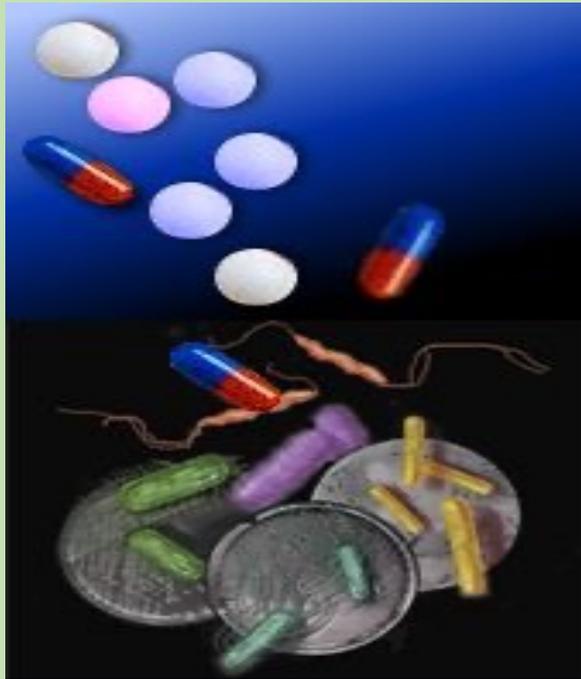


# Mecanismos de resistência

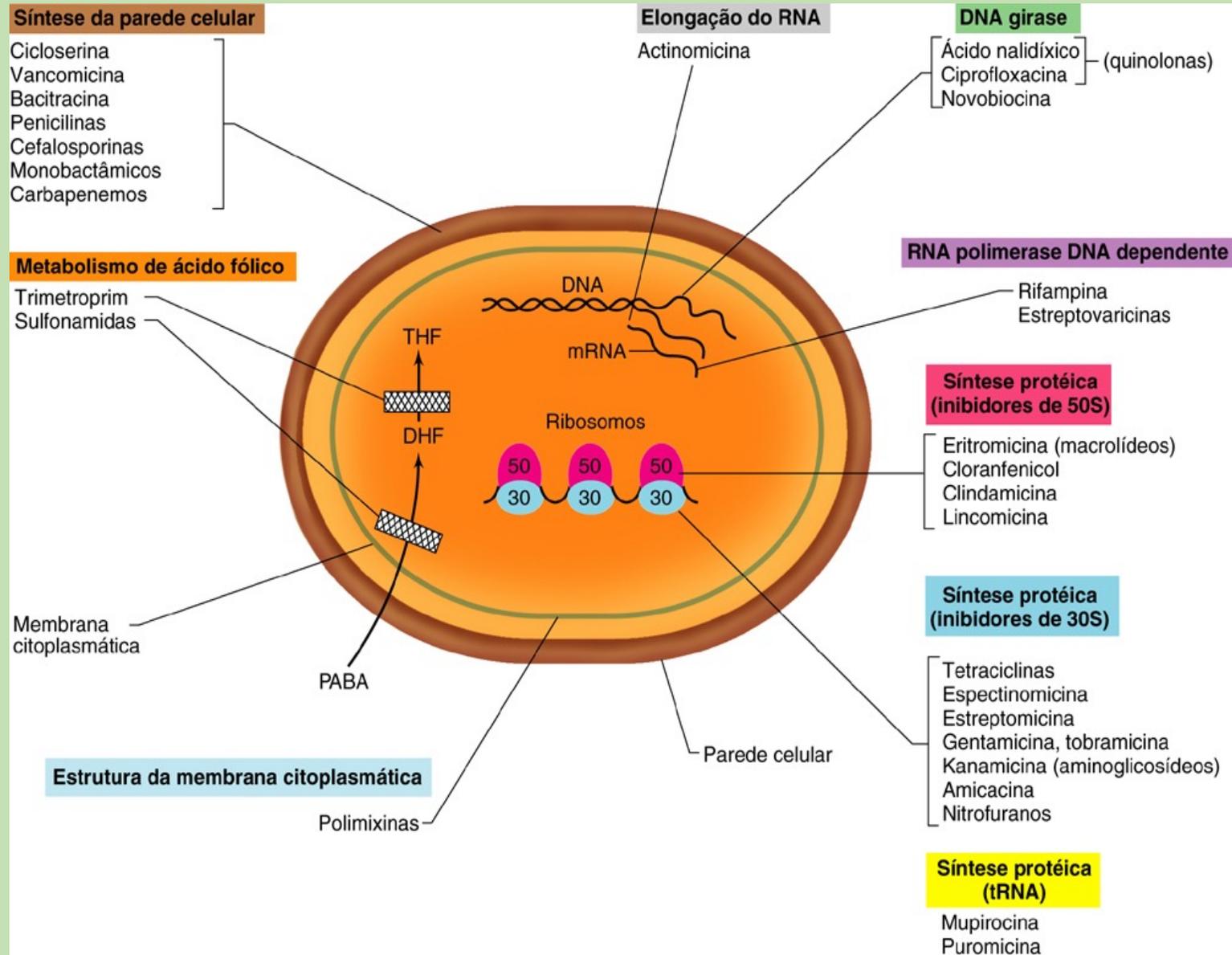


X



\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$

# Classes de Antibióticos



# **Origem da Resistência a Antibióticos**

## Aspectos relacionados à resistência aos antibióticos em bactérias

### ★ Origem da Resistência

- ◆ resistência cromossomal
- ◆ resistência extracromossomal

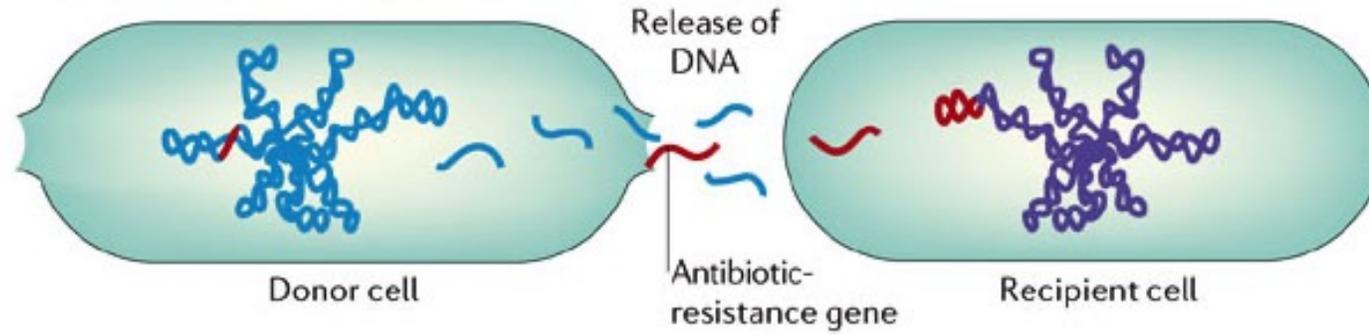
### ★ Mecanismos de transmissão

- ◆ transmissão vertical
- ◆ transmissão horizontal

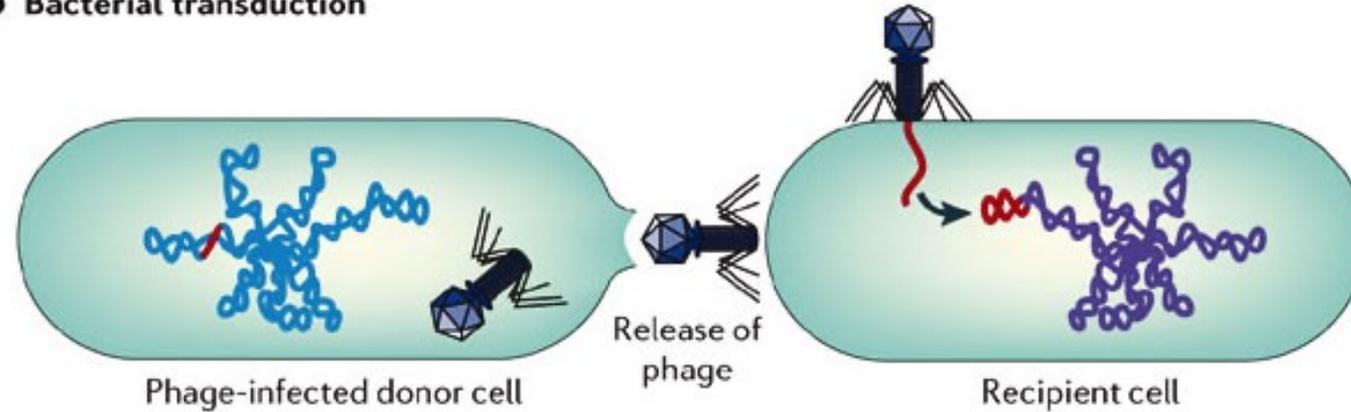
### ➤ Resistência Intrínseca e Extrínseca

