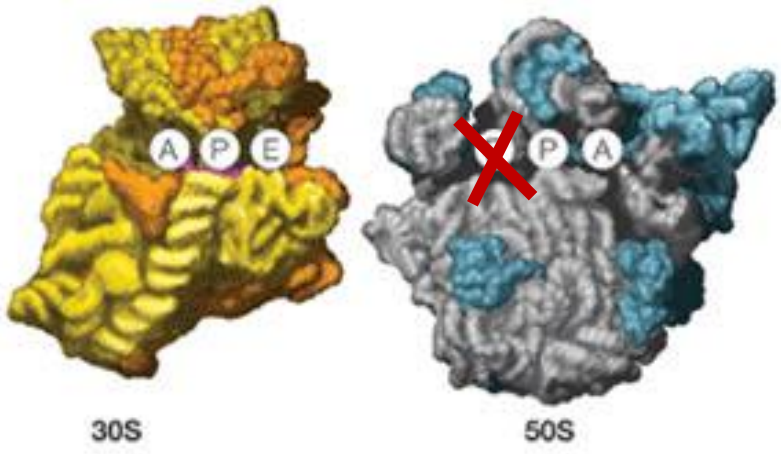
Os anéis lactônicos são chamados de agliconas e este é funcionalizado por carboidratos

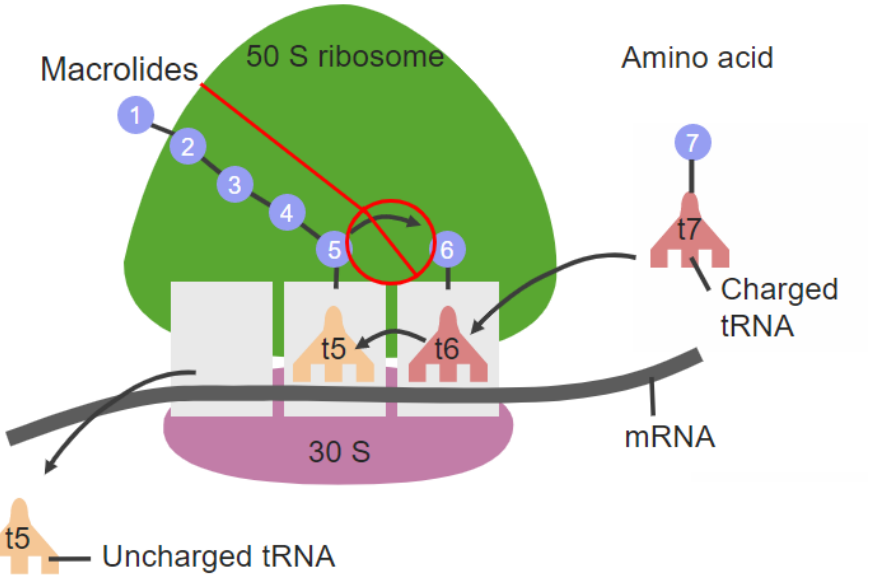
Os macrolídeos de importância clínica têm agliconas de 12-16 átomos com um ou mais açúcares ou aminoaçúcares ligados

Ex: Eritromicina/azitromicina

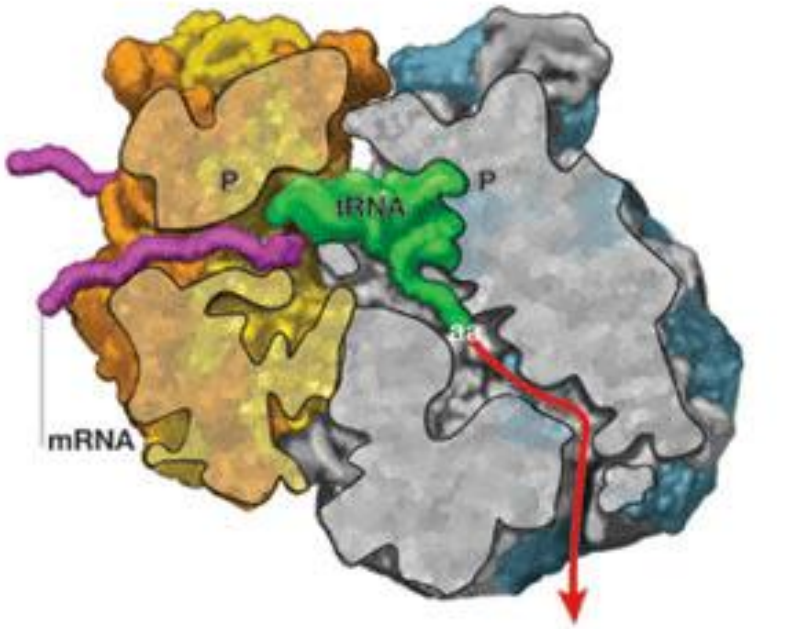


Macrolídeos

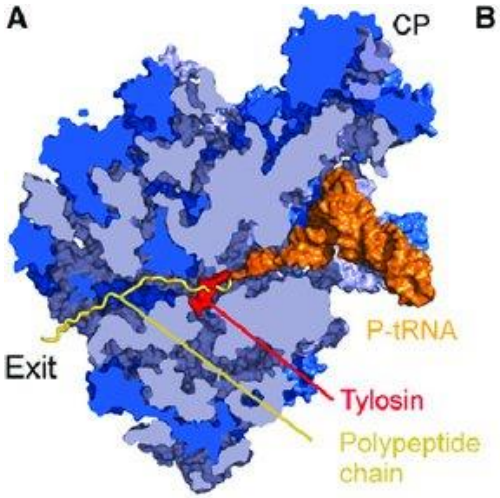


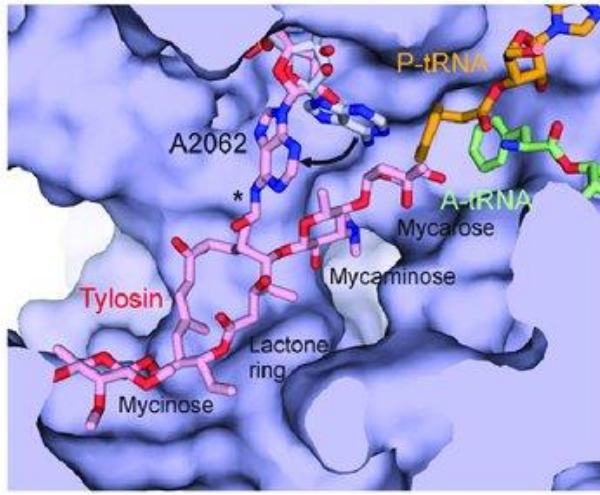


Macrolídeos podem inibir a translocação da cadeia polipeptídica em formação



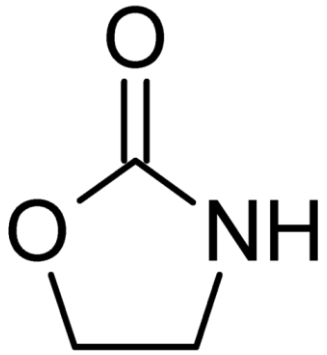
Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology



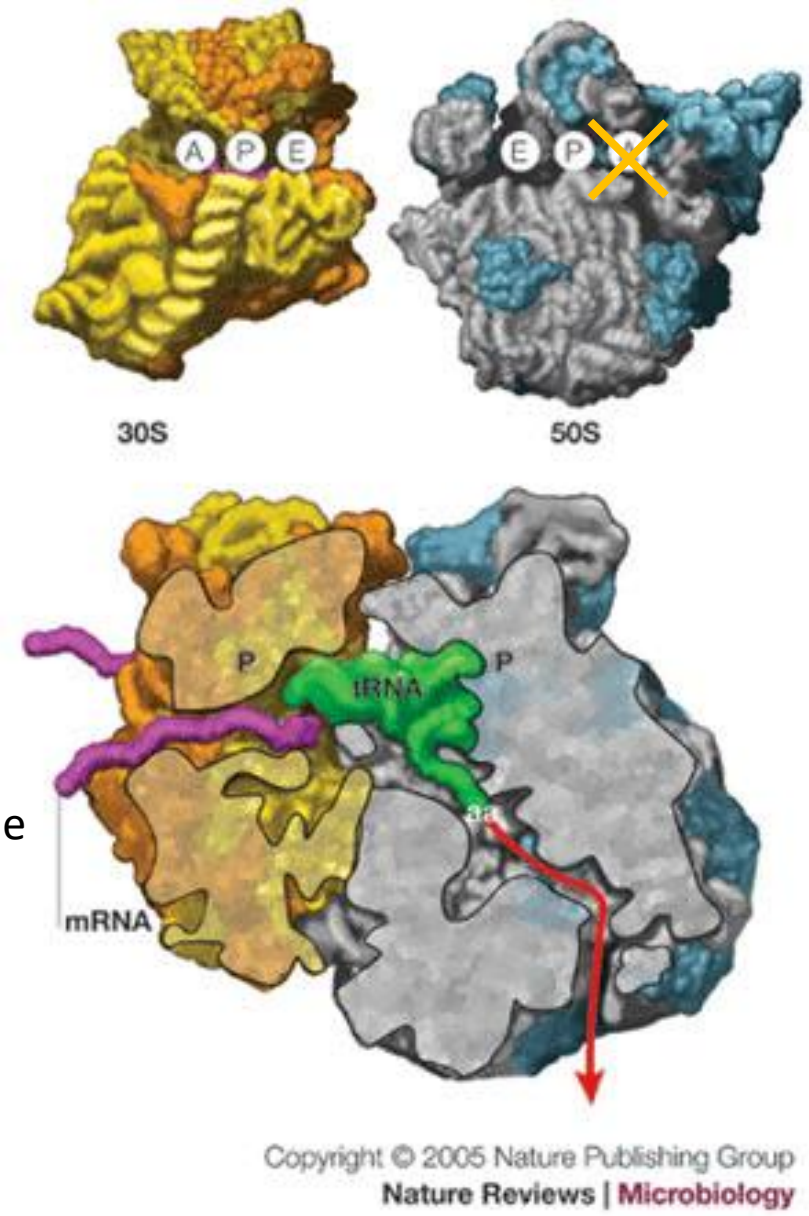


Macrolídeos ligam-se ao sítio P ribossomal e bloqueam a elongação do peptídeo no túnel

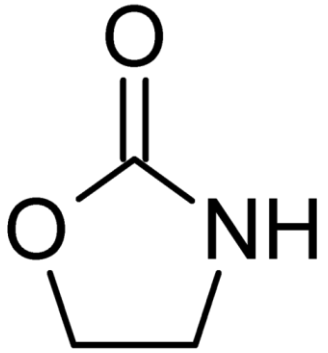
Oxazolidinonas



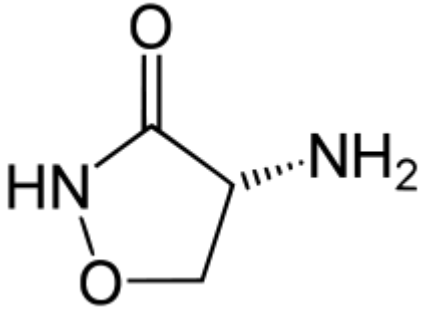
2-Oxazolidonas são compostos orgânicos heterocíclicos contendo ambos nitrogênio e oxigênio em um anel de 5 átomos .



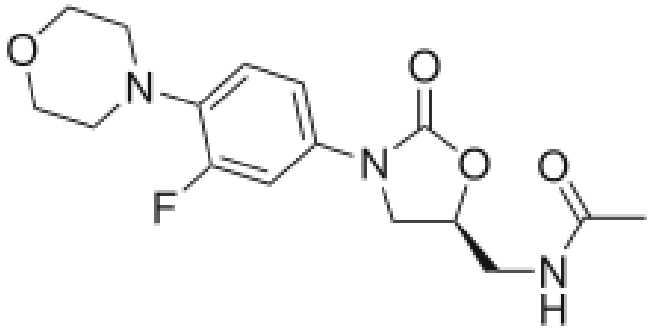
Oxazolidinonas



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



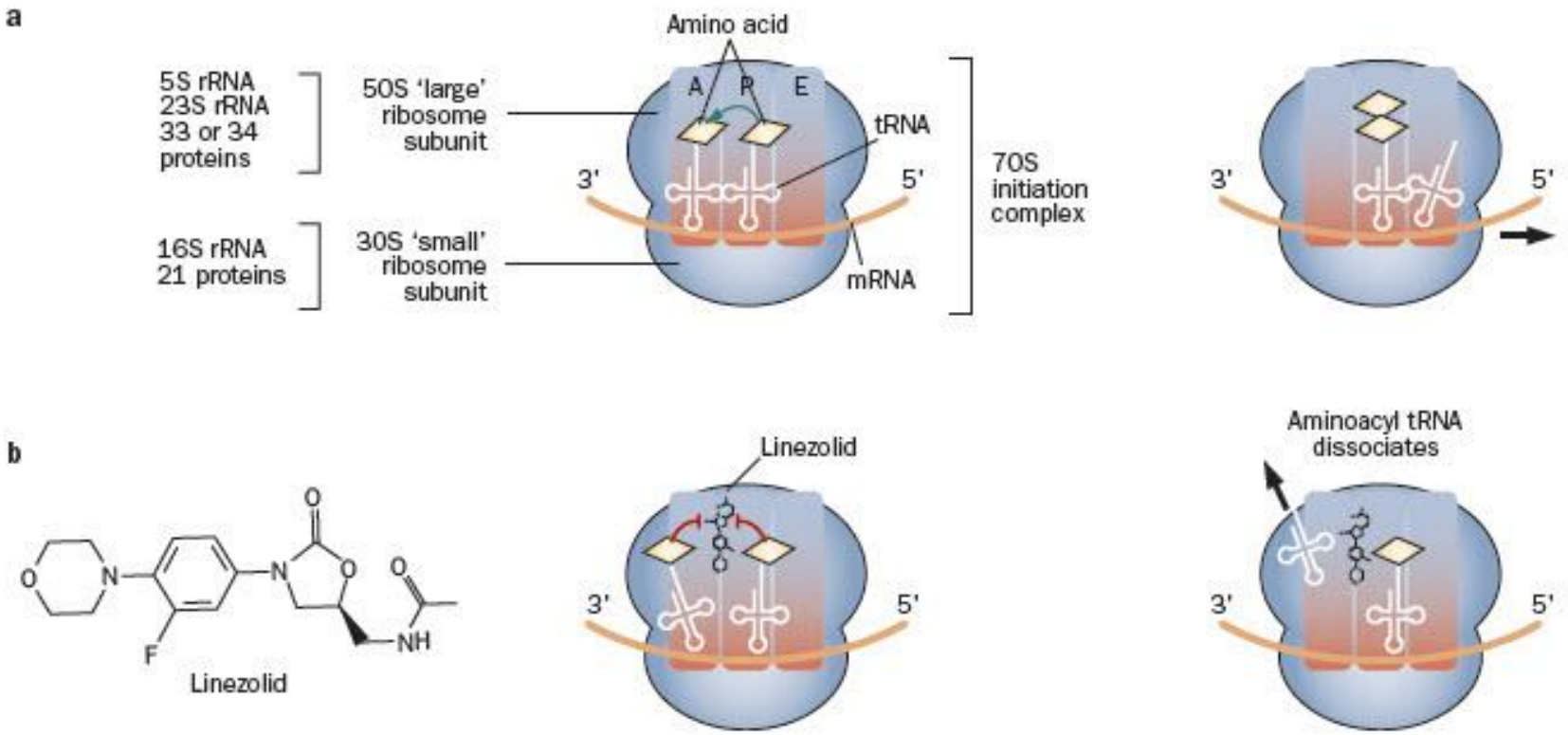
Linezolida (Zyvox) foi o primeiro agente desta classe aprovado e é avaliado para administração intravenosa



