



# 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

3<sup>rd</sup> ed, 2005, cap. 16 (p. 379-435)

4<sup>th</sup> ed, 2009, cap. 19 (p. 421-474)

5<sup>th</sup> ed, 2013, cap. 19 (p. 413-467)

**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.

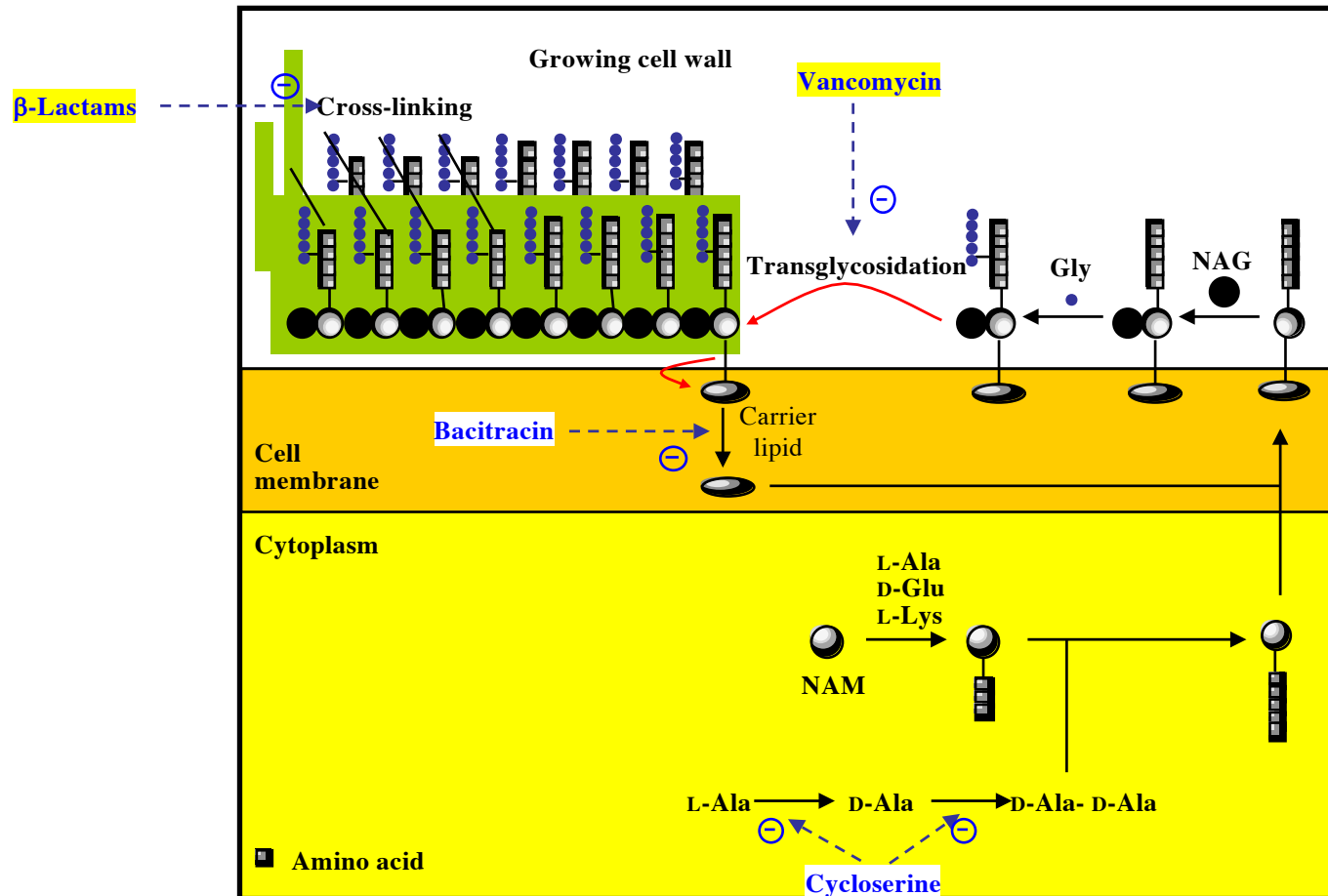
**Penicillin.** Cap. 13. p. 97-106

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

**Vancomycin.** Cap. 31. p. 273-284

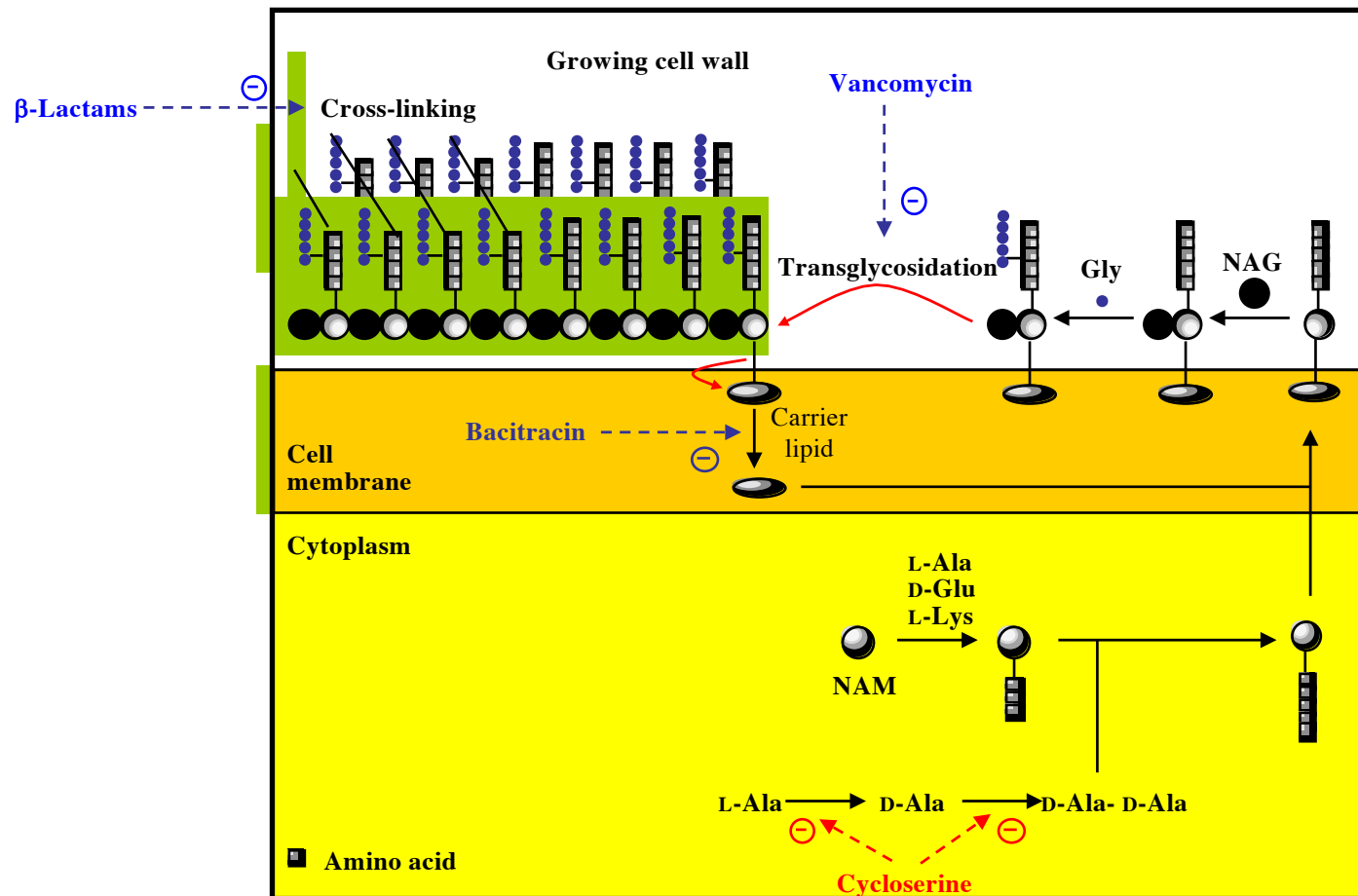
**D. O. GUIMARÃES, L. S. MOMESSO, M. T. PUPO.** **Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes.** *Química Nova*, Vol. 33, No. 3, 667-679, 2010

# 1. Biossíntese da Parede Celular

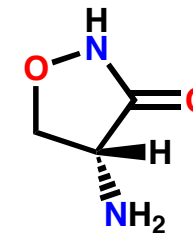


- Bloco construtor parcialmente construído no citoplasma
- Formado por 2 açúcares (NAM, NAG) e cadeia peptídica
- Transportado pela membrana
- Ligado à parede celular em crescimento por enzima (**transglicosidação**)
- Ligação cruzada final catalisada por enzimas transpeptidases