# Transmissão Horizontal

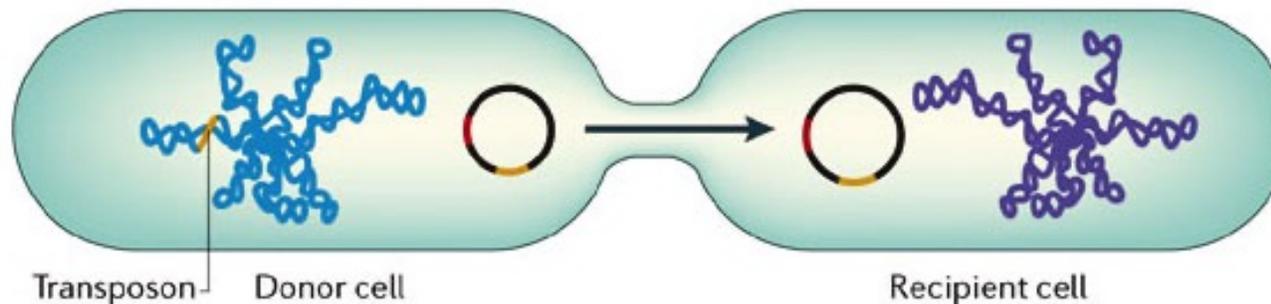
## a Bacterial transformation



## b Bacterial transduction

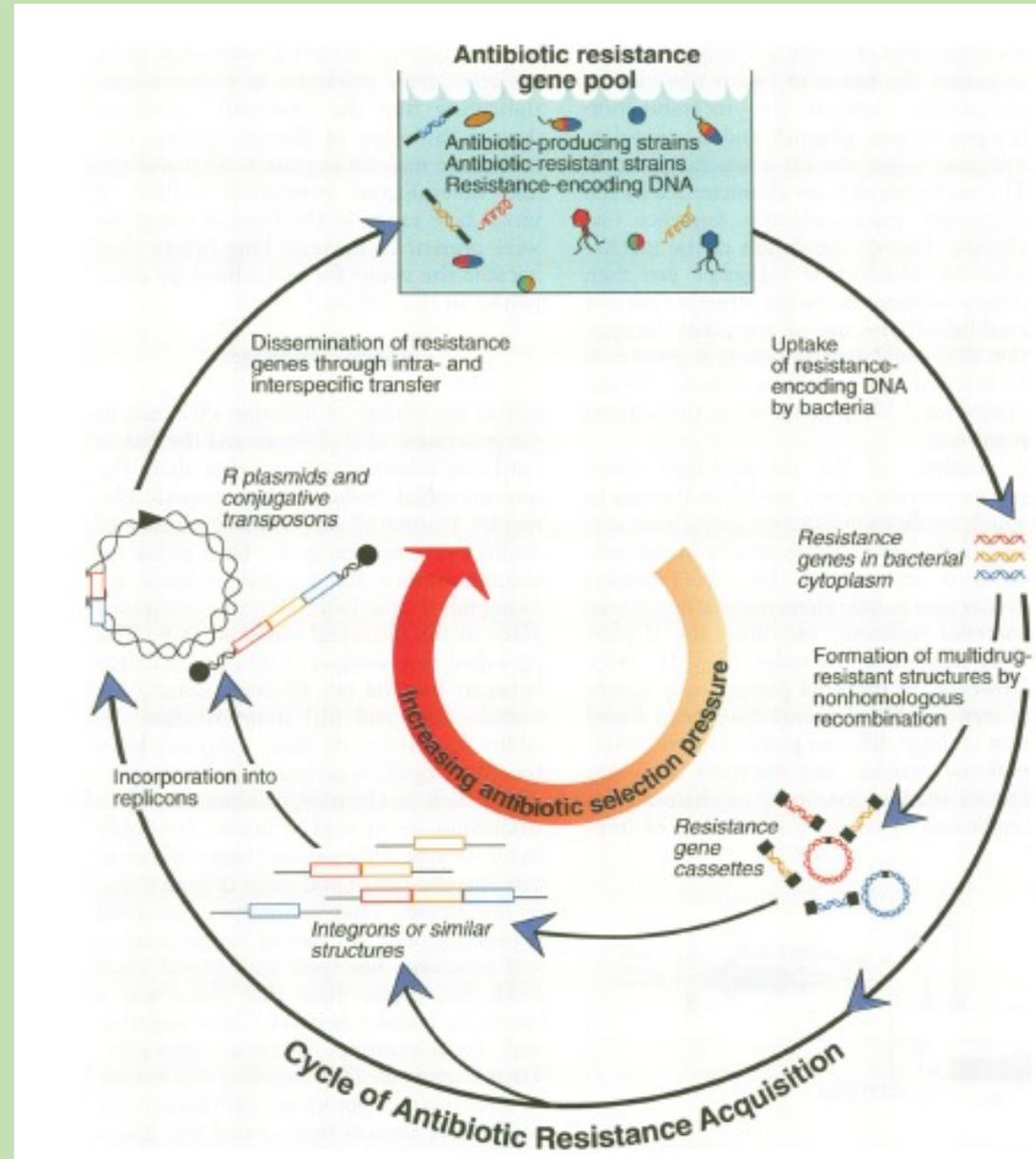


## c Bacterial conjugation



# Plasmídeos de Resistência

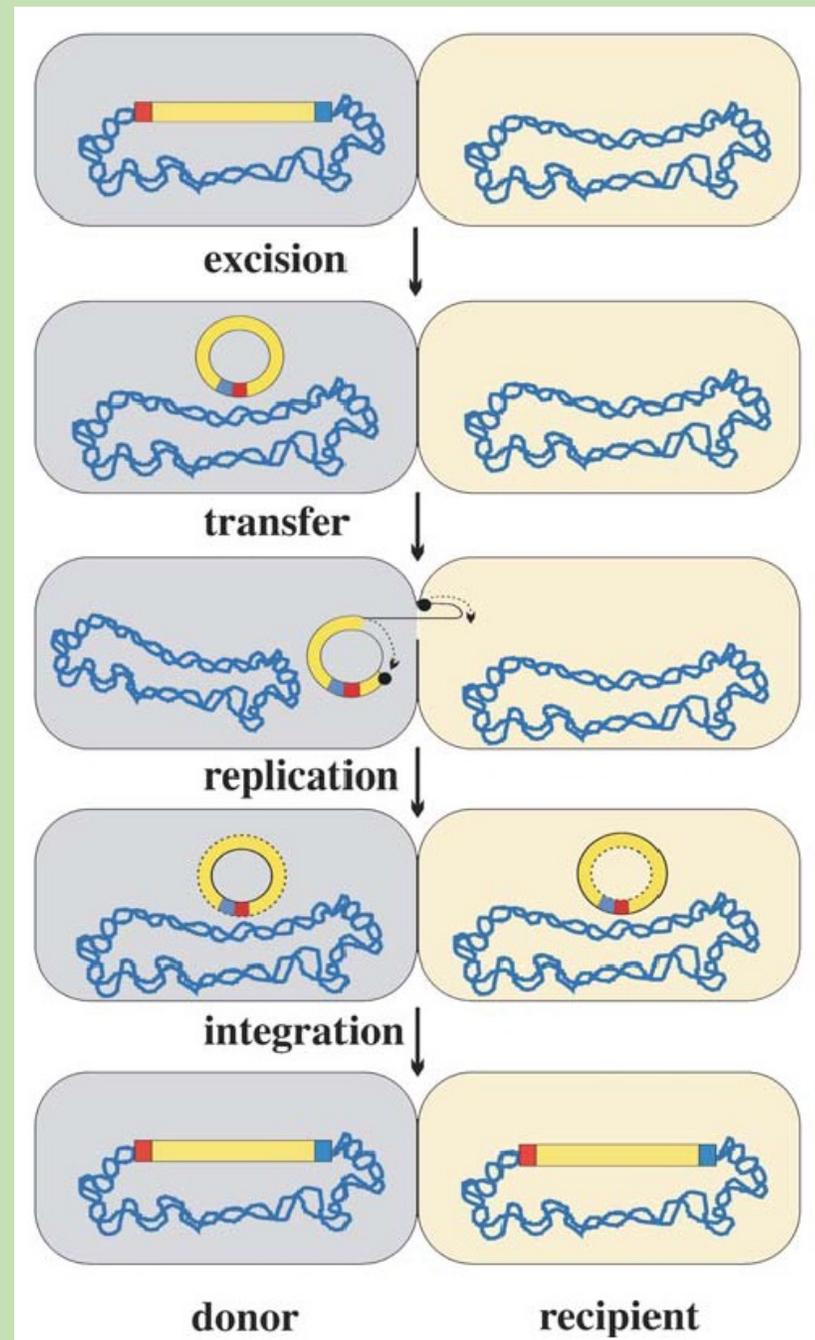
- Carregam genes de resistência e/ou transposons
- Podem ser transferidos (geralmente através de conjugação), mas também por transformação ou transdução



# Transposons Conjugativos

Mecanismo de transferência

**Quais elementos genéticos  
permitem a transferência por  
conjugação?**



# Mecanismos de resistência aos antibióticos

- 1 . Alteração do alvo ✓
- 2 . Enzimas inativadoras ou modificadoras
- 3 . Efluxo da droga
- 4 . Impermeabilidade do envoltório celular