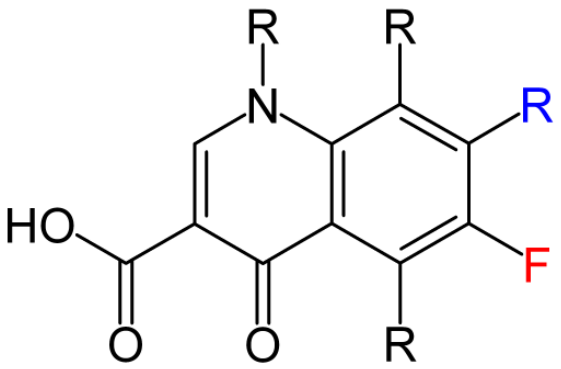
Mecanismo de ação

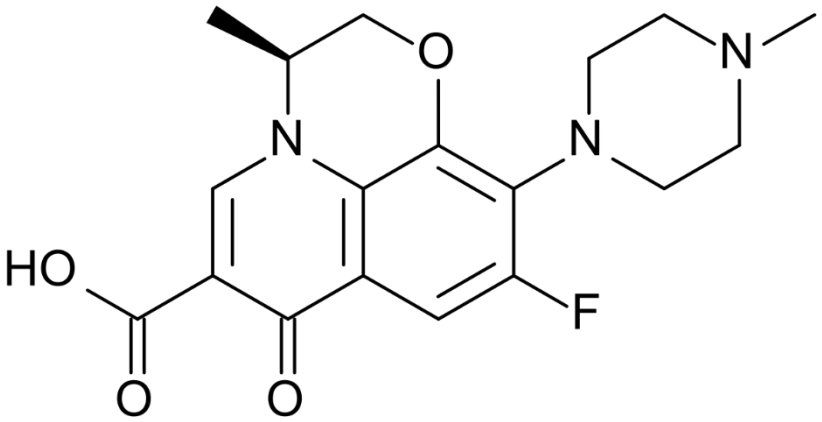
Linezolida bloquea o primeiro passo da síntese proteica, a inicição, diferentemente dos outros antibióticos inibidores da síntese proteica

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

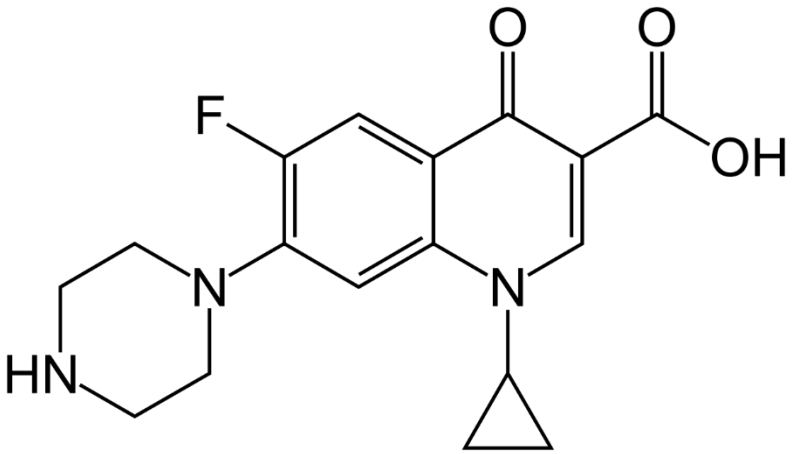


3. Antibióticos que inibem a replicação do DNA: Fluoro/quinolonas





Levofloxacina



ciprofloxaxina

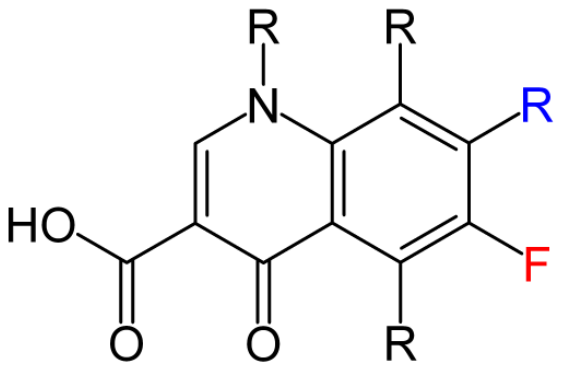
Fluoro/Quinolonas

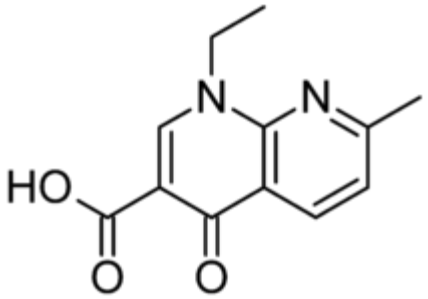
São antimicrobianos de amplo espectro e são bactericidas.

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

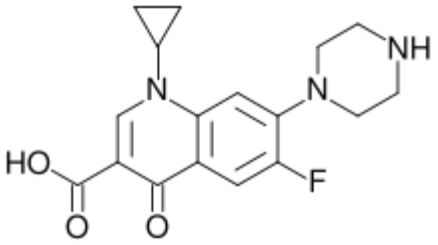
Eles atuam sob a DNA girase e impedem a duplicação do DNA