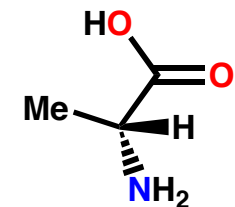
## 2. D-Cicloserina



- 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



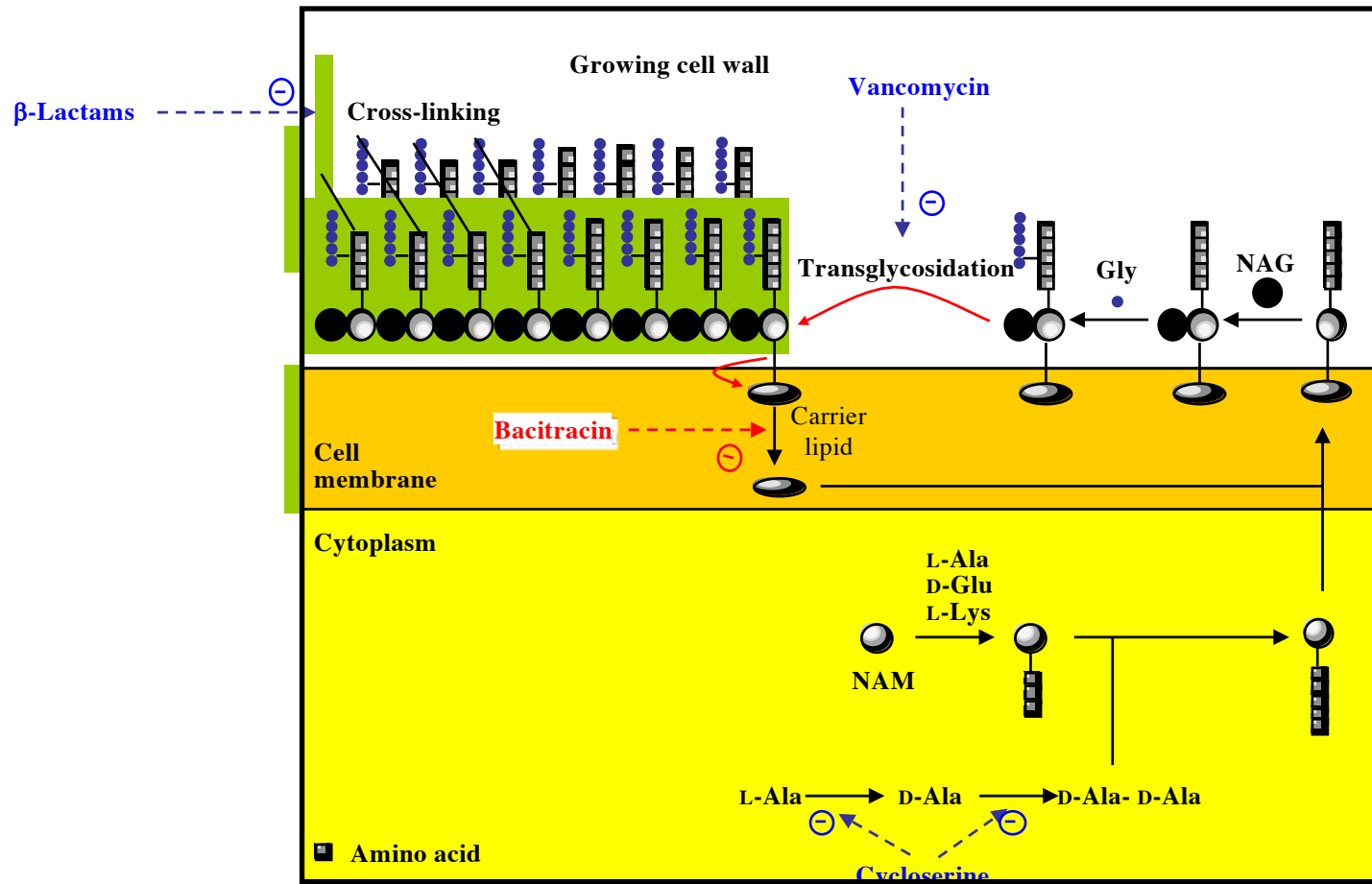
D-Cycloserine



D-Alanine

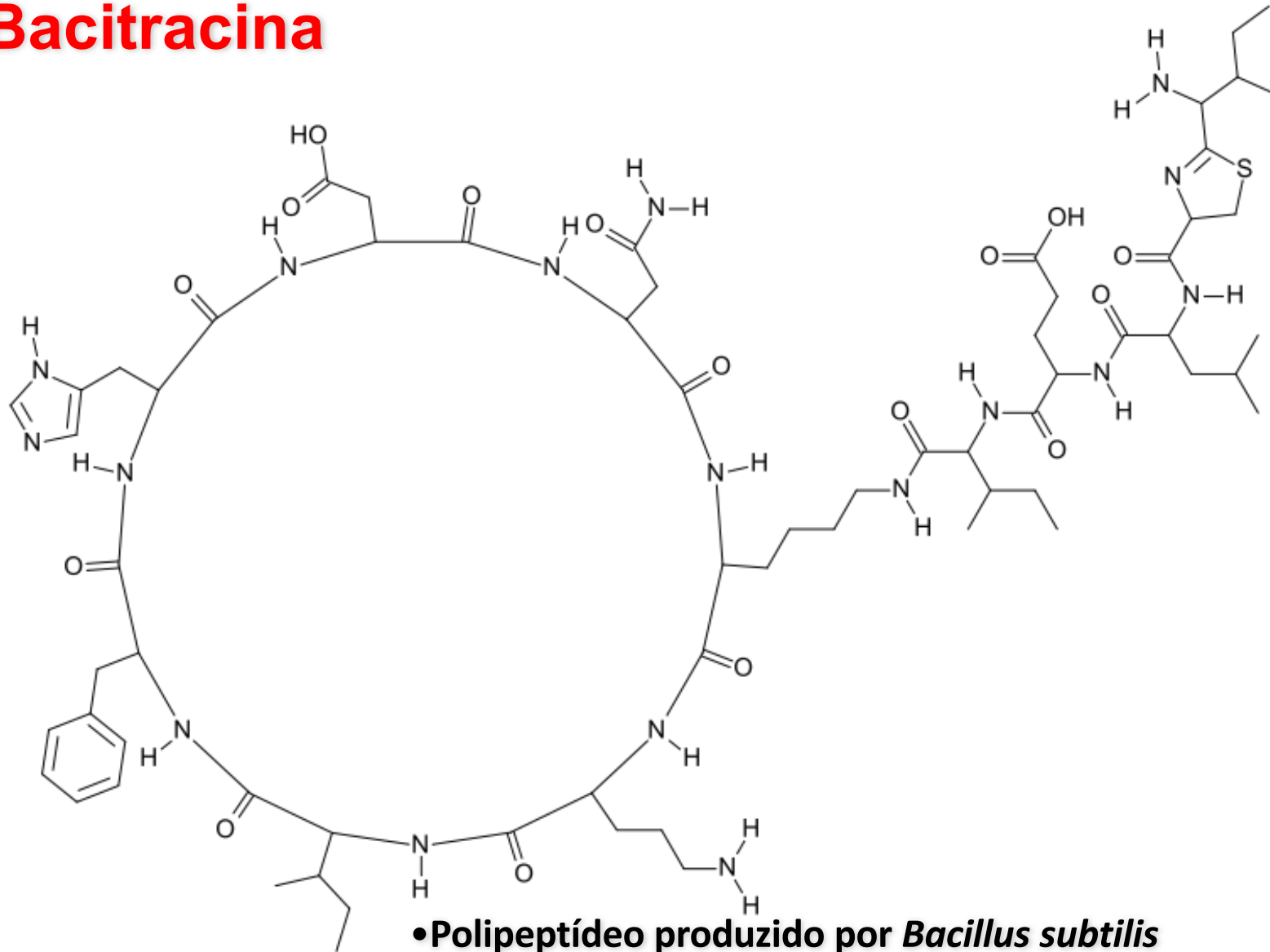


# 3. Bacitracina



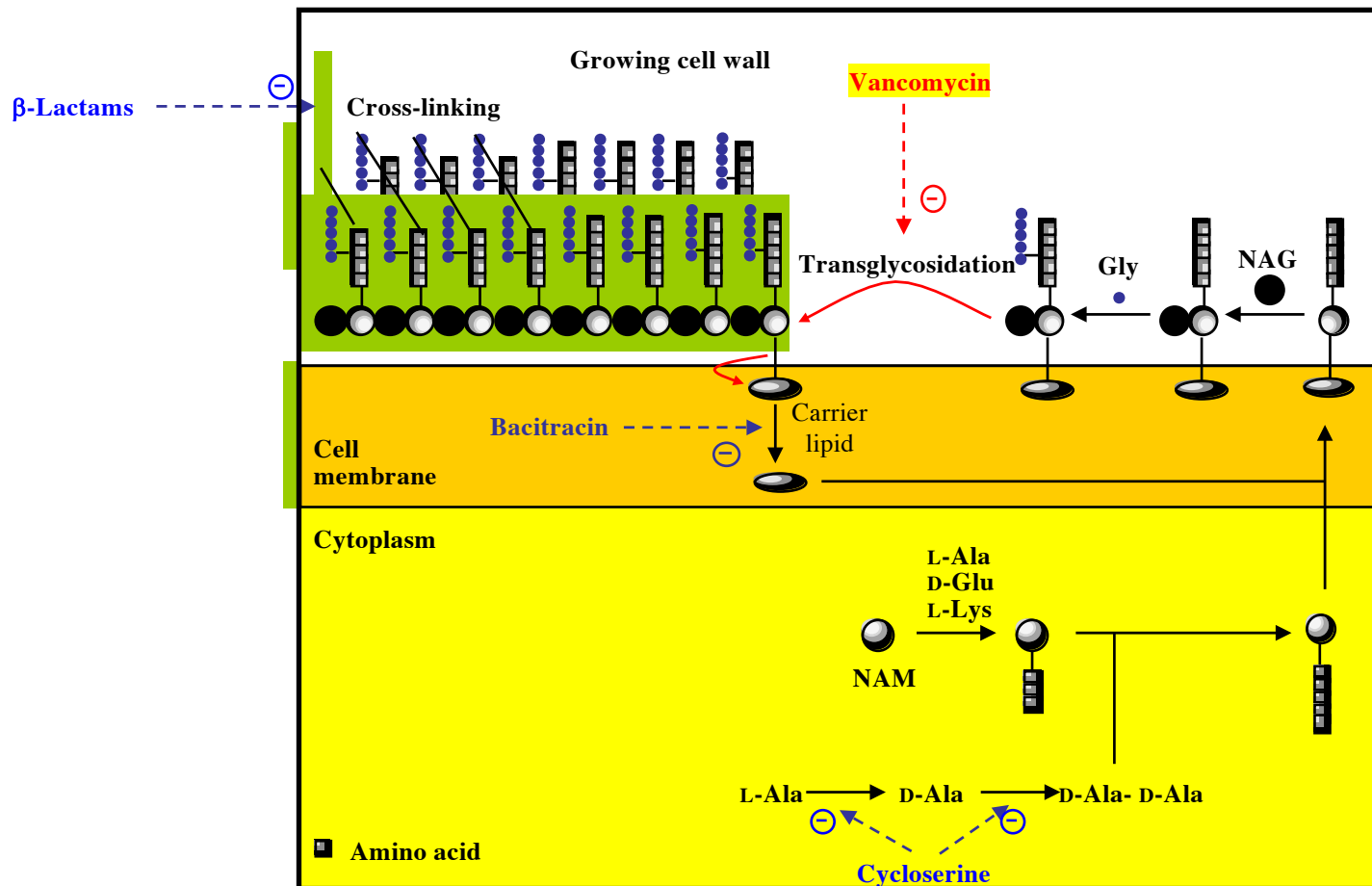
- Polipeptídeo produzido por *Bacillus subtilis*
- Liga-se ao carreador lipídico
- Impede o carreador de transportar o bloco construtor NAM - pentapeptídeo através da membrana celular