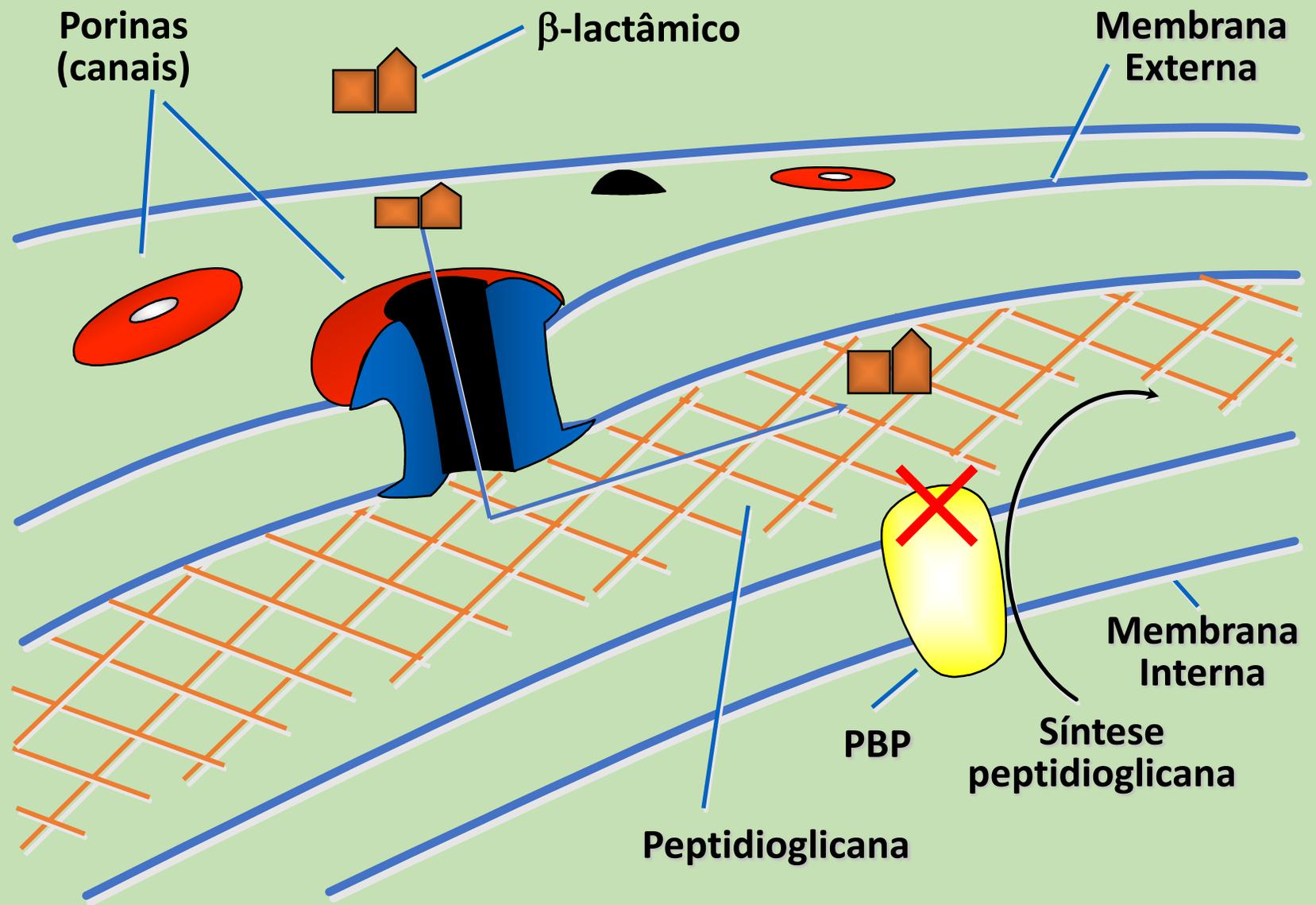
Uso de via alternativa à via afetada pelo antimicrobiano.

# 1 . Alteração de alvos



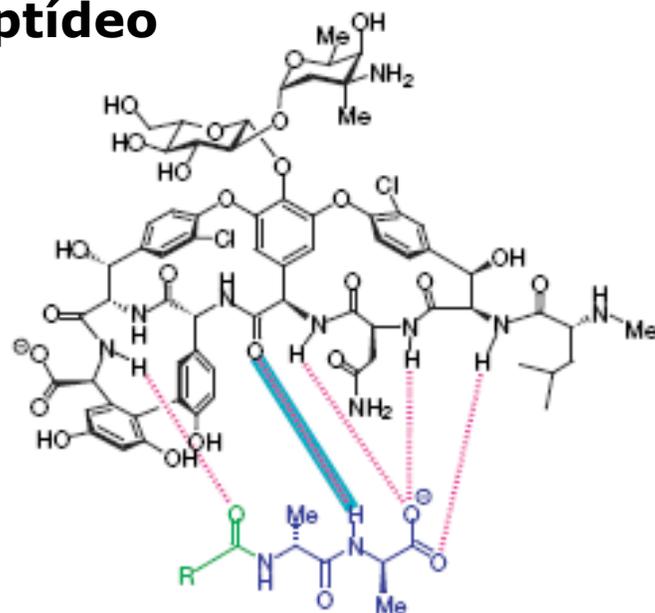
- ◆  **$\beta$ -lactâmicos**
- ◆ **Glicopeptídeos**
- ◆ **Sulfonamidas**
- ◆ **Rifampicina**
- ◆ **Quinolonas**
- ◆ **Aminoglicosídeos**