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

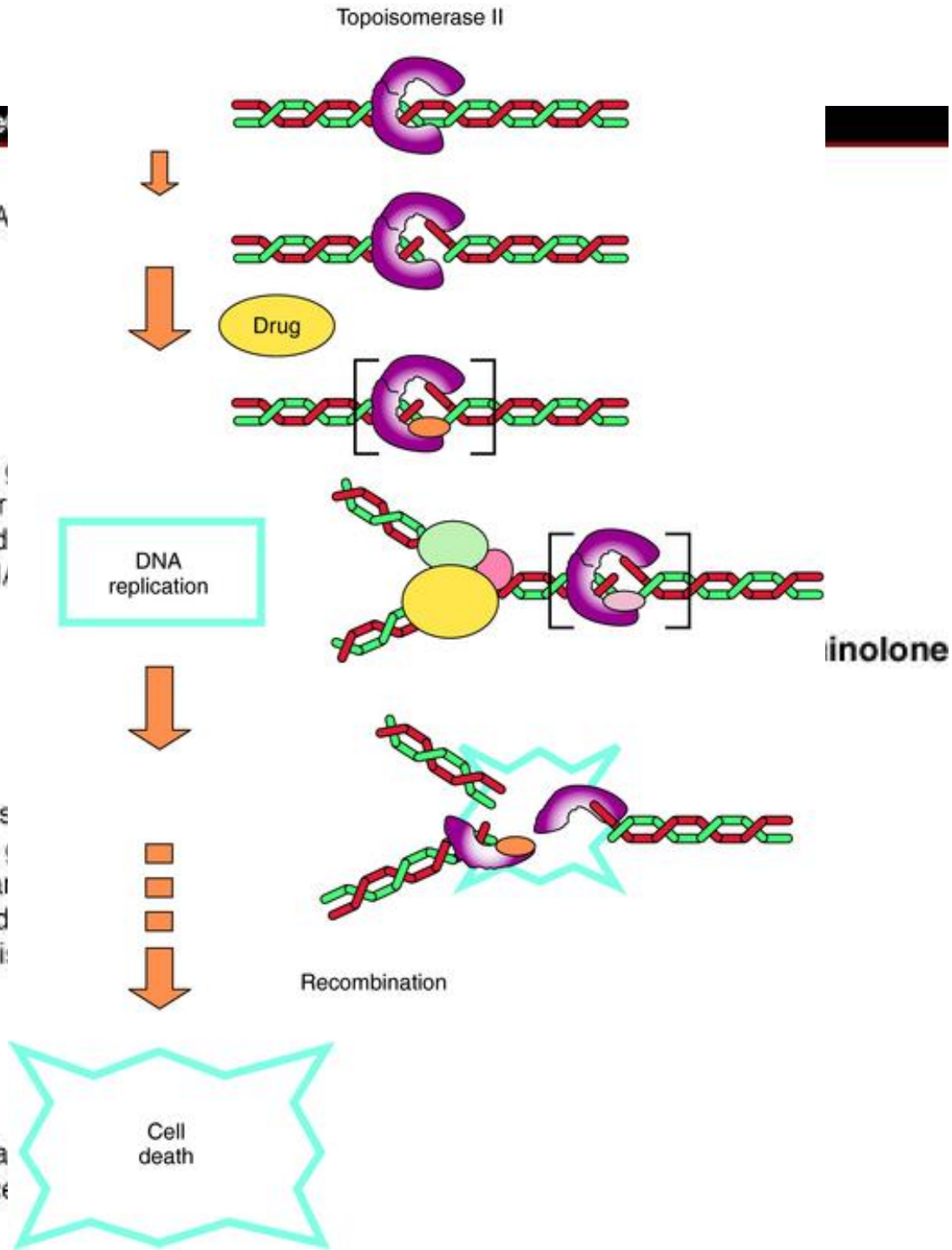




Ácido Nalidíxico



Ciprofloxacina

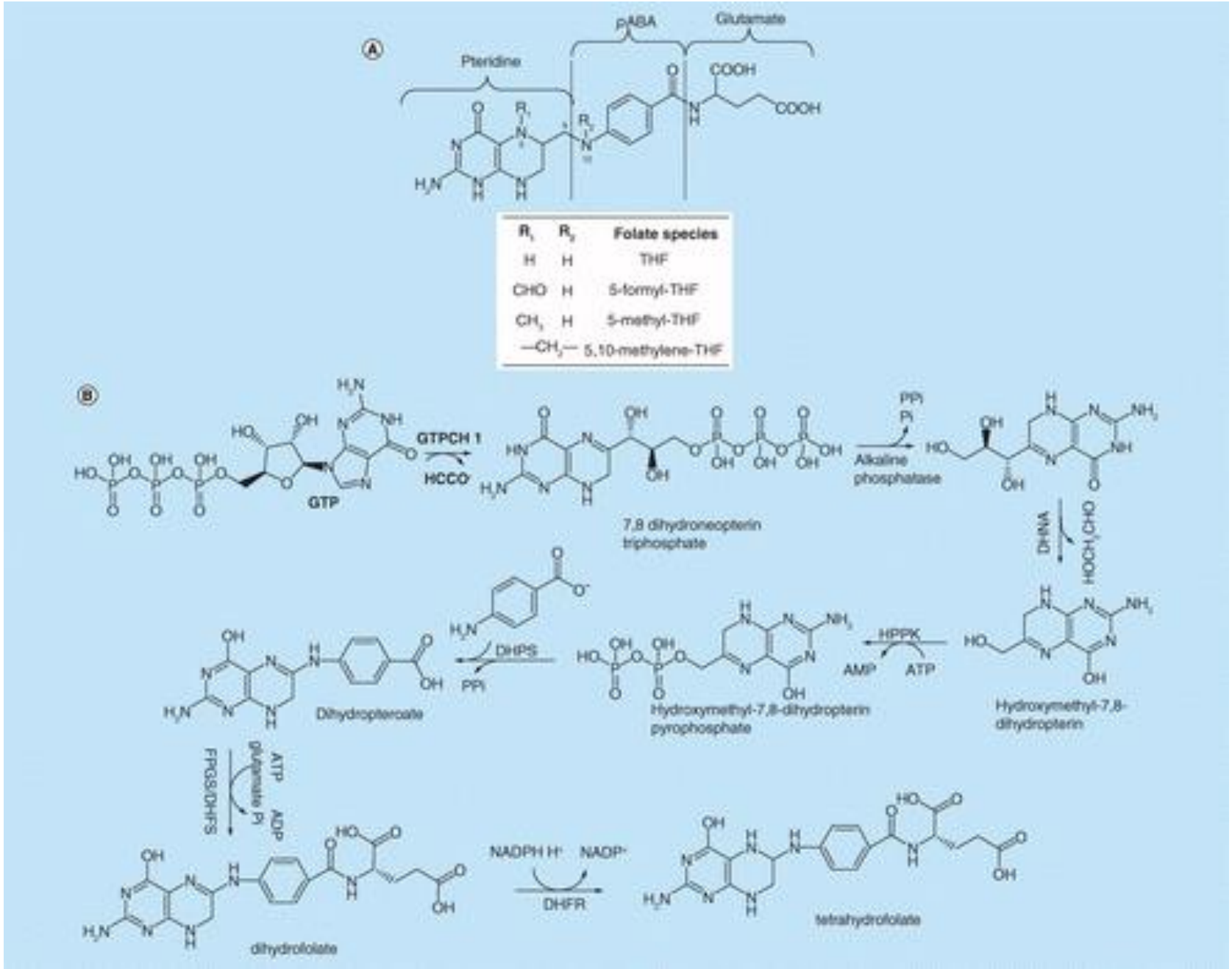

Topoisomerase II
Drug
DNA replication
Recombination
Cell death

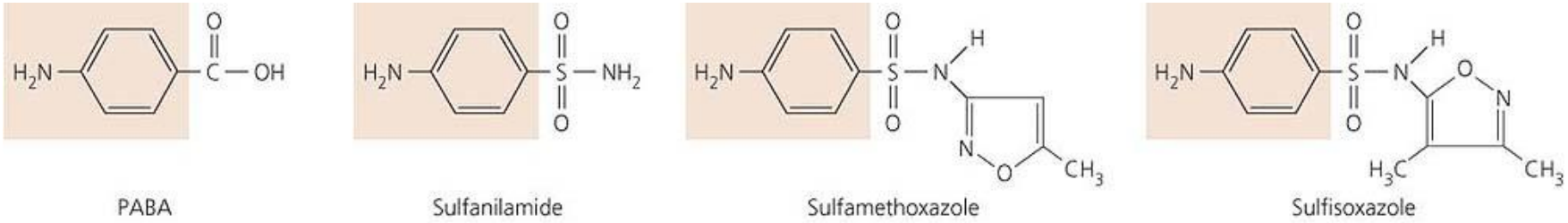
4. Inibidores metabólicos