# 3. Bacitracina



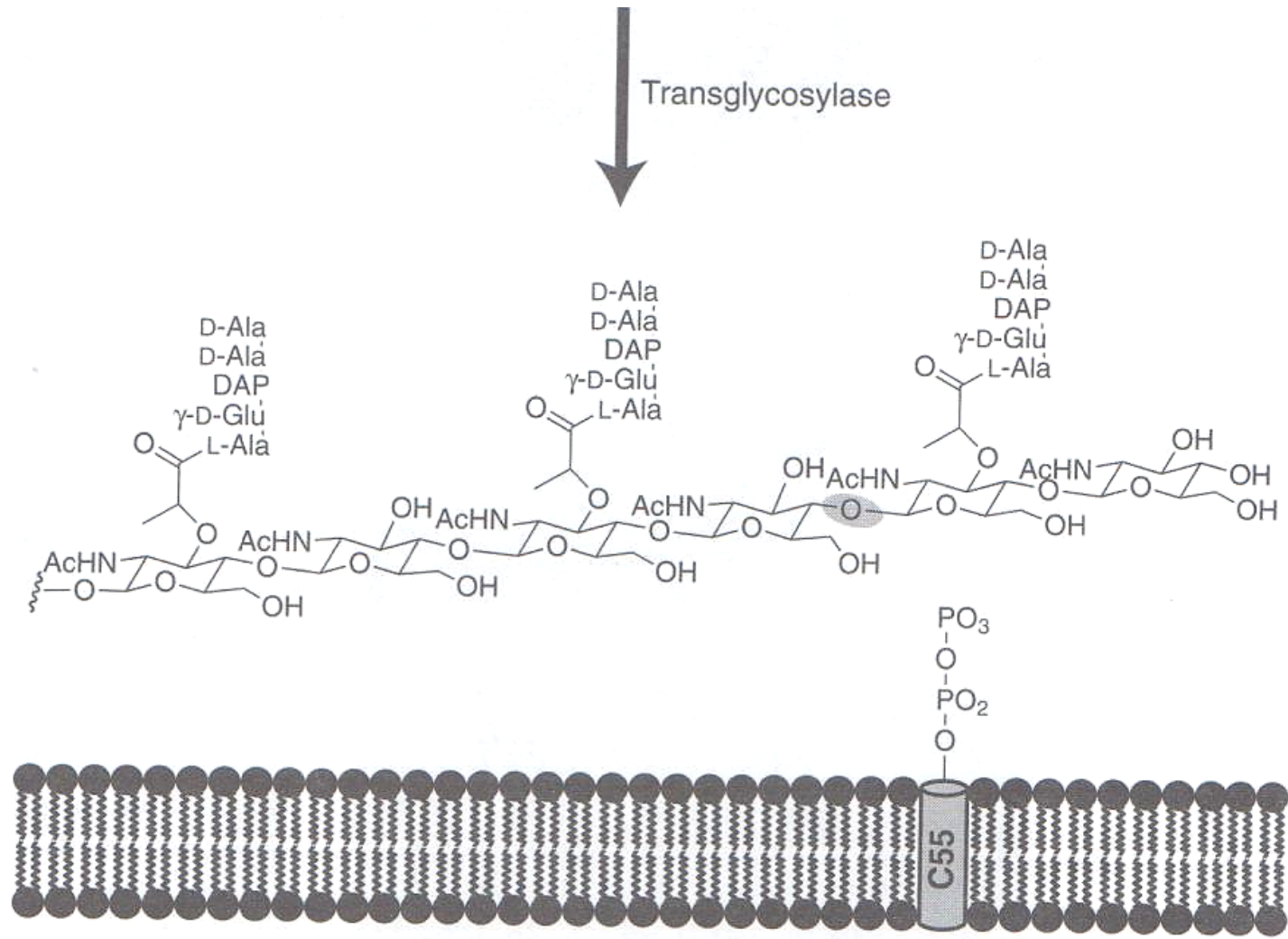
- Polipeptídeo produzido por *Bacillus subtilis*
- Liga-se ao carreador lipídico
- Impede o carreador de transportar o bloco construtor **NAM - pentapeptídeo** através da membrana celular
- usada em preparações tópicas, devido à baixa biodisponibilidade oral

## 4. Vancomicina e análogos



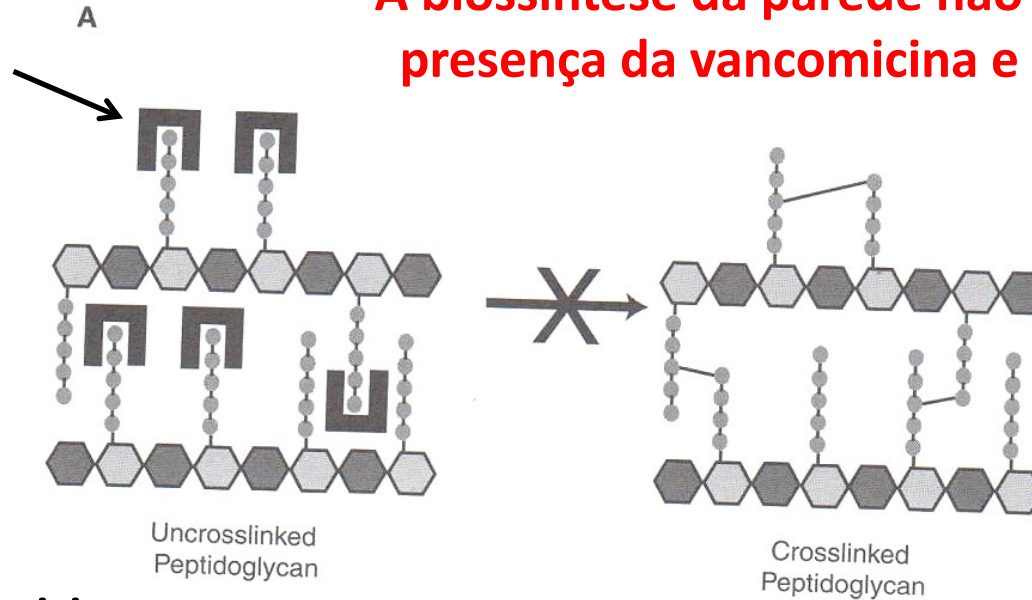
- Glicopeptídeo de limitado espectro bactericida frente a Gram + (não cruza a membrana externa de Gram -)
- Isolado pela primeira vez em 1956 (Eli Lilly *Amycolatopsis orientalis*)
- Aprovado pelo FDA em 1958 / estrutura completamente elucidada em 1981
- Produzido por *Streptomyces orientalis*
- Impede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