# Resistência mediada por alteração de alvo

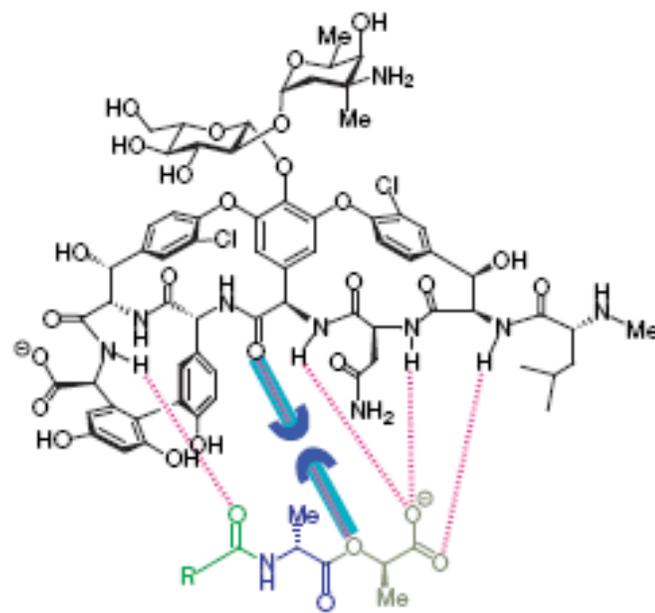


## Resistência mediada por alteração de alvo

### Glicopeptídeo

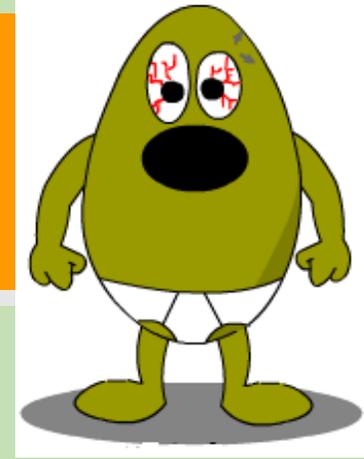


*N*-acyl-D-Ala-D-Ala



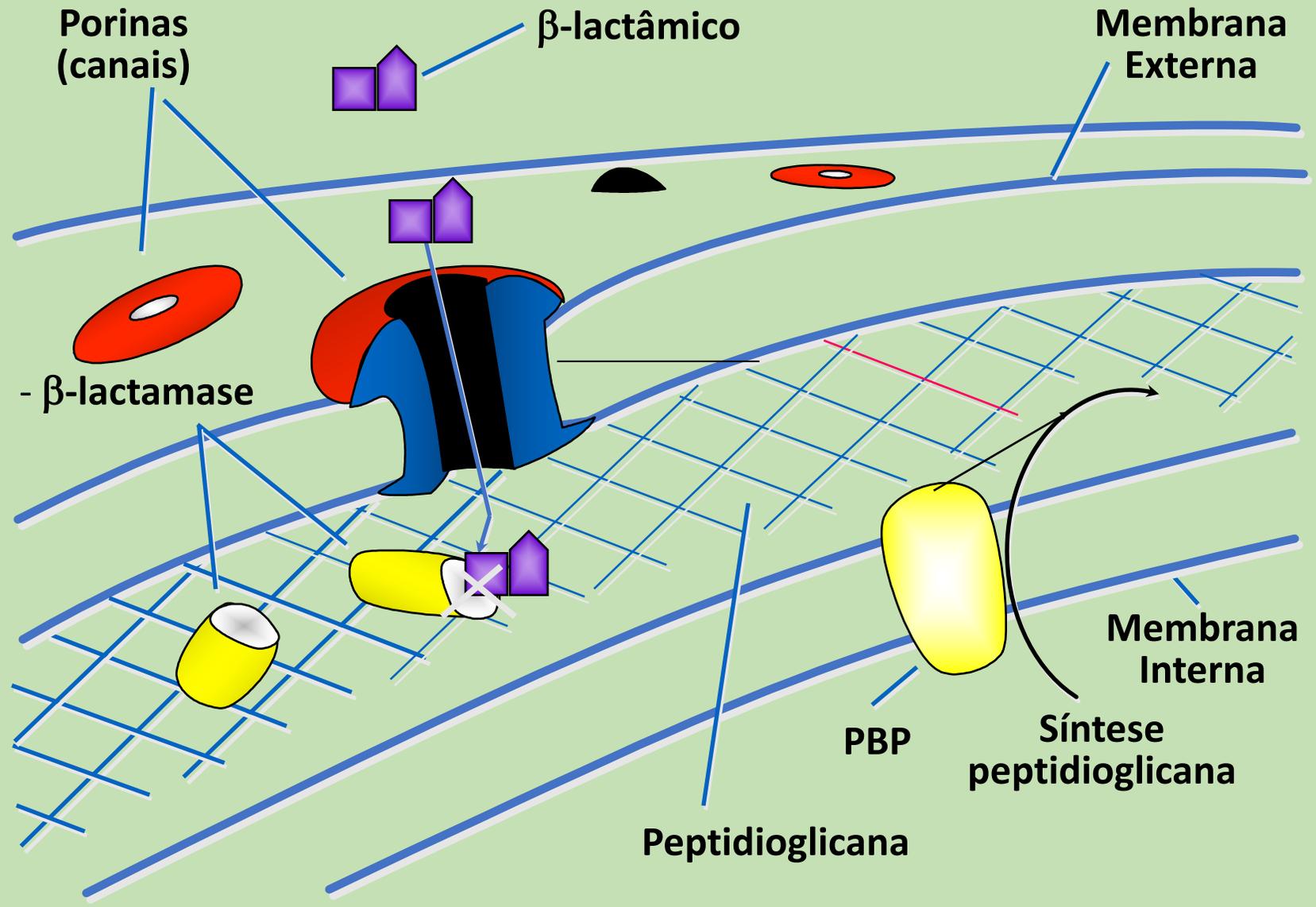
*N*-acyl-D-Ala-D-Lac

## 2 . Enzimas inativadoras



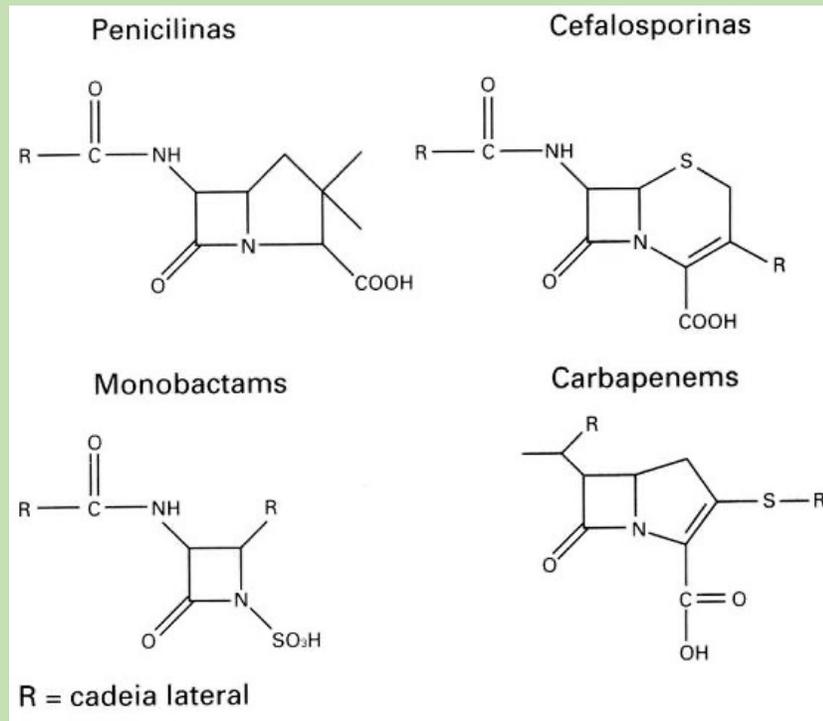
- ◆  **$\beta$ -lactâmicos**
- ◆ **Aminoglicosídeos**
- ◆ **Clorafenicol**

# Resistência mediada por $\beta$ -lactamases



# Resistência mediada por enzimas inativadoras

## $\beta$ -lactâmicos



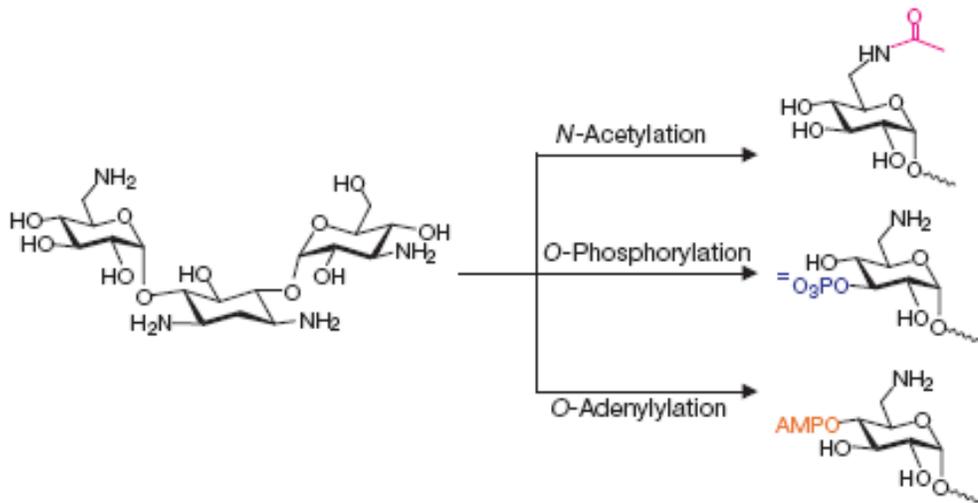
## $\beta$ -lactamases

- Classe A ou grupo II: hidrolisam penicilinas e cefalosporinas
- Classe B ou grupo III: hidrolisam carbapenêmicos
- Classe C ou grupo I: hidrolisam cefalosporinas
- Classe D: hidrolisam penicilinas e cloxacilina
- Grupo IV: hidrolisam penicilina

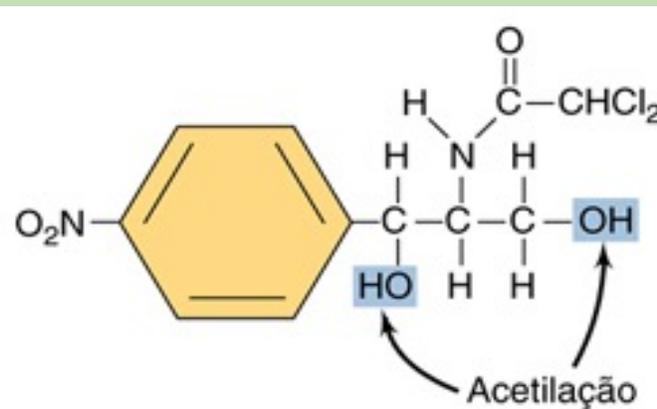
**IMPORTANTE:**  $\beta$ -lactamases de amplo espectro ou espectro estendido (ESBL – Extended Spectrum  $\beta$ -lactamases)

# Resistência mediada por enzimas inativadoras

## Aminoglicosídeos



## Clorafenicol



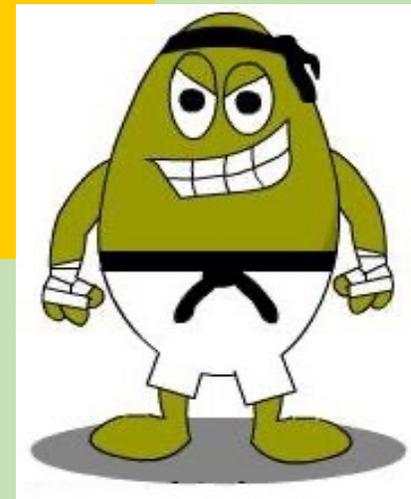
### 3 . Alteração na permeabilidade de membrana