Sulfonamidas e trimetoprina

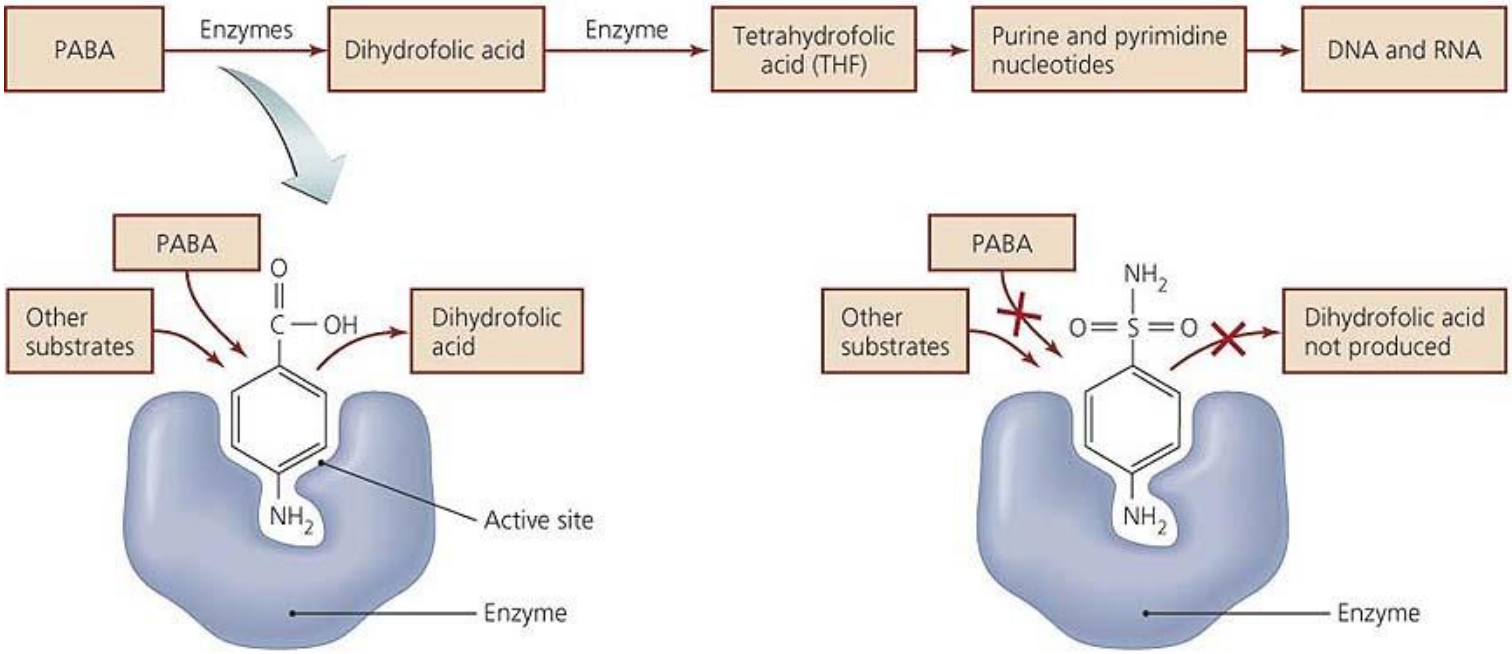
- Sulfas são similares em estrutra ao **PABA**, um intermediário crítico na síntese de nucleotídeos para síntese de DNA e RNA.
- Sulfas bloqueam a síntese de DNA/RNA e assim, a **síntese proteica**.
- Inibem a enzima dihidropteroato sintase