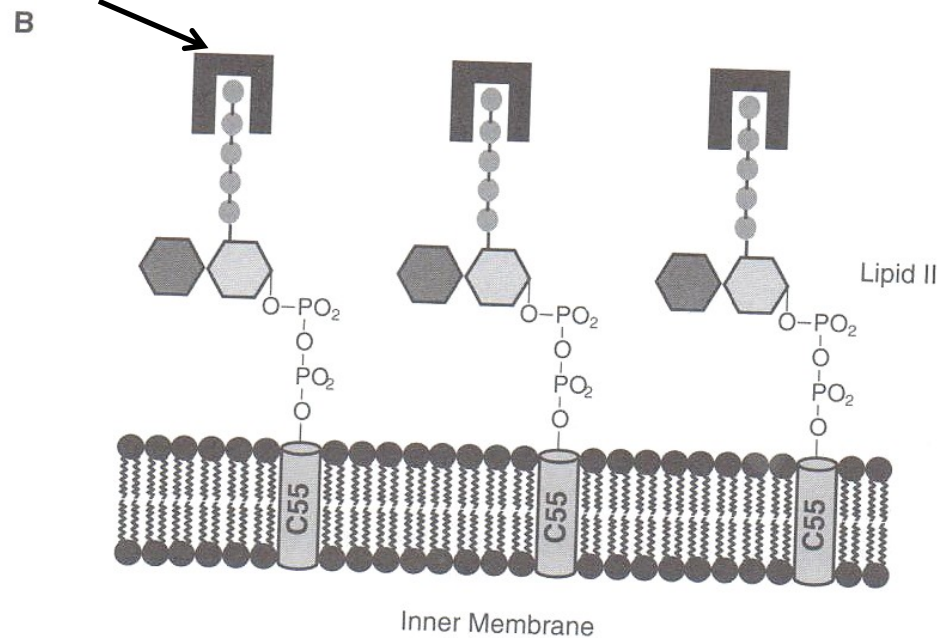
**Figure 3.3** Action of cell wall transglycosylases on the C<sub>55</sub>-lipid-linked N-acetyl-muramyl (MurNAc) pentapeptide substrate.

vancomicina  
teicoplanina



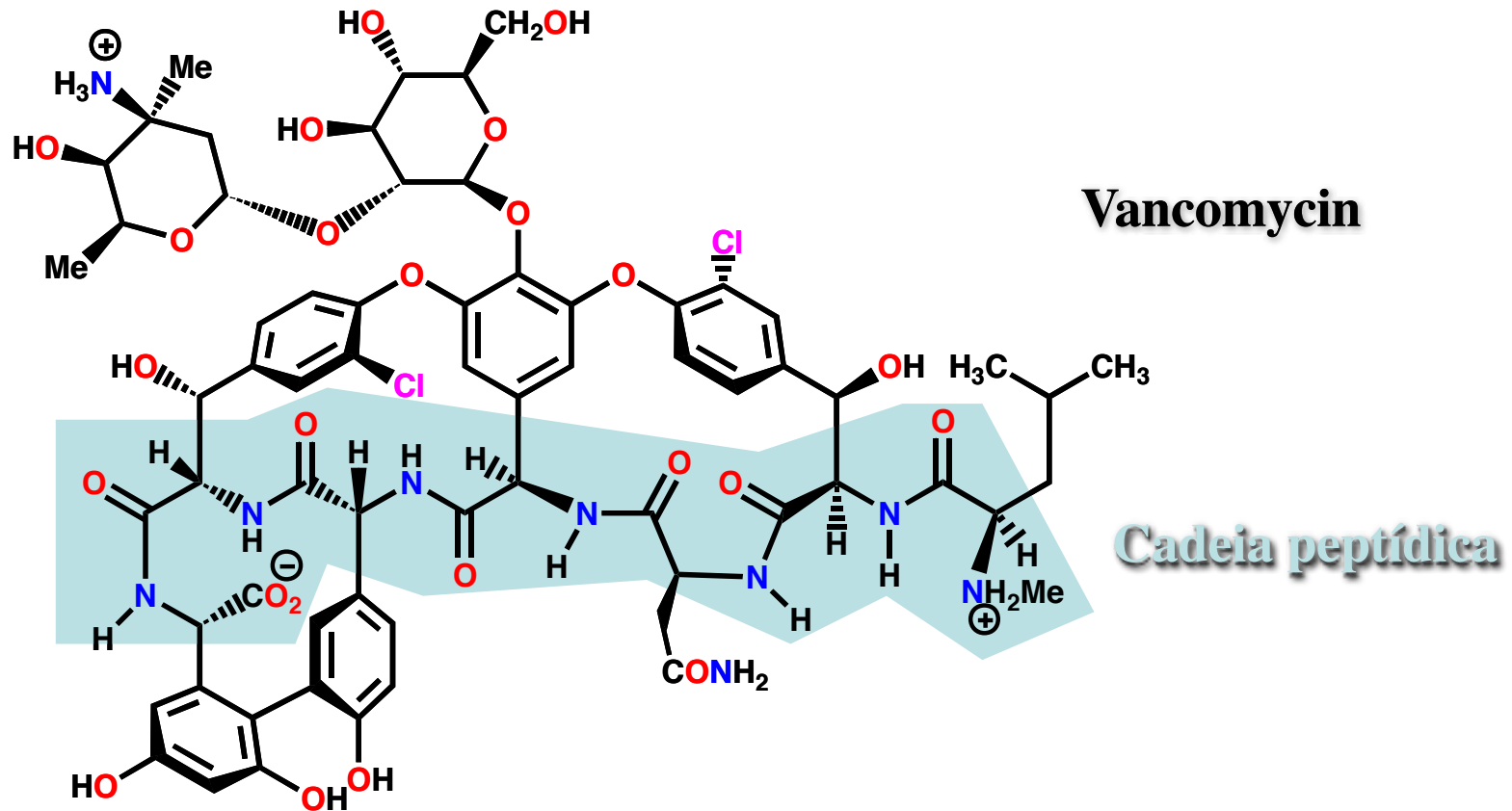
A biossíntese da parede não prossegue na presença da vancomicina e teicoplanina

vancomicina  
teicoplanina



Não ocorre transglicosidação e não ocorre formação de ligação cruzada

## 4. Vancomicina e análogos

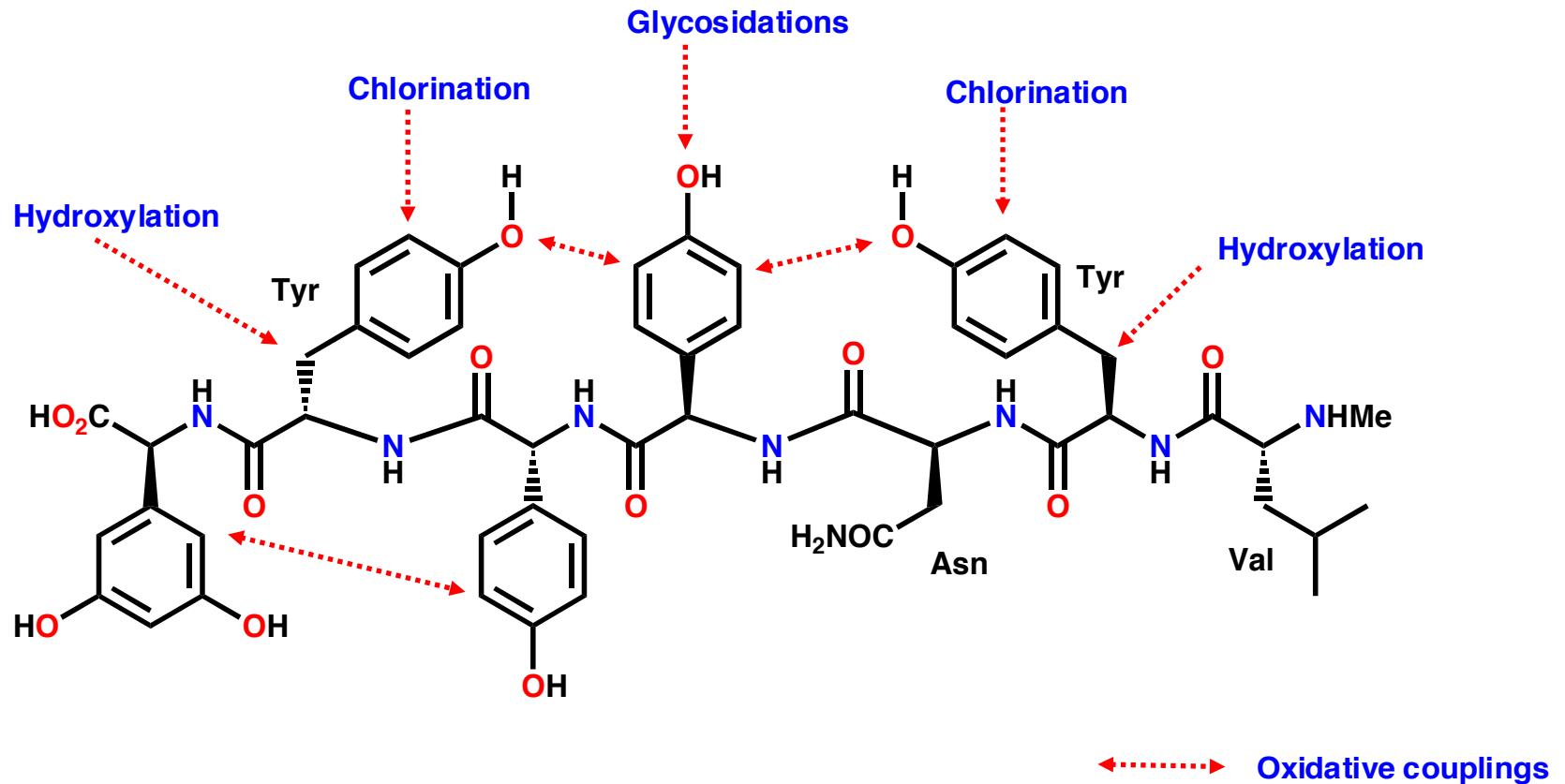


- Importante agente antibacteriano
- Seu alvo é o bloco construtor da parede celular
- Atua como um sítio de ligação para o bloco construtor
- Interage com o bloco construtor usado na síntese da parede celular
- Contém uma cadeia peptídica que estabelece ligações de hidrogênio com o alvo