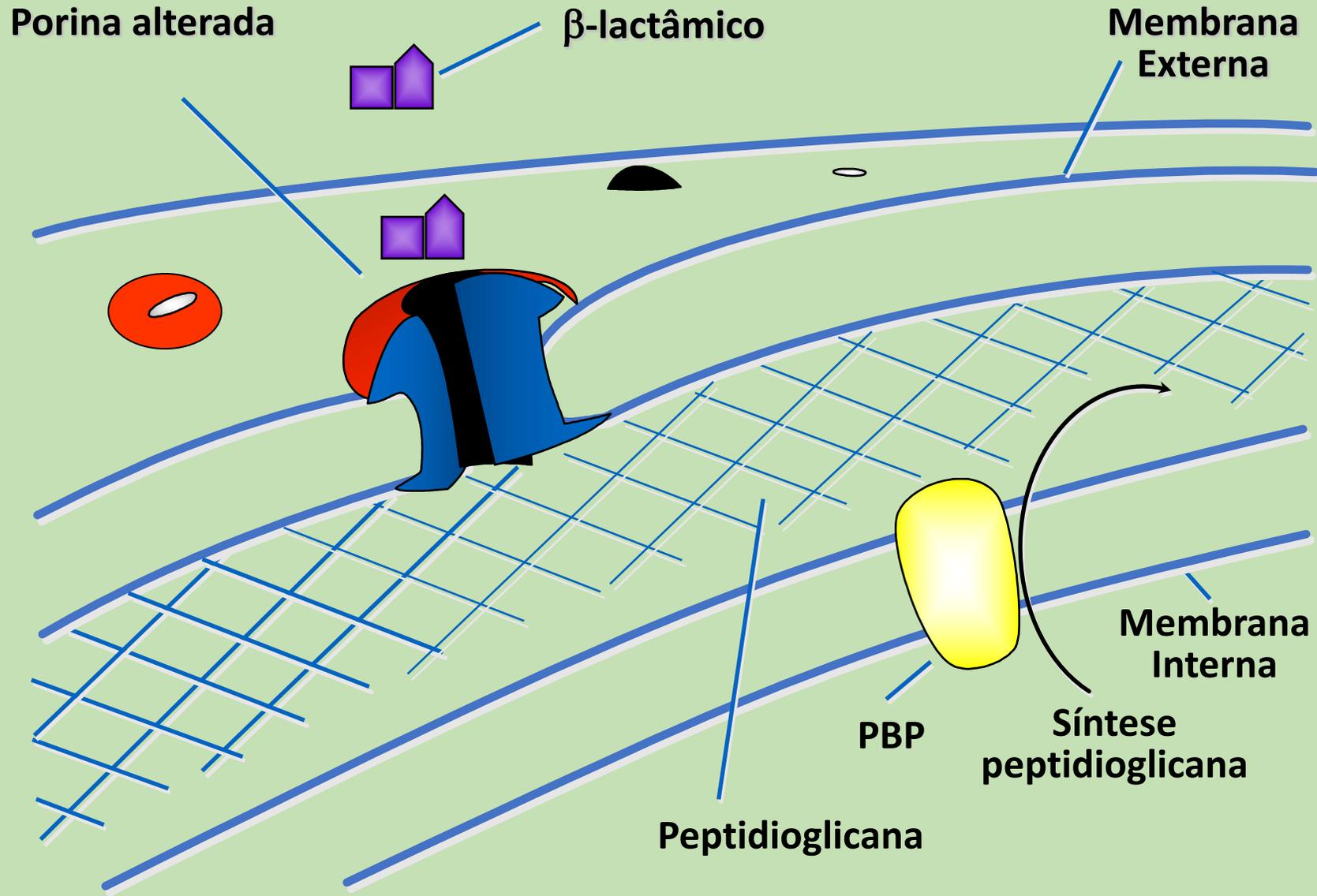
**$\beta$ -lactâmicos**

**Aminoglicosídeos**

**Quinolonas**

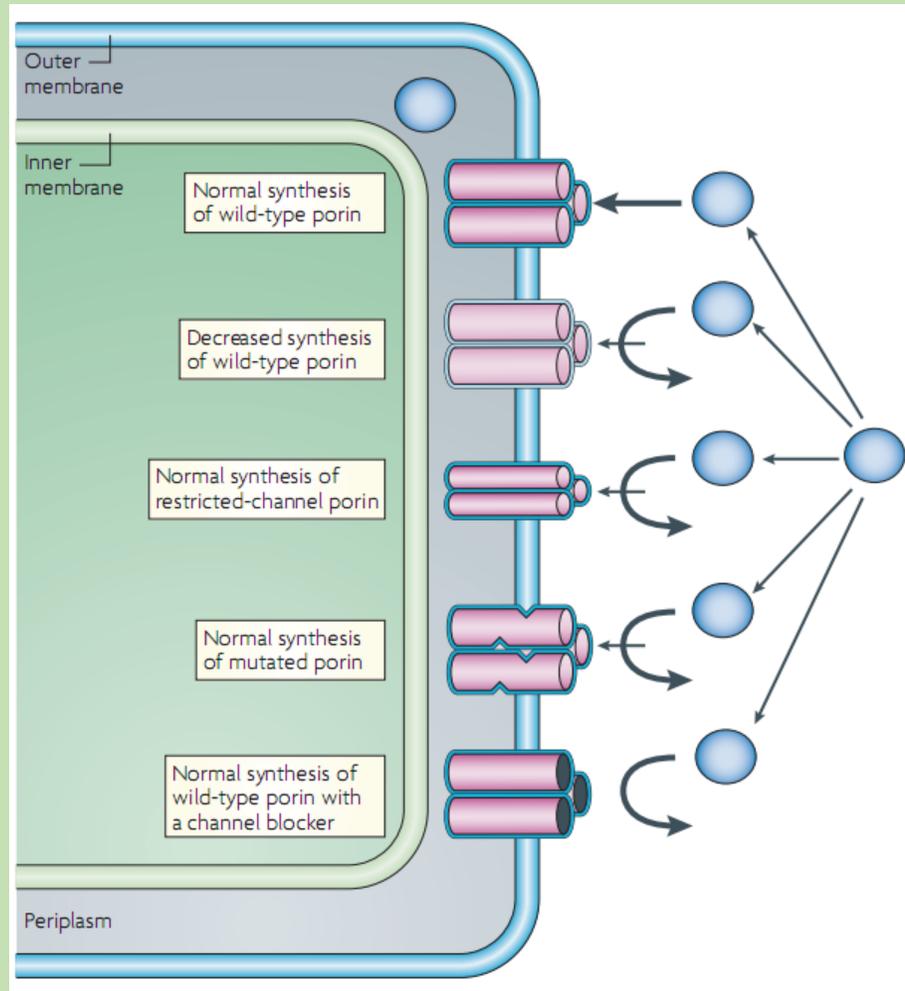


# Resistência mediada por alteração de permeabilidade



➤ Tetraciclinas

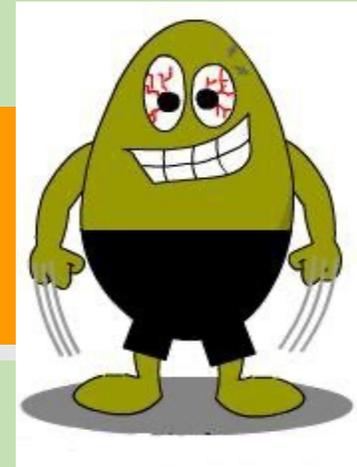
## Resistência mediada por alteração de permeabilidade



**Diminuição da expressão de OmpF leva a resistência a:**

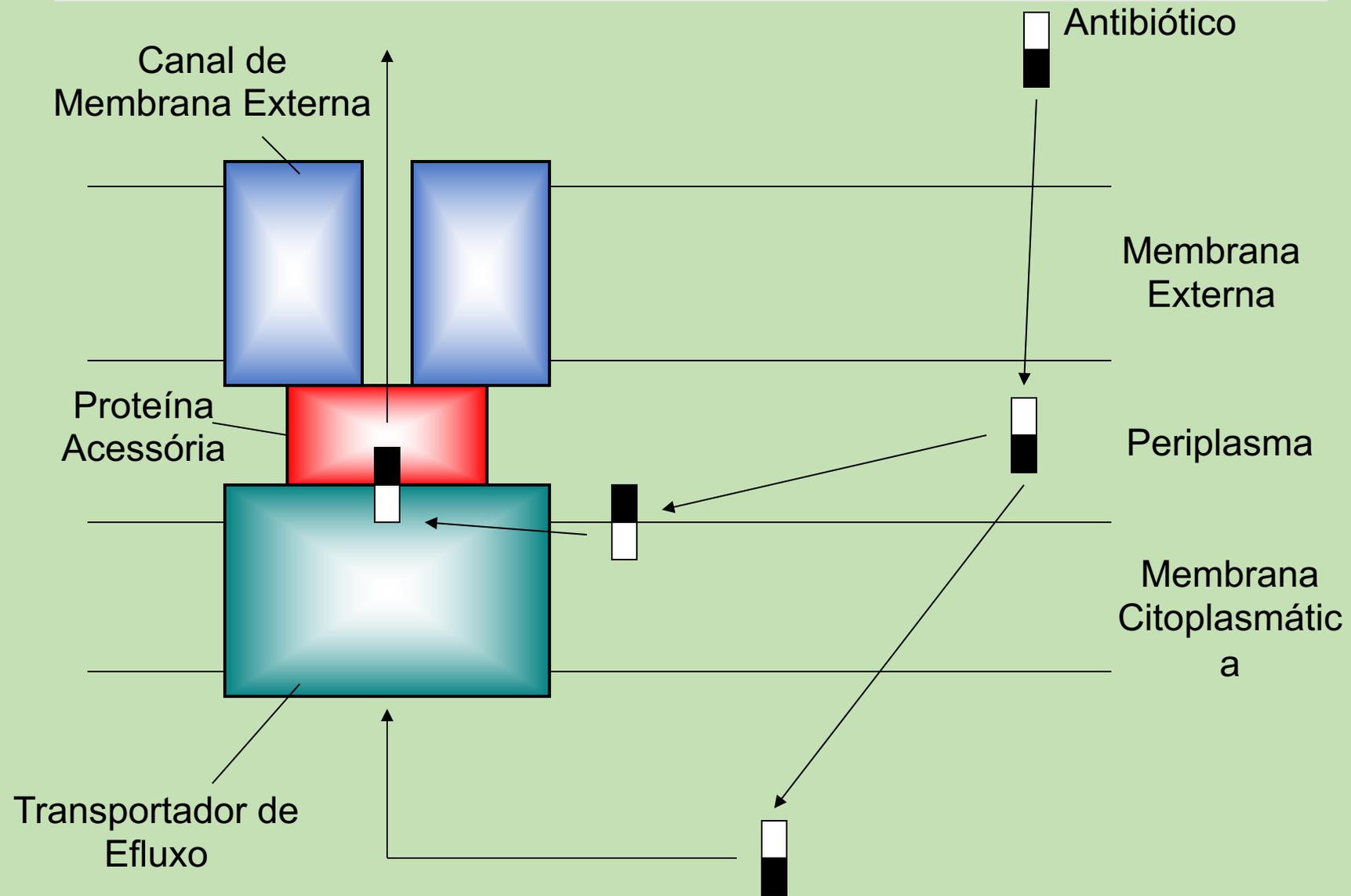
quinolonas  
tetraciclinas  
clorafenicol  
 $\beta$ -lactâmicos