Biossíntese de folato em bactérias



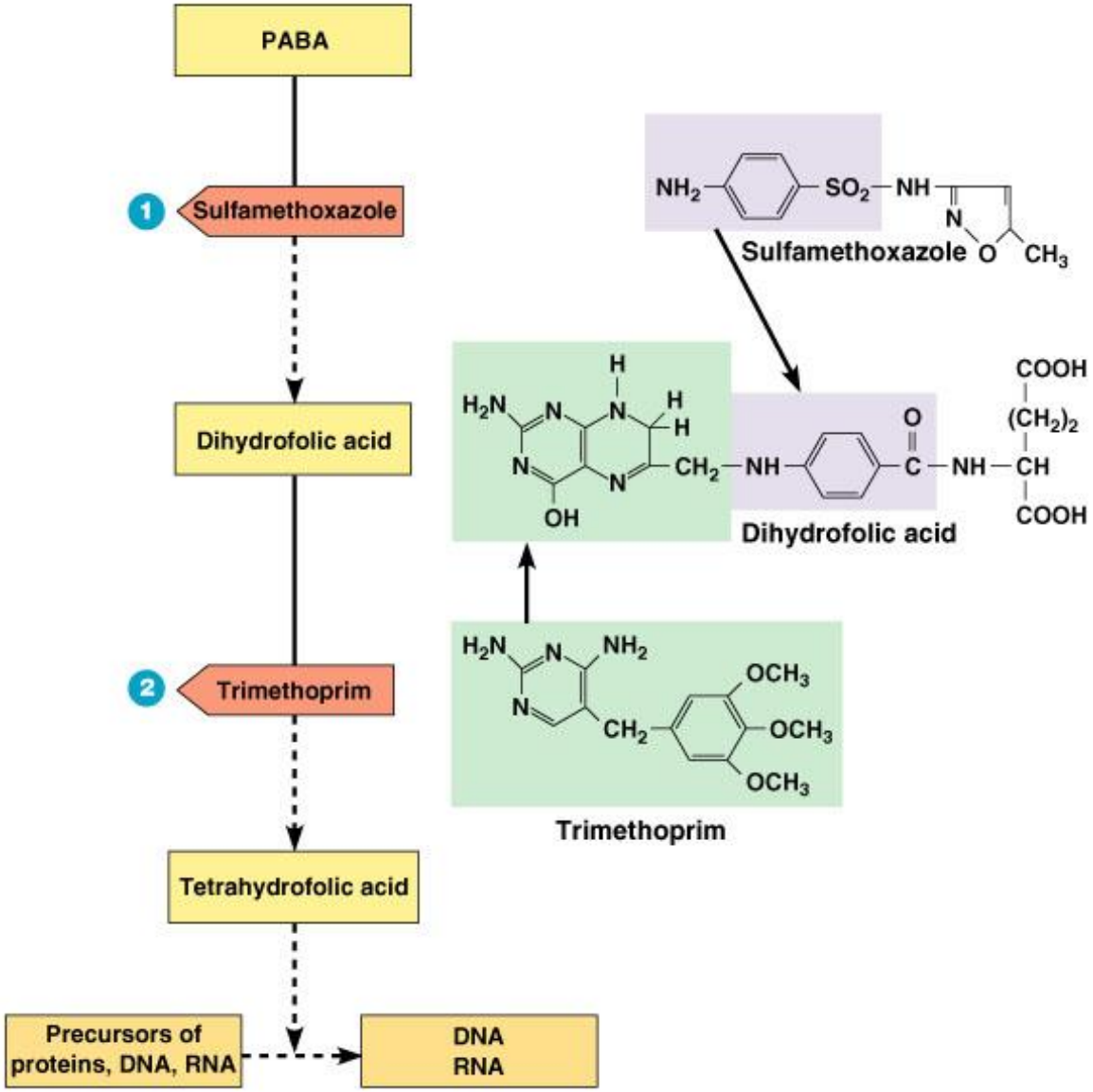


(a) Para-aminobenzoic acid (PABA) and its structural analogs, the sulfonamides

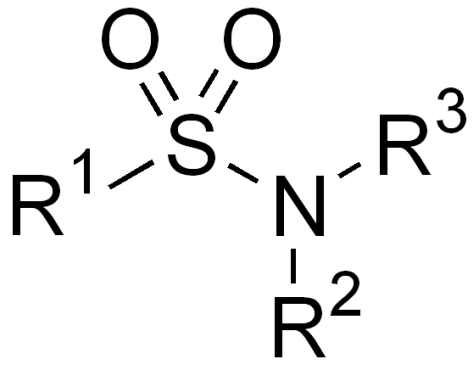


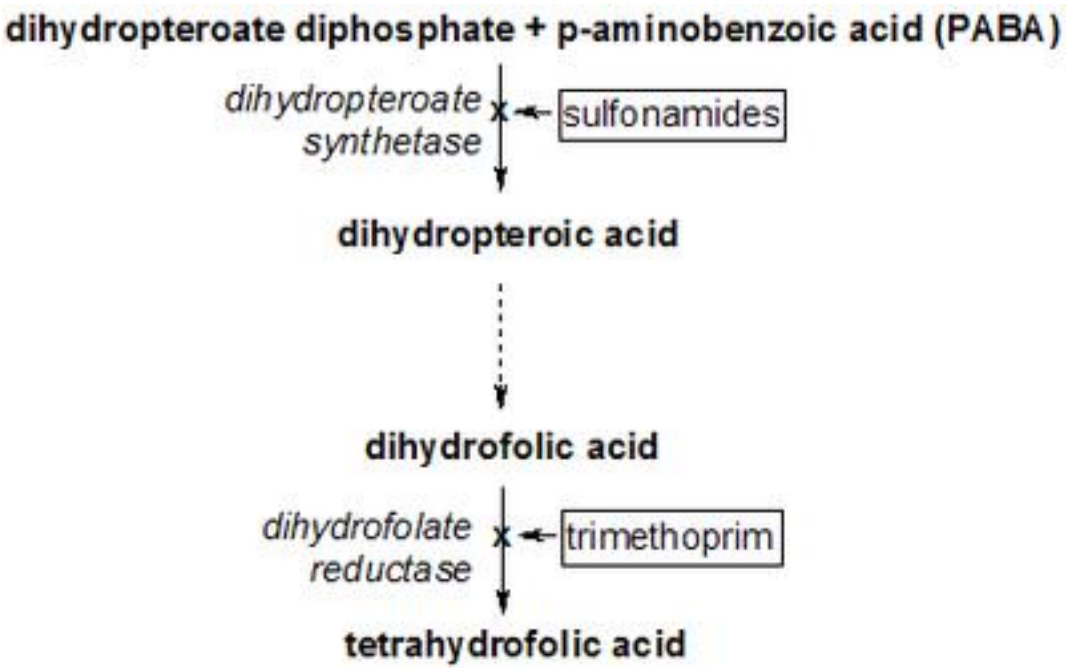
(b) Role of PABA in folic acid synthesis in bacteria and protozoa

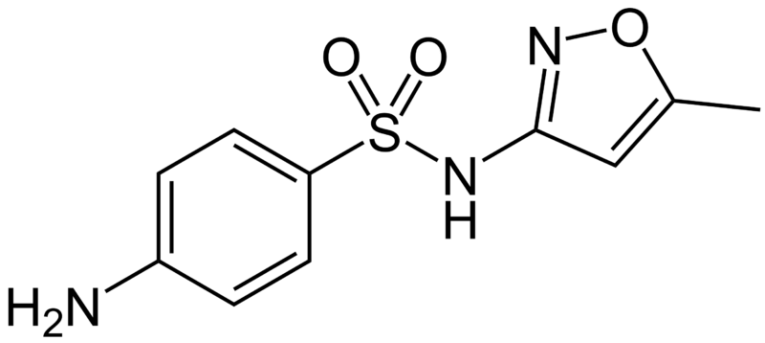
(c) Inhibition of folic acid synthesis by sulfonamide


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

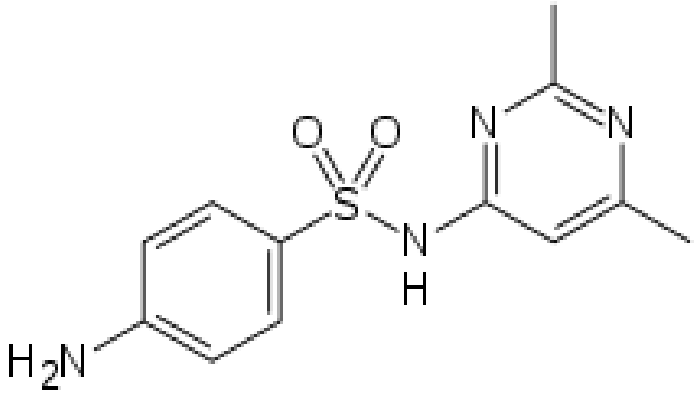
Sulfas


O
O
S
R1
R3
N
R2

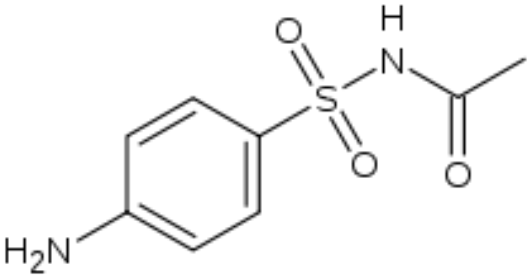

dihydropteroate diphosphate + p-aminobenzoic acid (PABA)
dihydropteroate synthetase
sulfonamides
dihydropteroic acid
dihydrofolic acid
dihydrofolate reductase
trimethoprim
tetrahydrofolic acid