# 4. Vancomicina e análogos

## Biossíntese da vancomicina

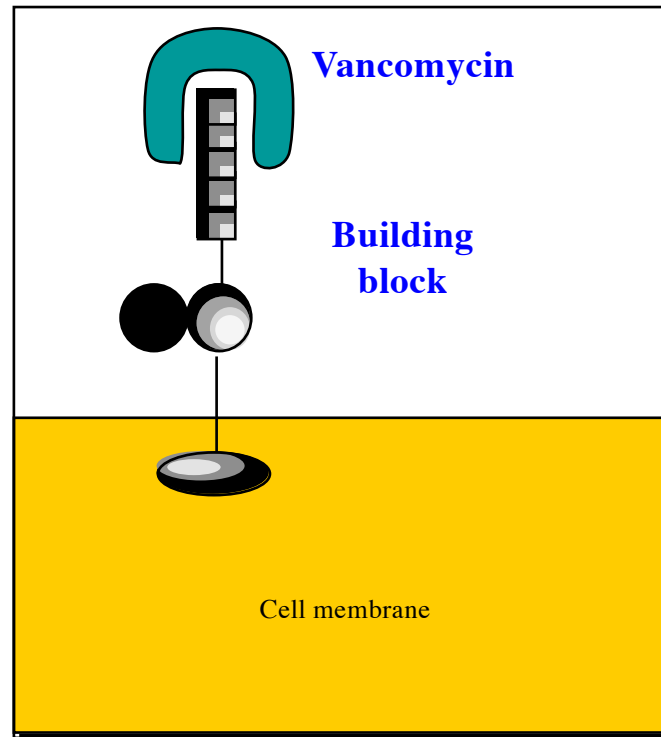


- Derivada de um hexapeptídeo flexível
- Ciclizações resultam em estrutura rígida
- Cadeia peptídica é mantida em conformação fixa, importante para seu mecanismo de ação único