## 4 . Efluxo



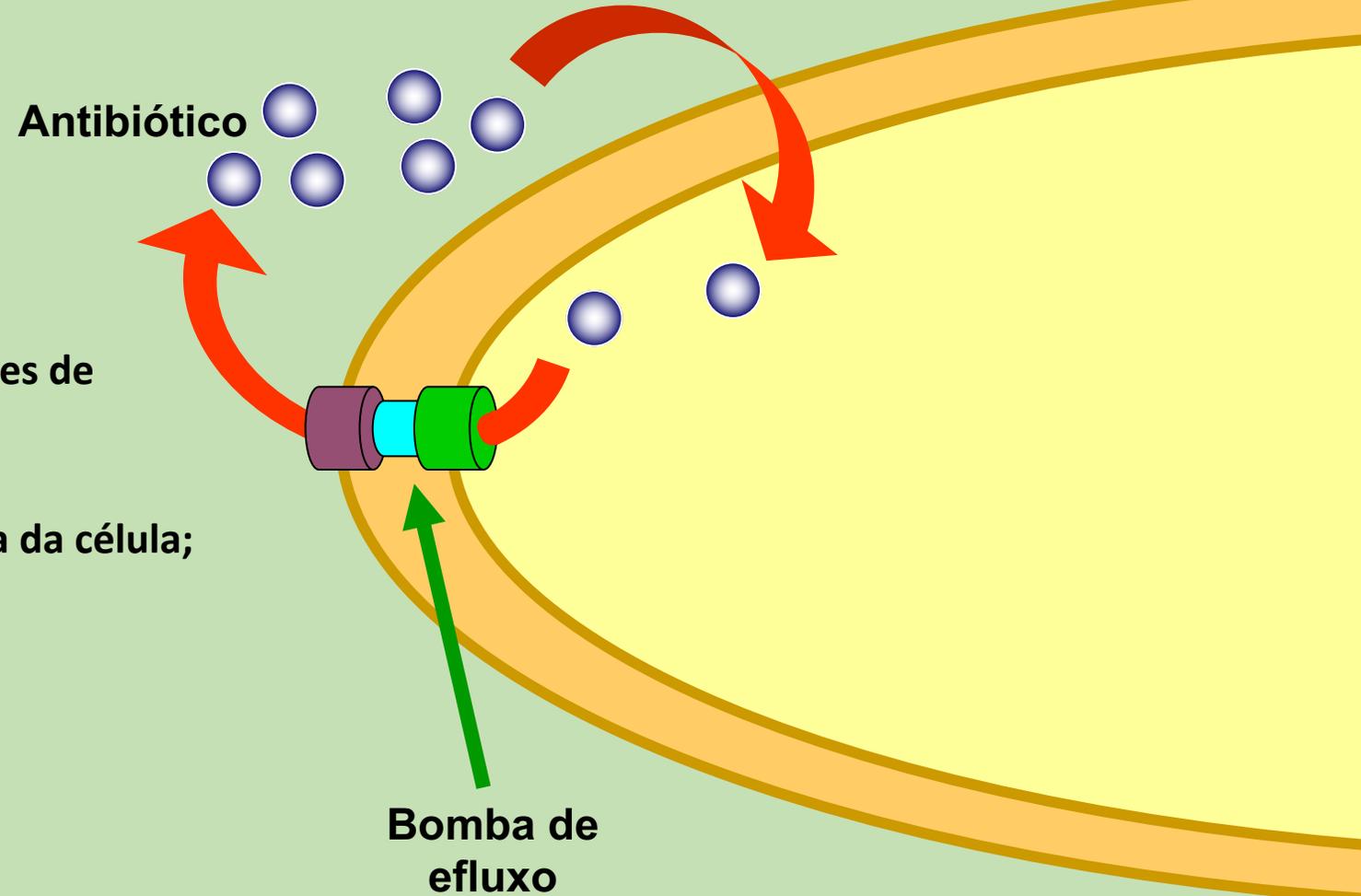
- ◆ Tetraciclina
- ◆  $\beta$ -lactâmicos
- ◆ Cloranfenicol
- ◆ Quinolonas

# Mecanismo de Resistência Baseado no Efluxo



# Mecanismo de resistência por sistema de efluxo

- Sistemas de múltiplos componentes de membrana;
- Transporte de substratos para fora da célula;
- Transporte ativo;
- Ex: Transportadores do tipo ABC.



# **Problemática da Resistência Bacteriana a Antibióticos**

# Alerta!!!

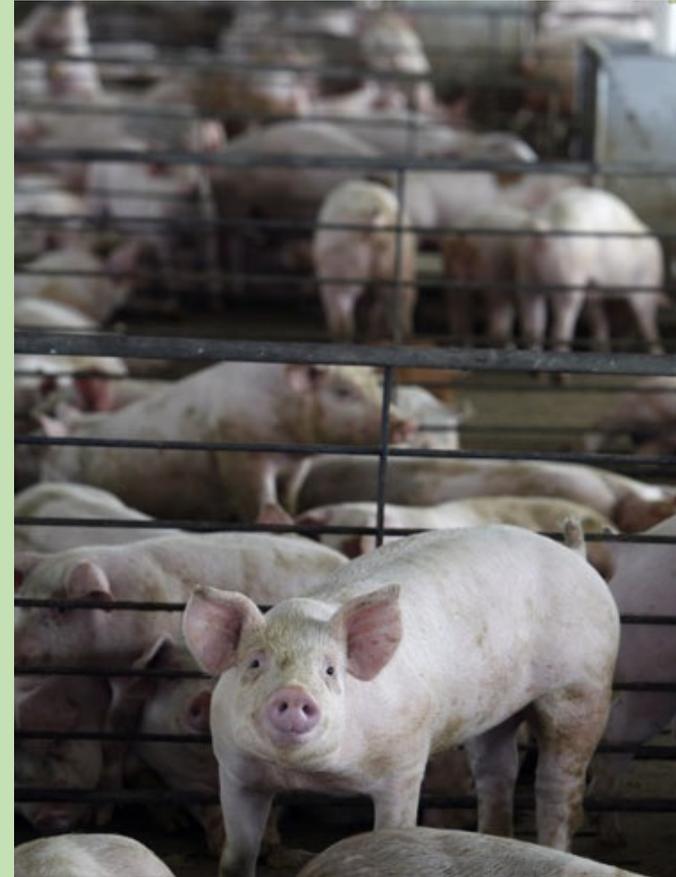
- O uso abusivo dos antibióticos é uma das principais causas do **aumento da resistência bacteriana**, um dos maiores problemas de saúde pública.
- A OMS - advertência clara para punir a utilização da forma incorreta no uso de antibiótico.

# Problemas Graves

Uso exagerado de antibióticos em animais:

**“Estudos apontam relação entre uso de antibióticos em animais e resistência a medicamentos em seres humanos”**

Exemplo: Resistência a vancomicina por *Enterococcus* vem de animais resistentes ao glicopeptídeo avoparcina.



# Problema da Resistência a Antibióticos

Até o presente, a maioria das infecções seguem respondendo aos tratamentos padrão com antibióticos.

Entretanto,

Aumento crescente no número de cepas resistentes



Uso de antibióticos mais caros e mais tóxicos



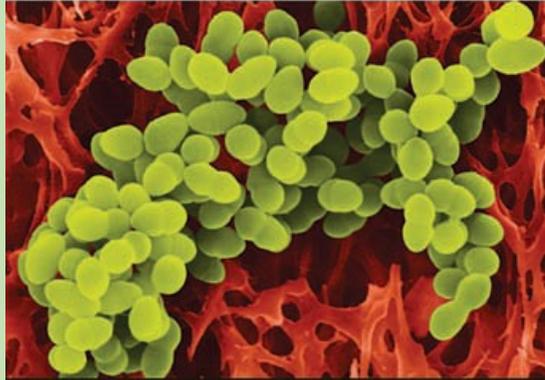
Aumento do tempo de infecção



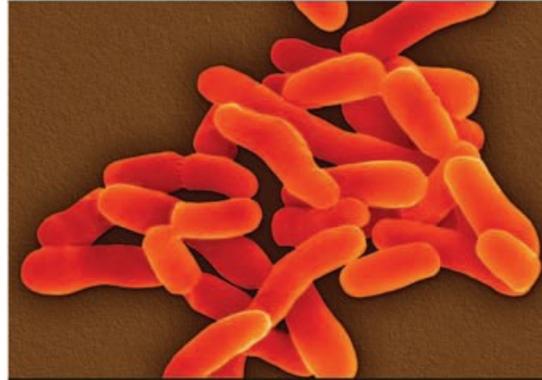
Aumento no custo do tratamento

# Problemas Graves

Em infecções nosocomiais:



*Staphylococcus aureus*



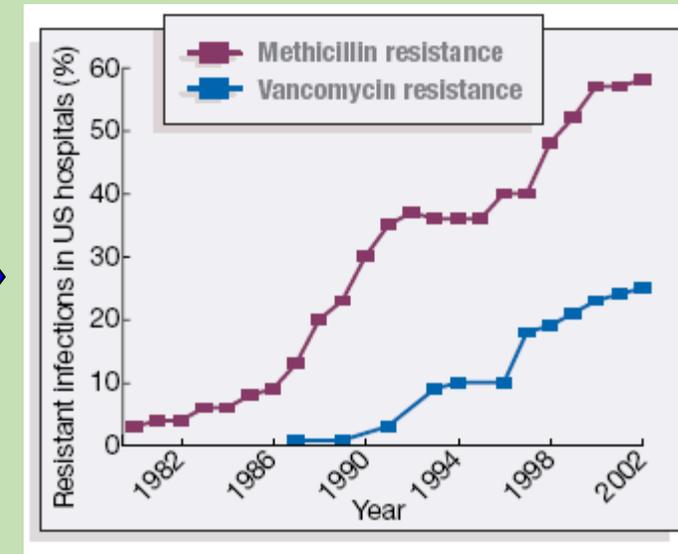
*Mycobacterium tuberculosis*



*Acinetobacter baumannii*

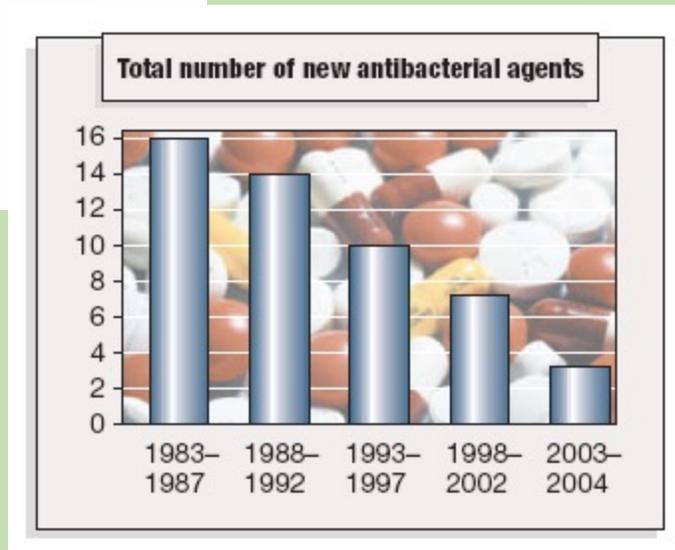
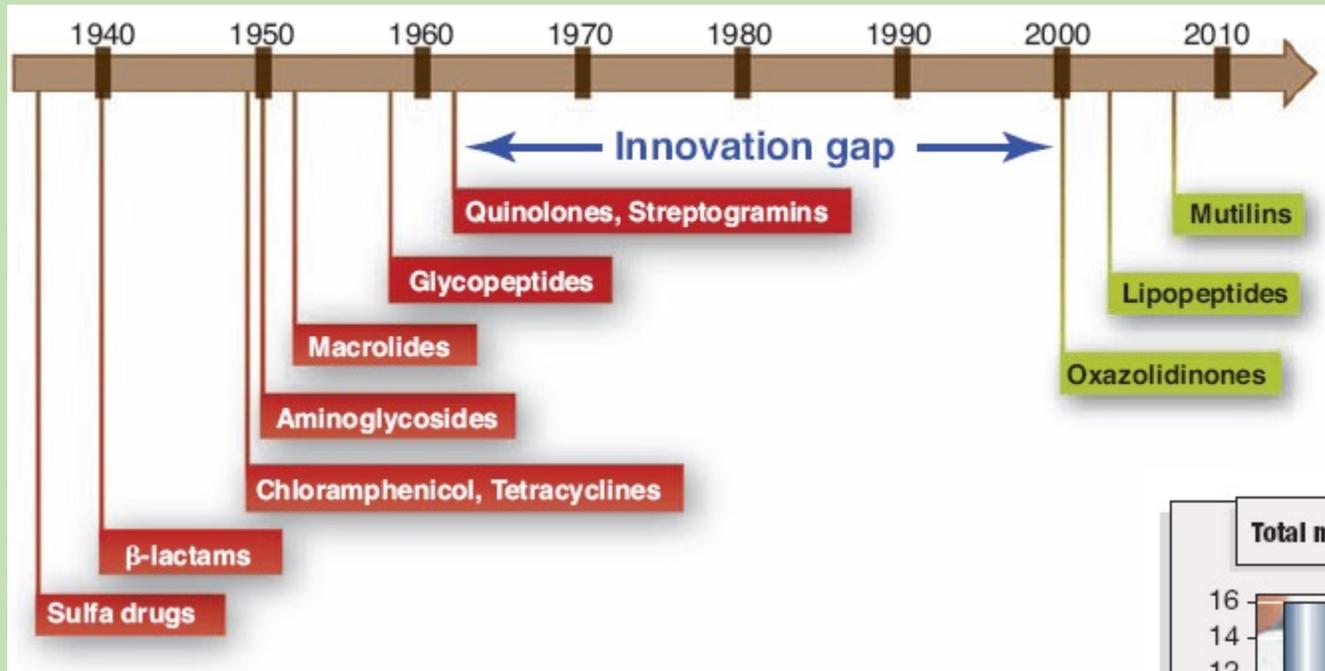


*Pseudomonas aeruginosa*



# Problemas Graves

Desenvolvimento de novas drogas:

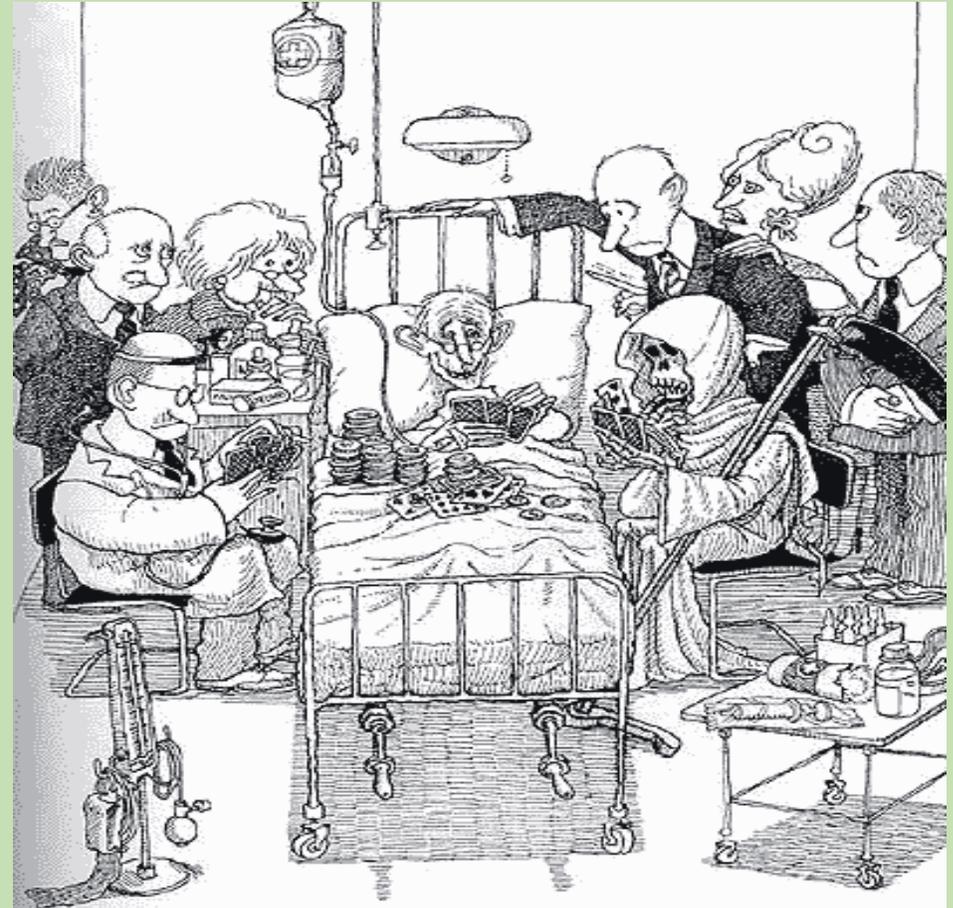


# Recomendação para os hospitais

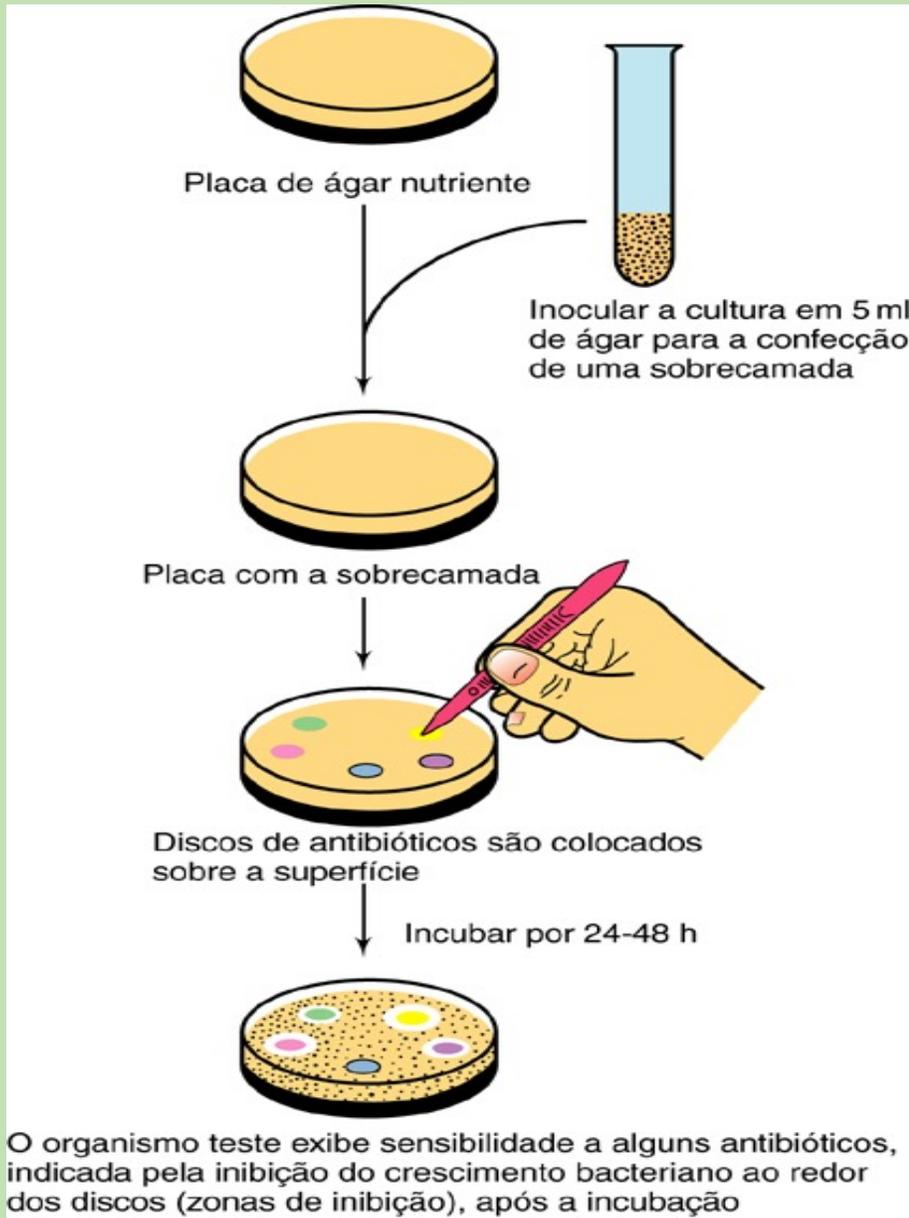
Controlar o índice da Infecção

Identificar com rapidez o paciente c/  
resistência bacteriana

Esterilização



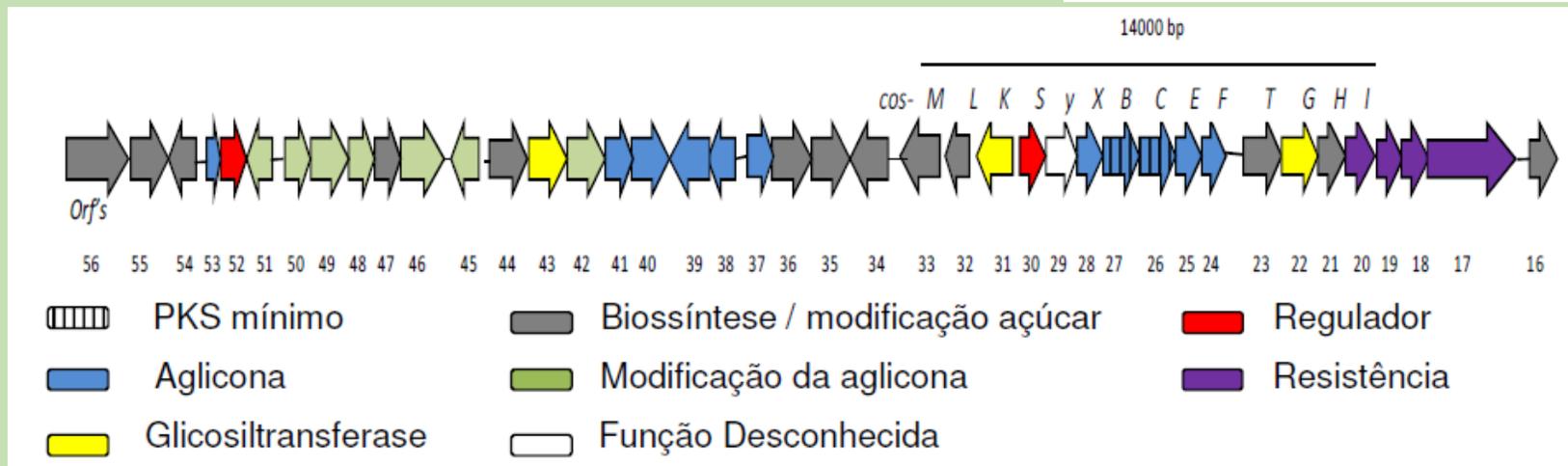
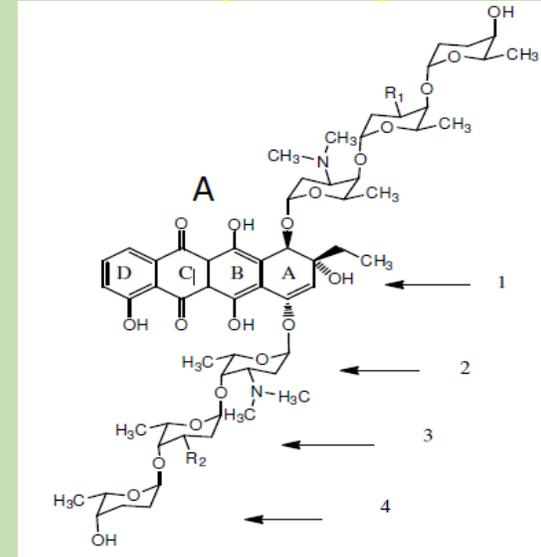
# Aula Prática



- **Amostras:**  
*S. aureus e E. coli*

- **Antibióticos:**  
Rifampicina  
Amoxicilina  
Eritromicina  
Sulfonamida

# Caraterísticas *Streptomyces olindensis*



# Potencial Biotecnológico de *S. olindensis*

## Clusters críticos ??

**anti**  
**SMASH** antibiotics & Secondary Metabolite Analysis SHell

Select Gene Cluster:  
Overview 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35

The following clusters are from record contig00002:

Cluster 2	Nrps	78108	131160
Cluster 3	T1pks	112322	160619
Cluster 4	T1pks	142855	190312
Cluster 5	Bacteriocin	319673	329888
Cluster 6	T1pks	411271	455404

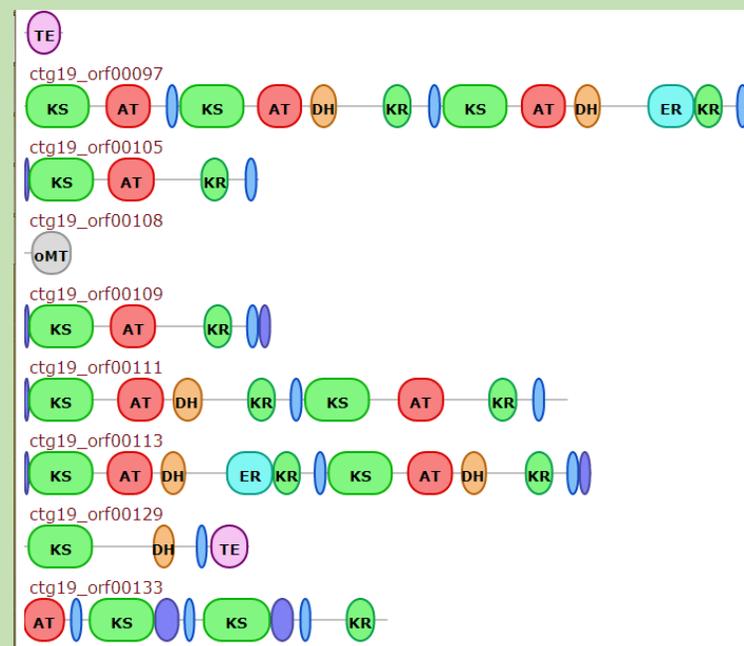
→ The following clusters are from record contig00005:

Cluster 11	Oligosaccharide-t2pks	16092	70209
Cluster 12	Amglyccycl	164661	185896

Select Gene Cluster:

Overview 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35

The following clusters are from record contig00018:		
Cluster 24	Nrps-t1pks	92386 143178
The following clusters are from record contig00019:		
Cluster 25	T1pks-transatpks	55733 156520
The following clusters are from record contig00022:		
Cluster 26	Terpene	7384 34023
The following clusters are from record contig00024:		
Cluster 27	T1pks-nrps	1 50896
The following clusters are from record contig00029:		
Cluster 28	Siderophore	72913 84685
The following clusters are from record contig00031:		
Cluster 29	Melanin-nucleoside	34684 67334
The following clusters are from record contig00035:		
Cluster 30	Nrps-t1pks	1 49412
The following clusters are from record contig00036:		
Cluster 31	Nrps	1 49008
The following clusters are from record contig00037:		
Cluster 32	Terpene	19592 40677
The following clusters are from record contig00042:		
Cluster 33	T2pks	31455 73691
The following clusters are from record contig00055:		
Cluster 34	Butyrolactone	29278 42838
The following clusters are from record contig00102:		
Cluster 35	Terpene	1 822



# *Ferramentas a utilizar...*

- ✓ Nocaute gênico
- ✓ Sobre-expressão de genes (SARPs reguladores)
- ✓ Expressão heteróloga - Clonagem de *clusters* biossintéticos
- ✓ Biossíntese combinatória: Modificações (Padrões de glicosilação)