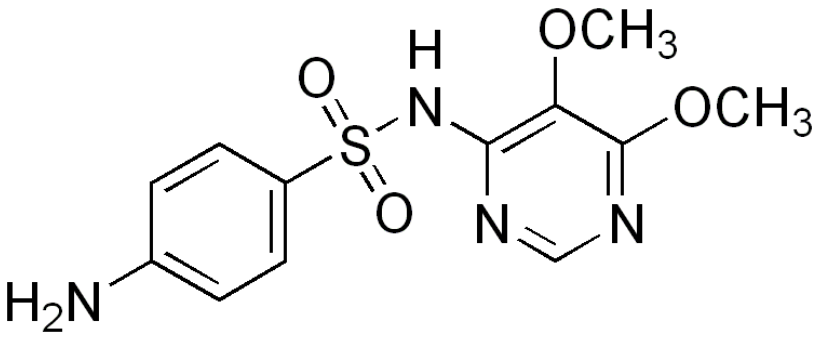
Sulfametazole



Sulfisomidine

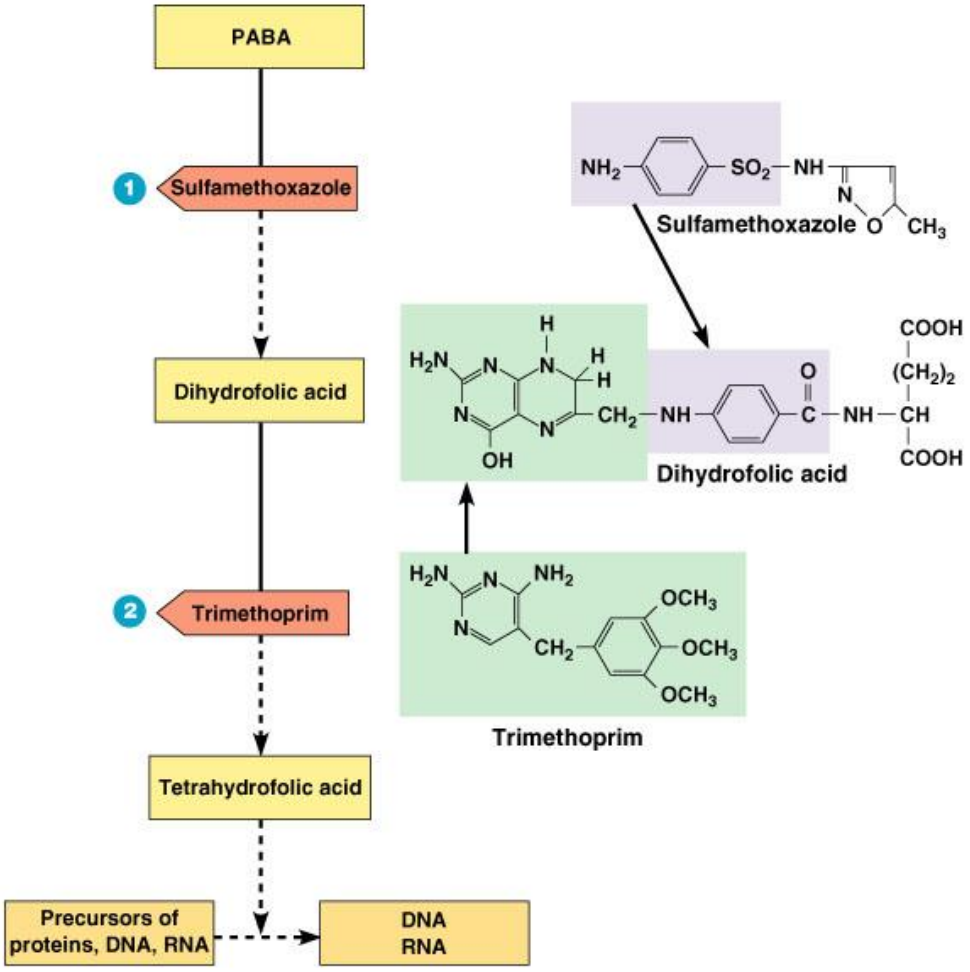


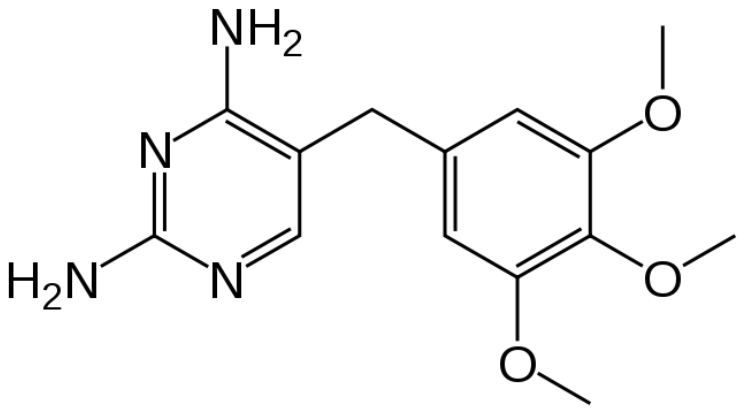
Sulfacetamide



Sulfadoxine

Trimetoprina – inibe a enzima dihidrofolato redutase

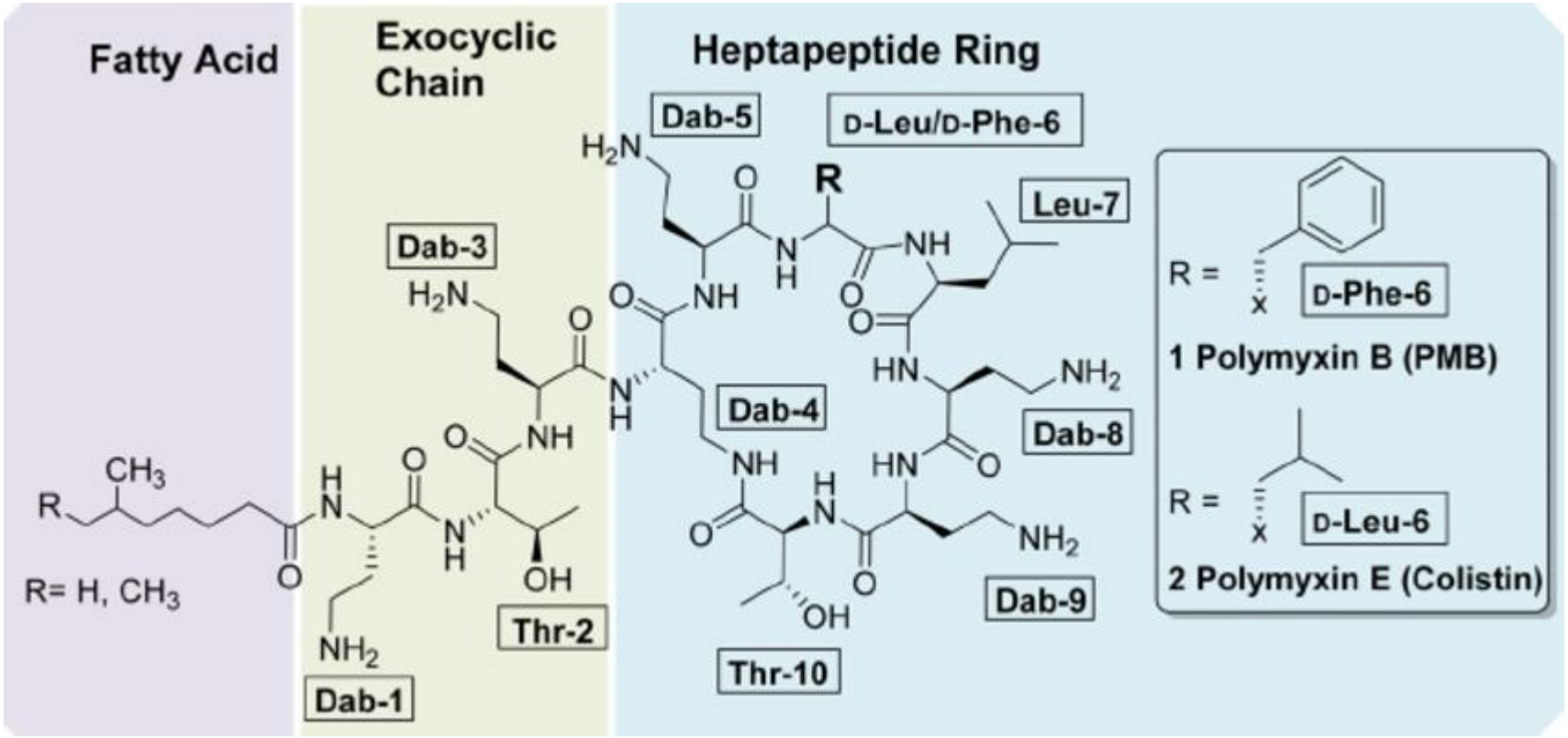


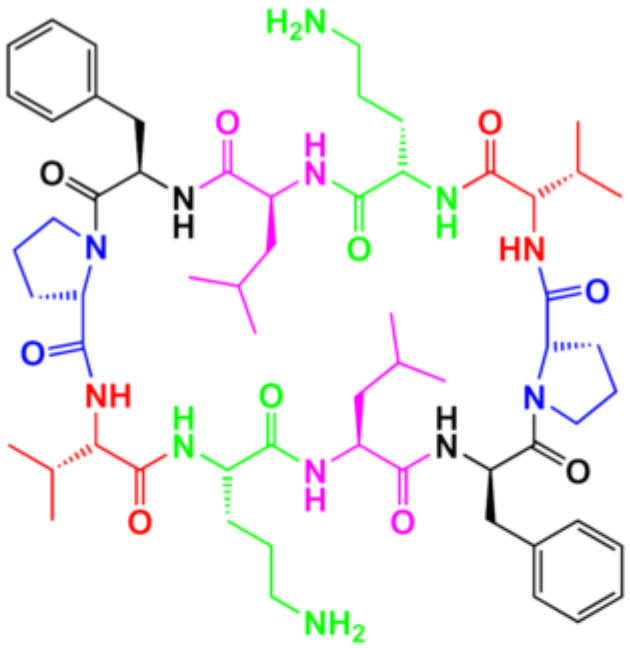


5-(3,4,5- trimethoxybenzyl) pyrimidine- 2,4- diamine