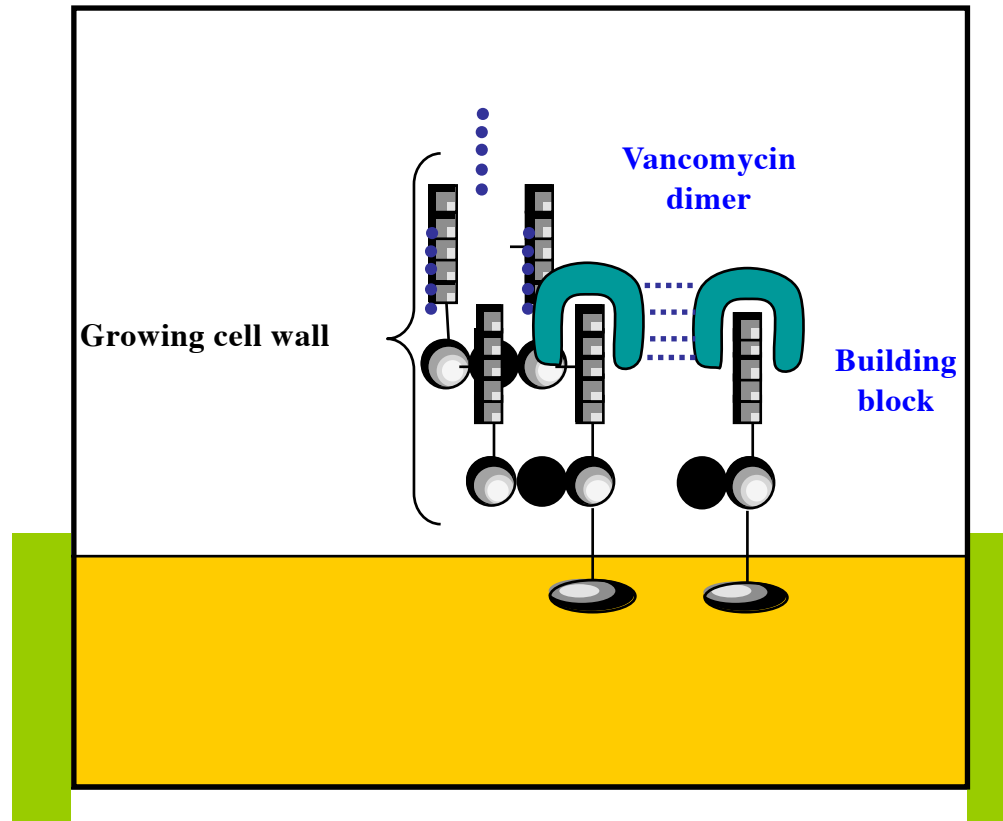
## 4. Vancomicina e análogos

### 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

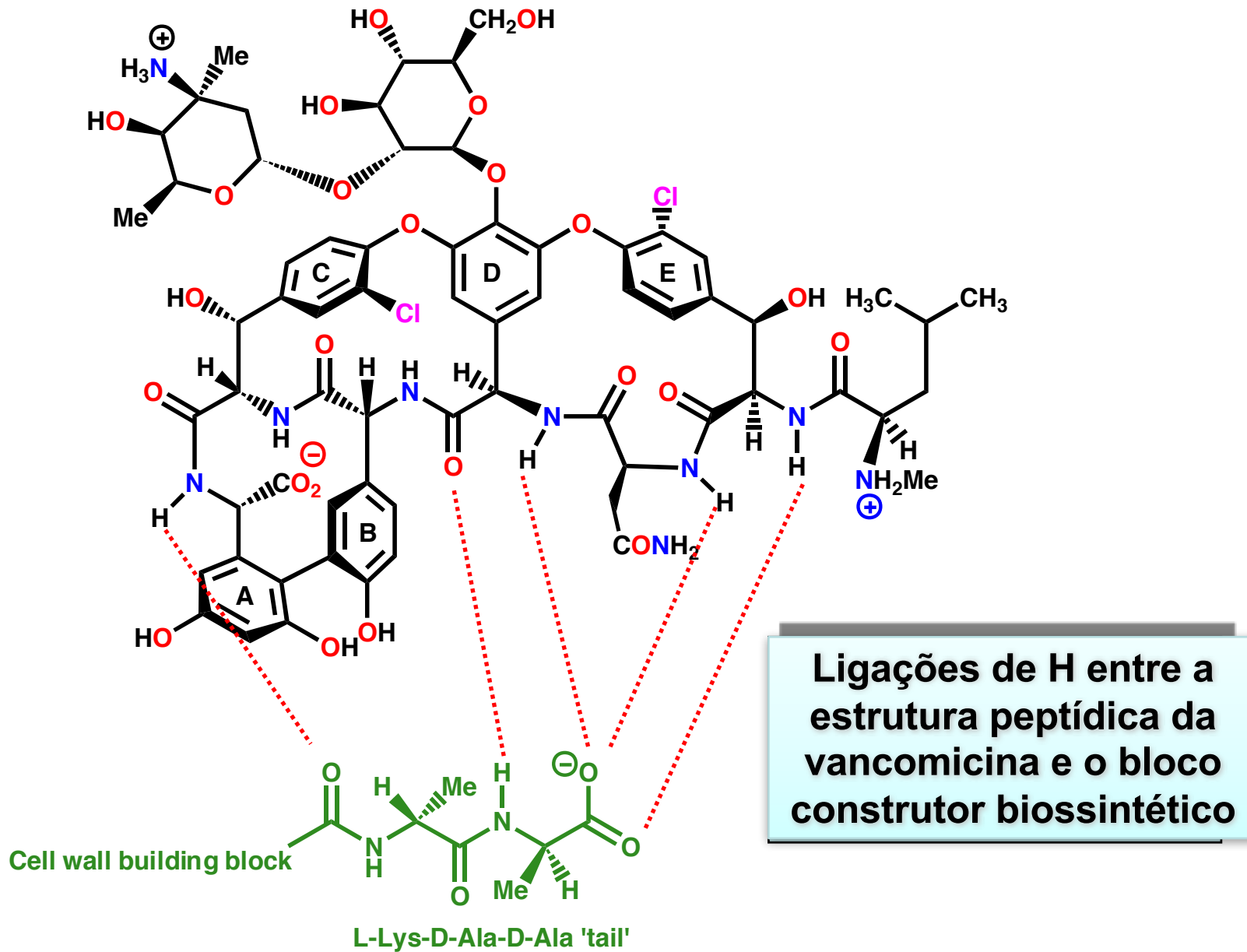
## 4. Vancomicina e análogos



- 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)**

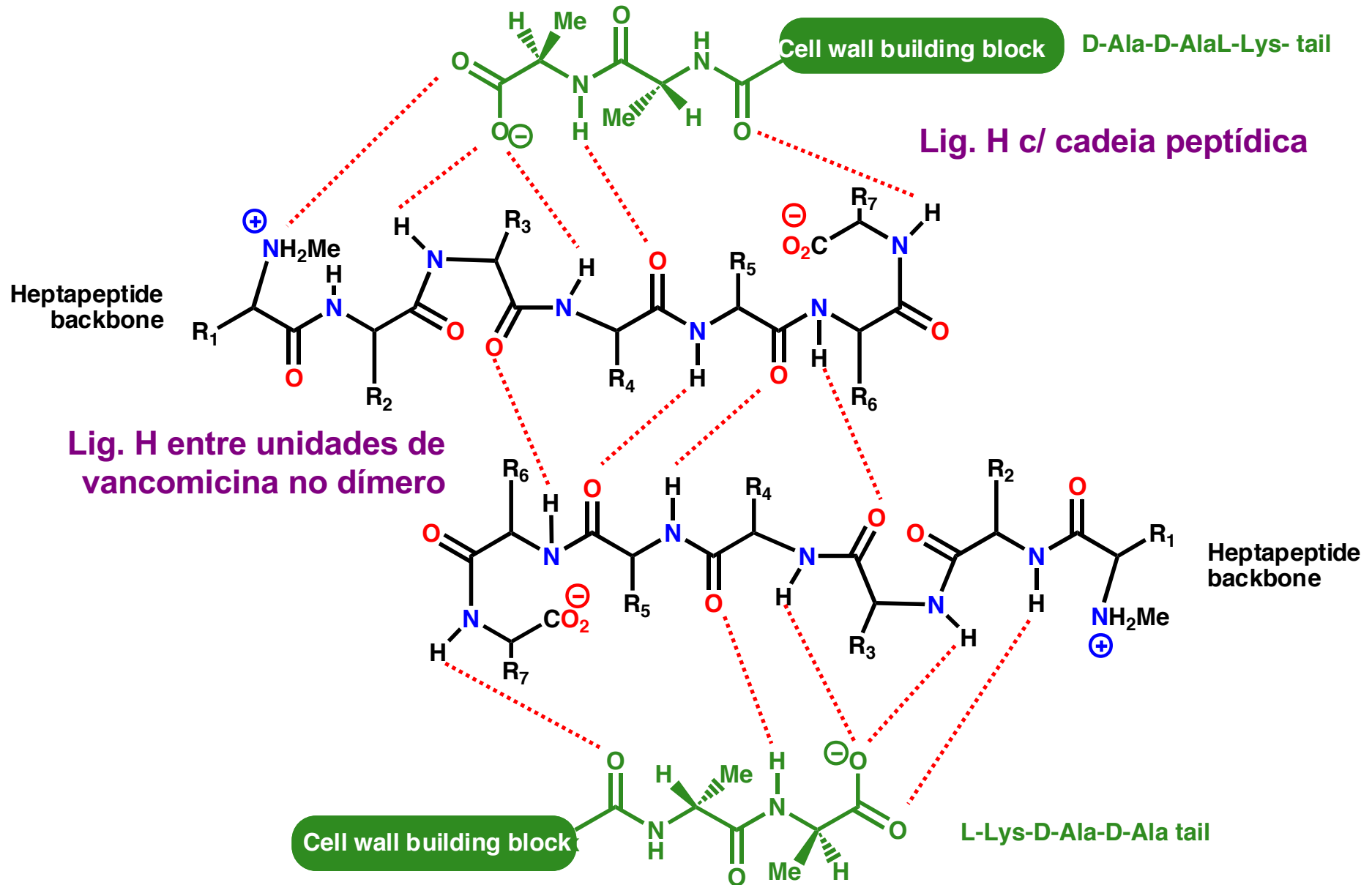
obs: NÃO INIBE ENZIMA QUE CATALISA A TRANSGLICOSIDAÇÃO

## 4. Vancomicina e análogos



# 4. Vancomicina e análogos

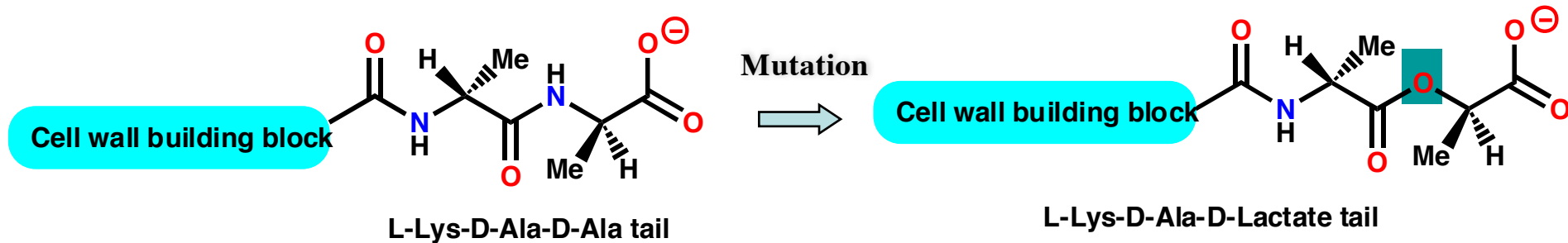
## Interações de ligação no dímero



# 4. Vancomicina e análogos

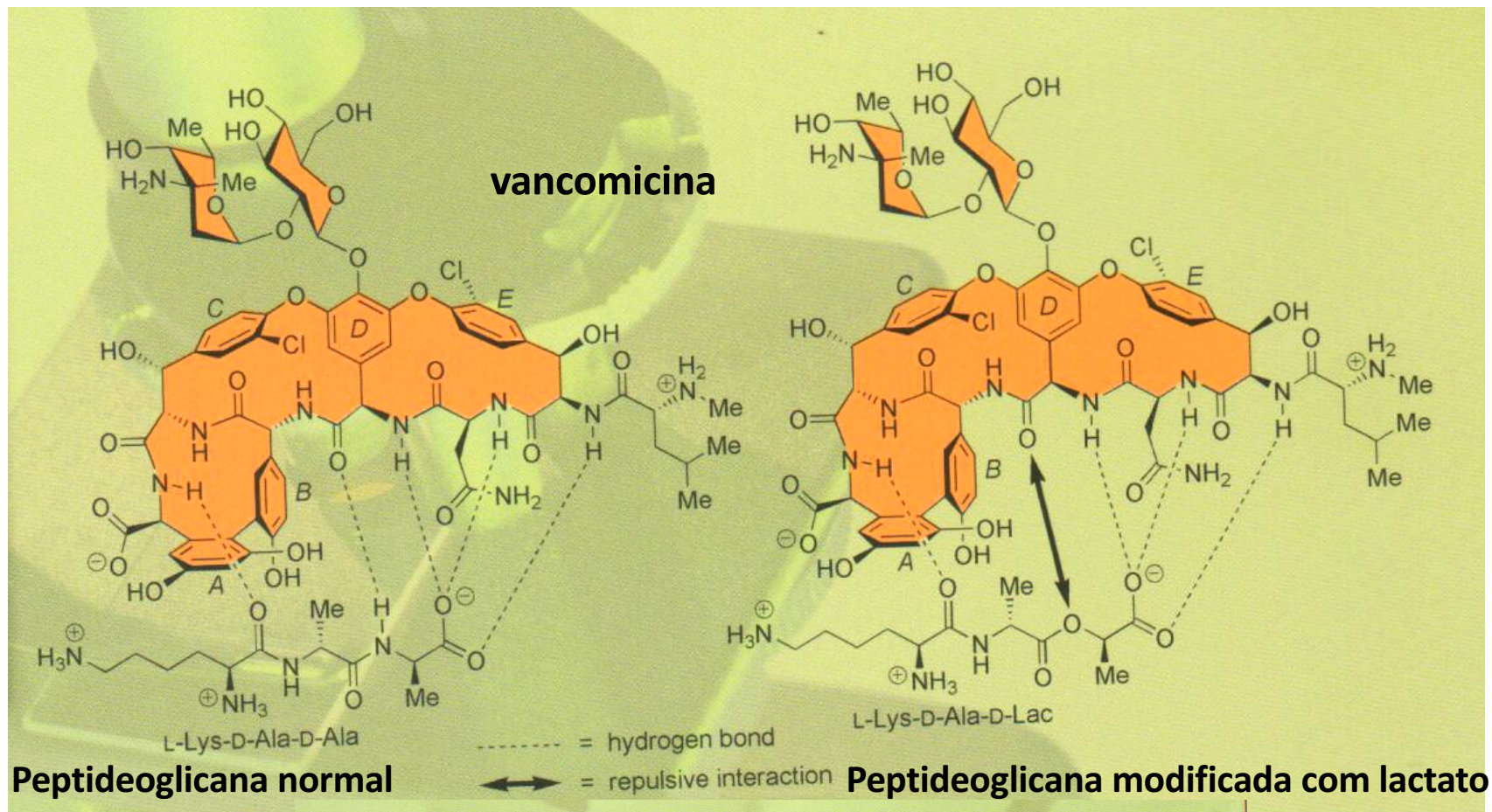
## Resistência

- 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**

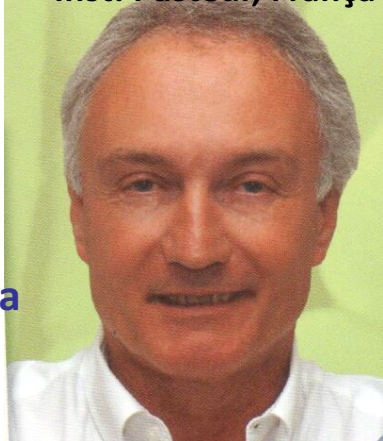


- Ligação peptídica substituída por ligação éster
- Perda de NH (HBD)
- Enfraquece afinidade de ligação da vancomicina com a cadeia peptídica
- Lactato atua como grupo abandonador na síntese da parede celular (*aceitável para transglicosilase e transpeptidase*)





Patrice Courvalin  
Inst. Pasteur, França



Dudley H. Williams



Univ. Cambridge, UK  
1981- estrutura

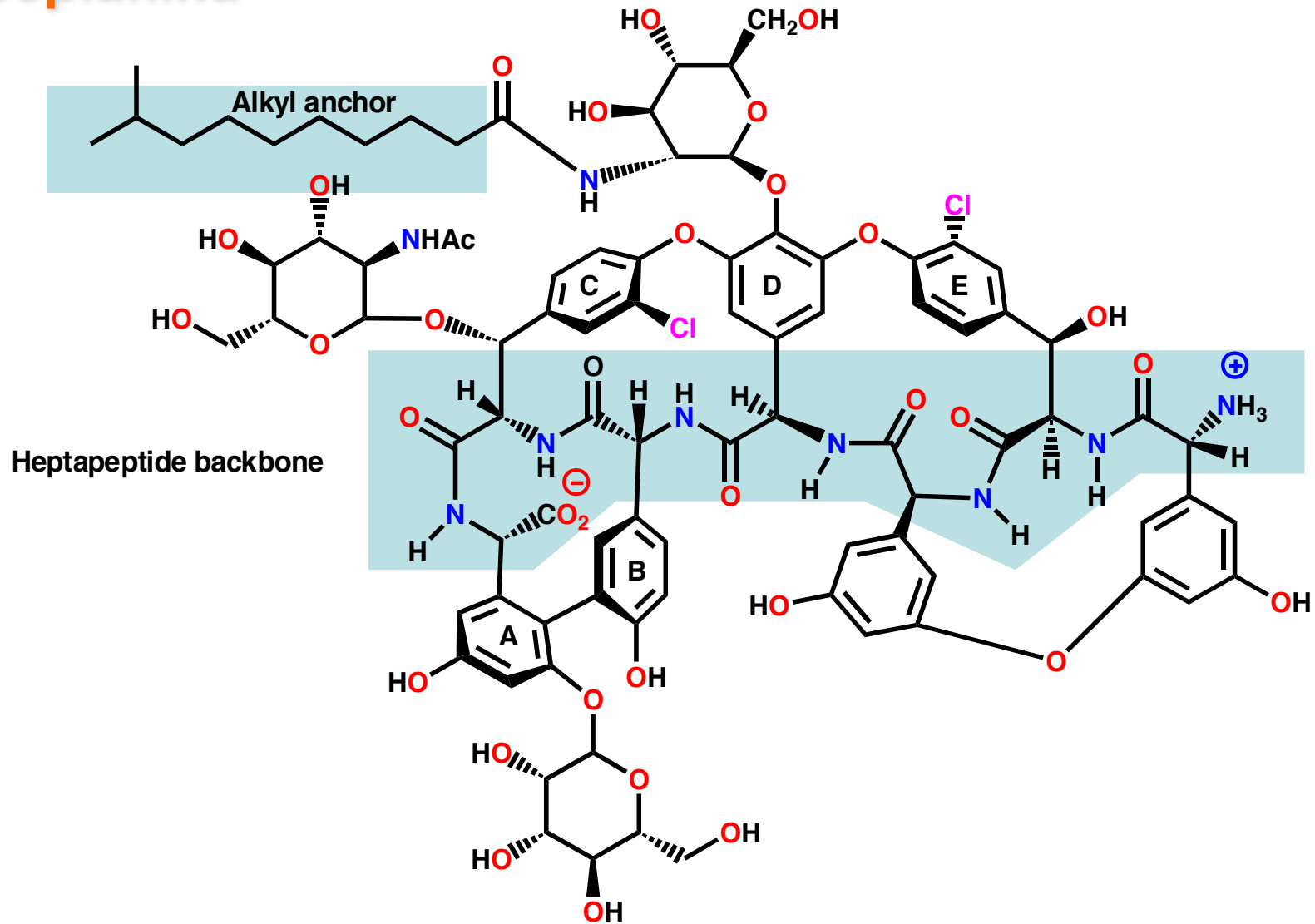
Christopher T. Walsh  
Harvard, EUA



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

# 4. Vancomicina e análogos

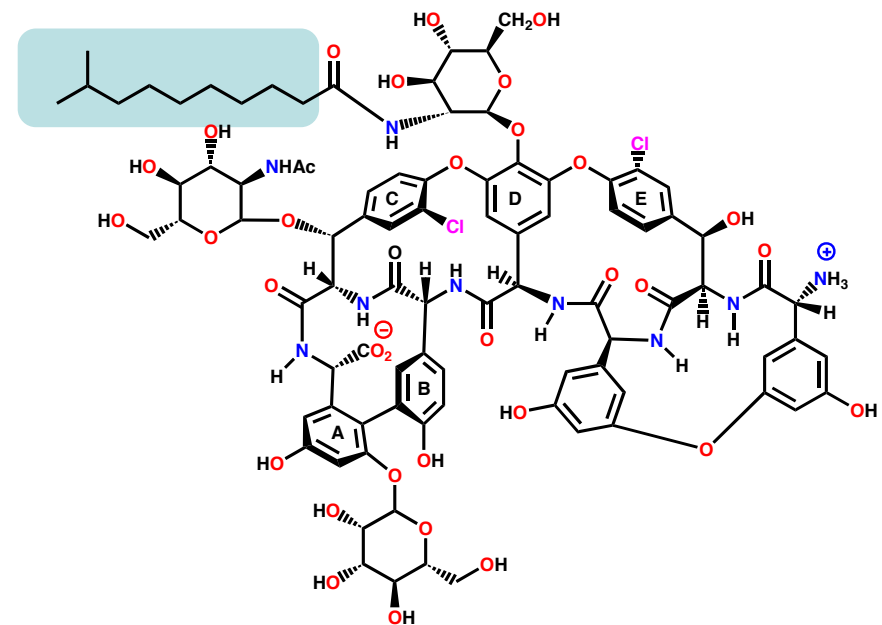
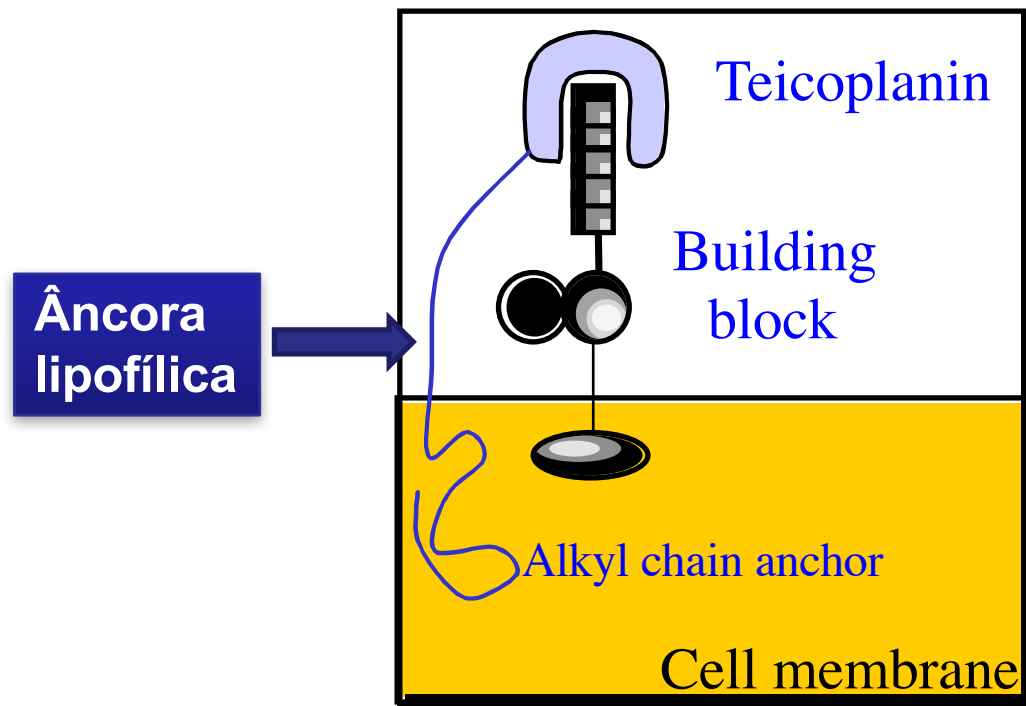
## Teicoplanina