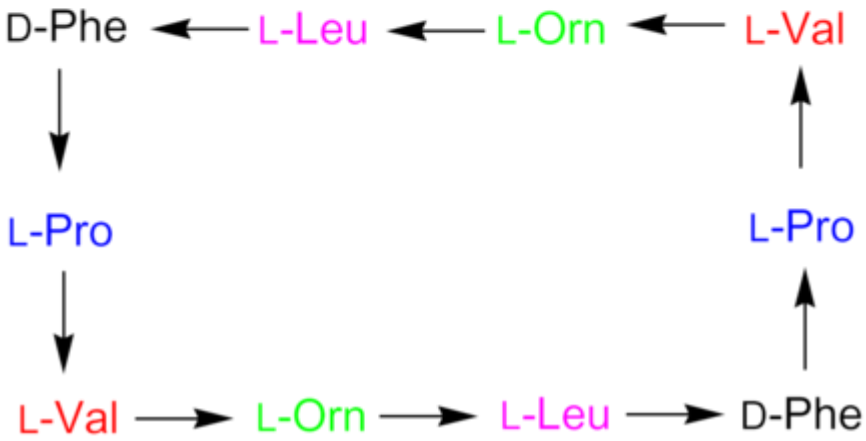
5. Destruição da membrana plasmática

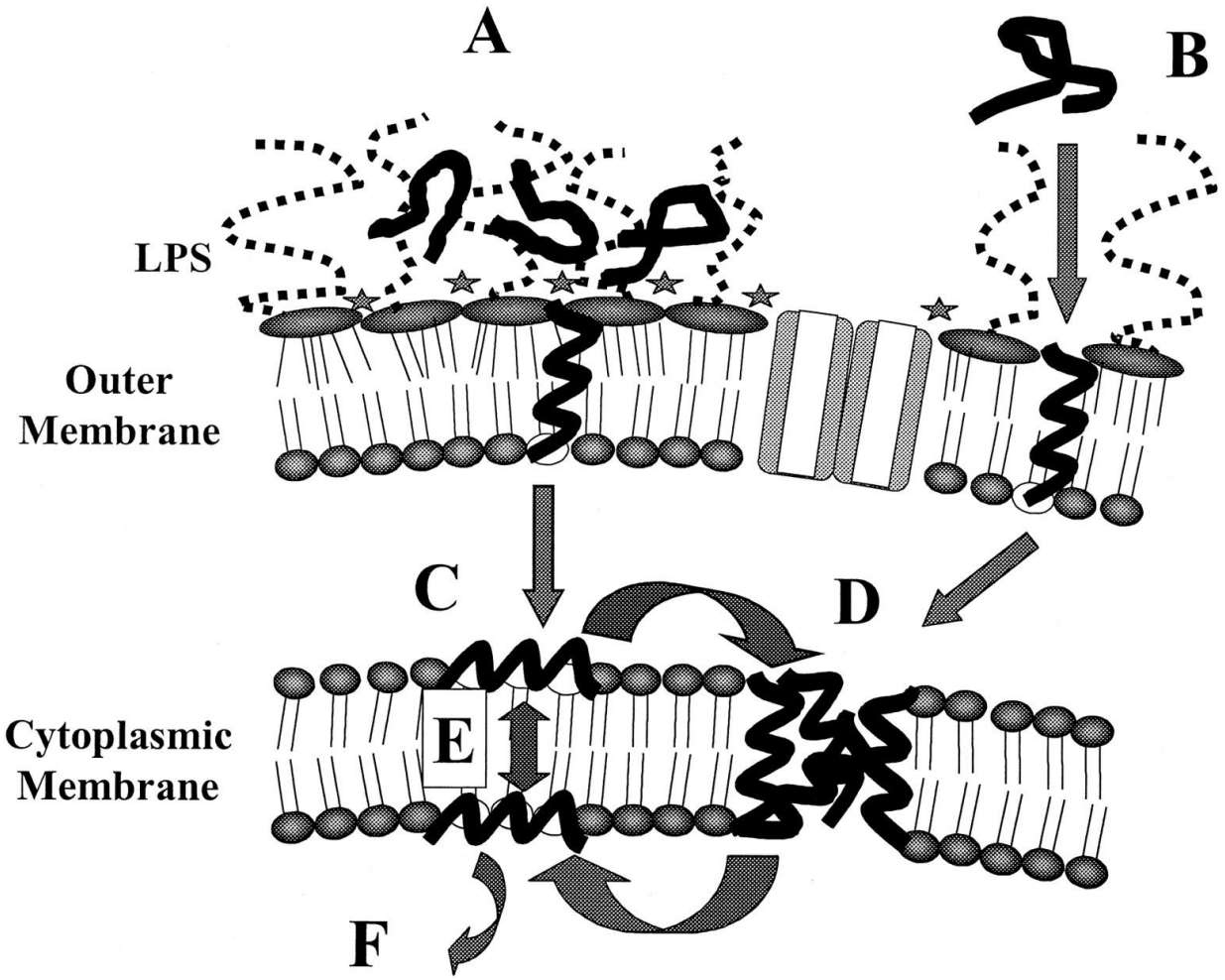
- Antibióticos peptídicos – polimixina B





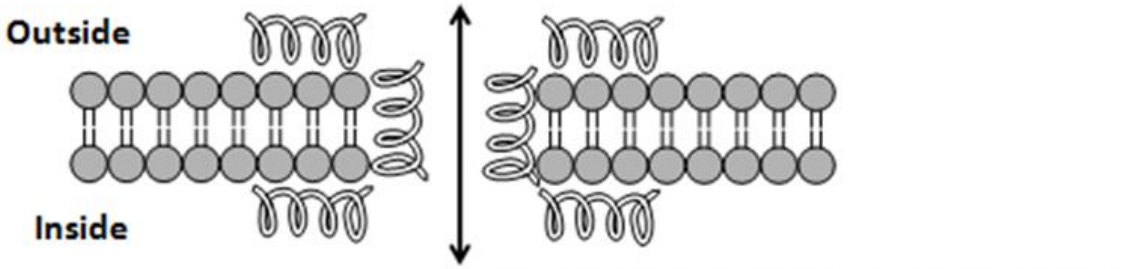
Gramicidina





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

Transmembrane pore-forming



Modes of intracellular killing