# 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

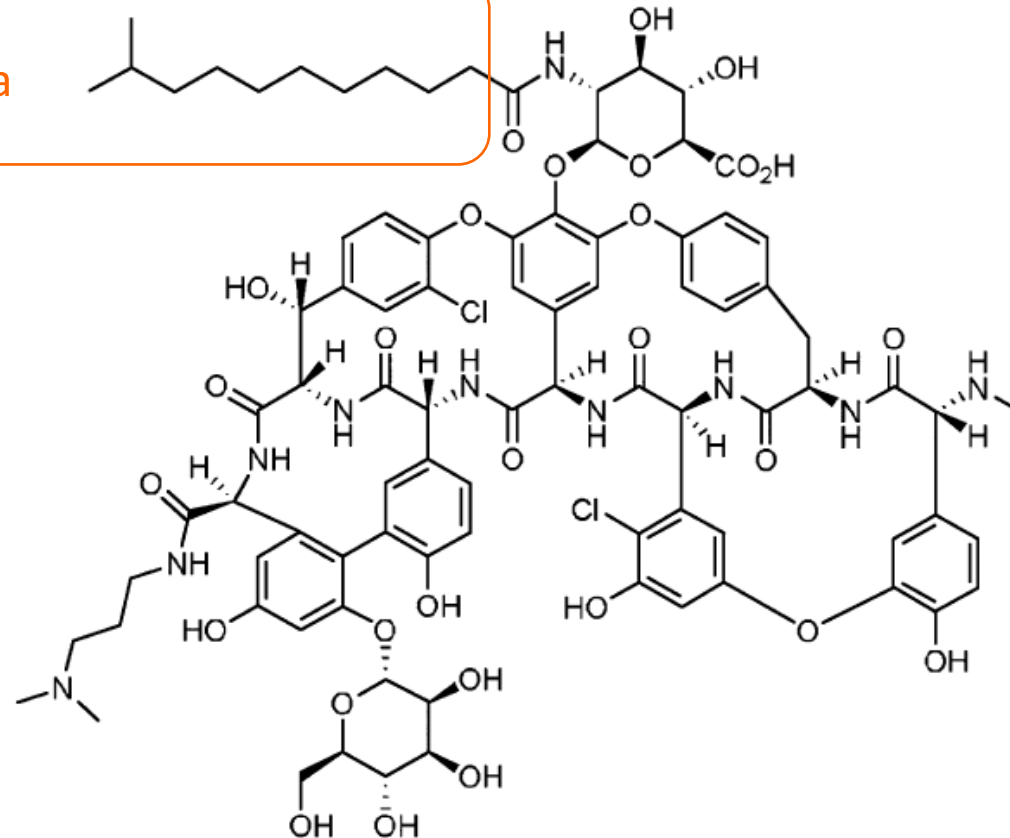




## 4. Vancomicina e análogos

**Dalbavancina** Aprovada em maio de 2014 pelo FDA

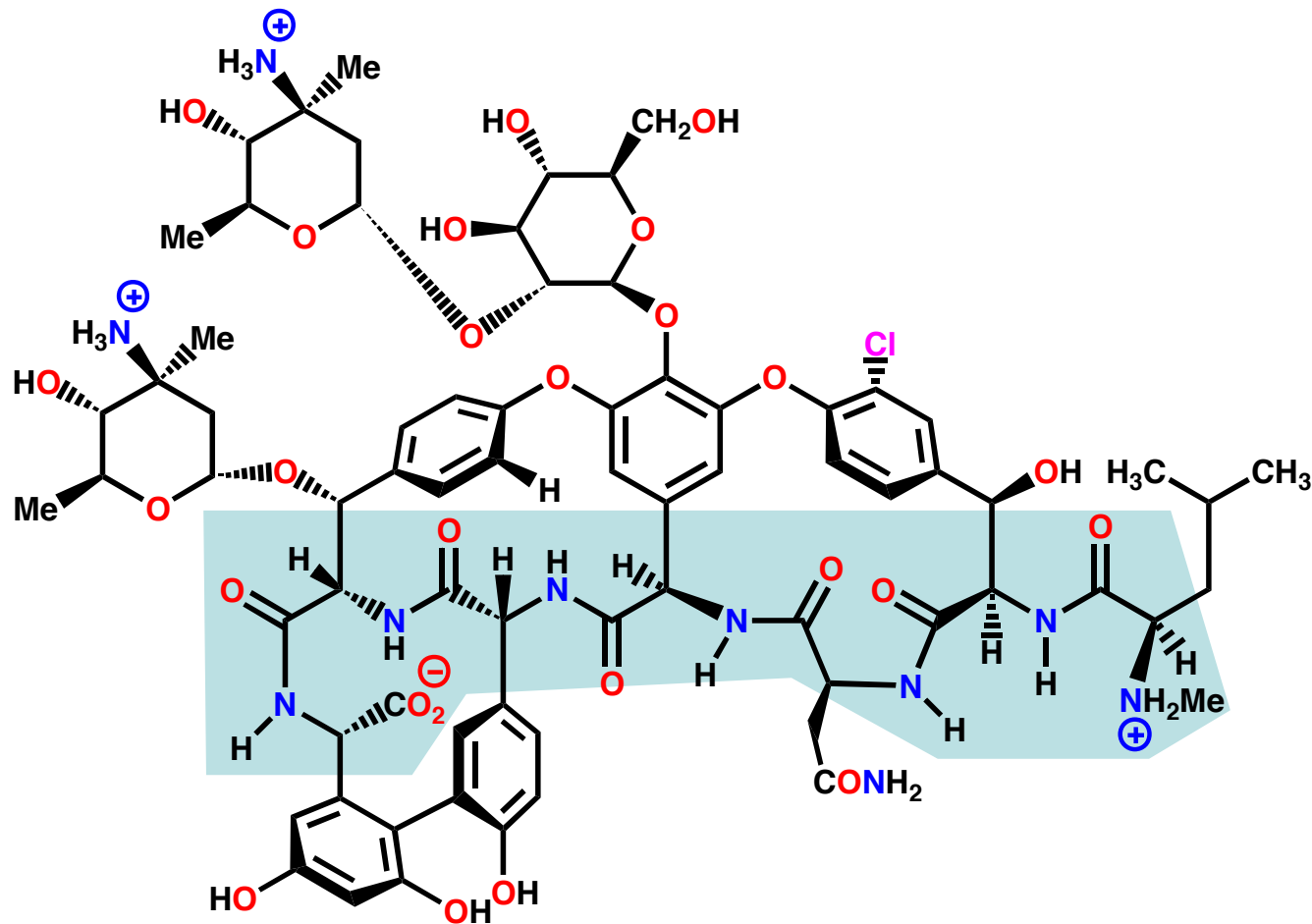
Âncora lipofílica



- ✓ 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.

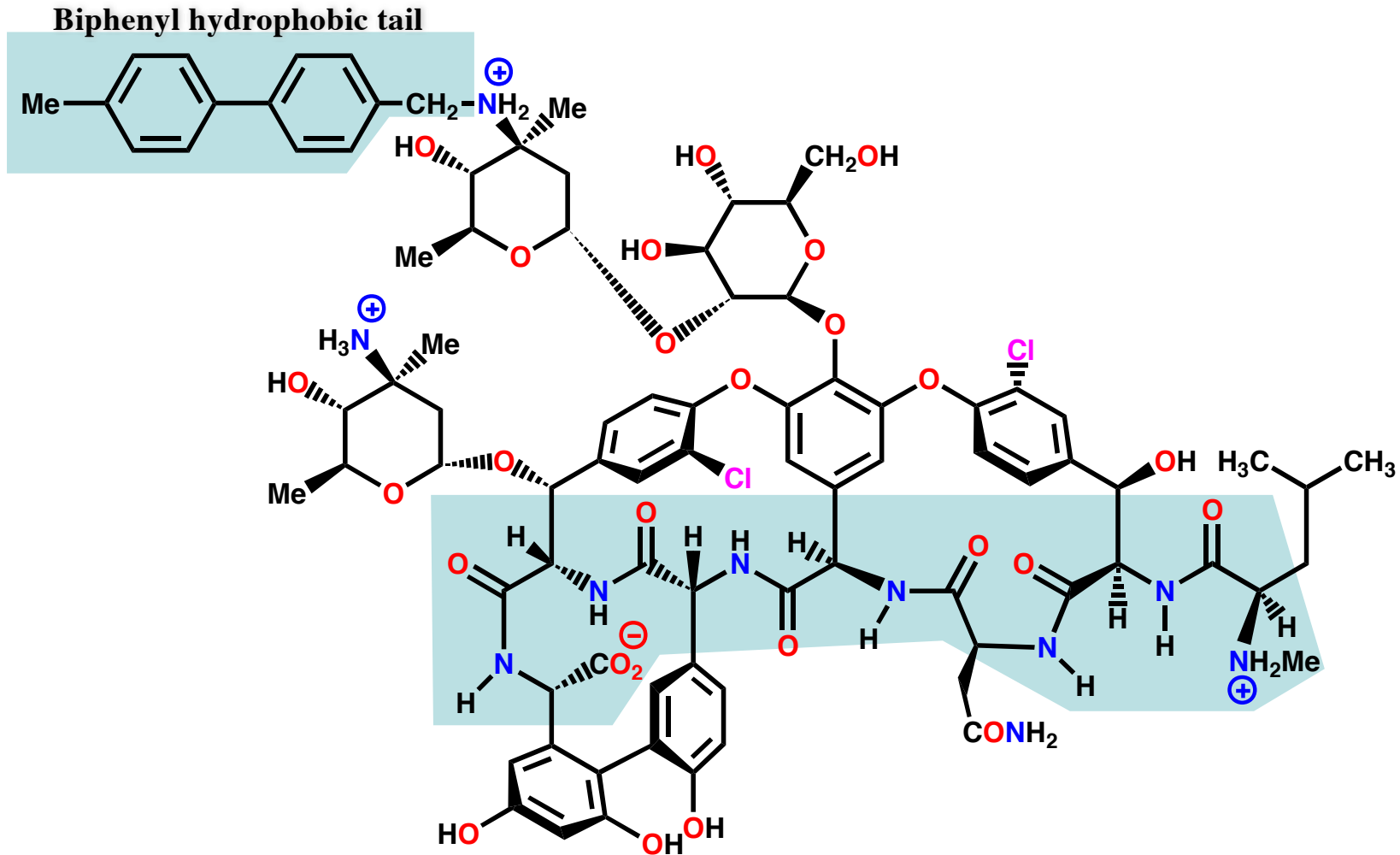
## 4. Vancomicina e análogos

**Eremomicina** – glicopeptídeo de ocorrência natural



# 4. Vancomicina e análogos

## LY 333 328 - análogo da eremomicina



1000 x mais ativo que vancomicina

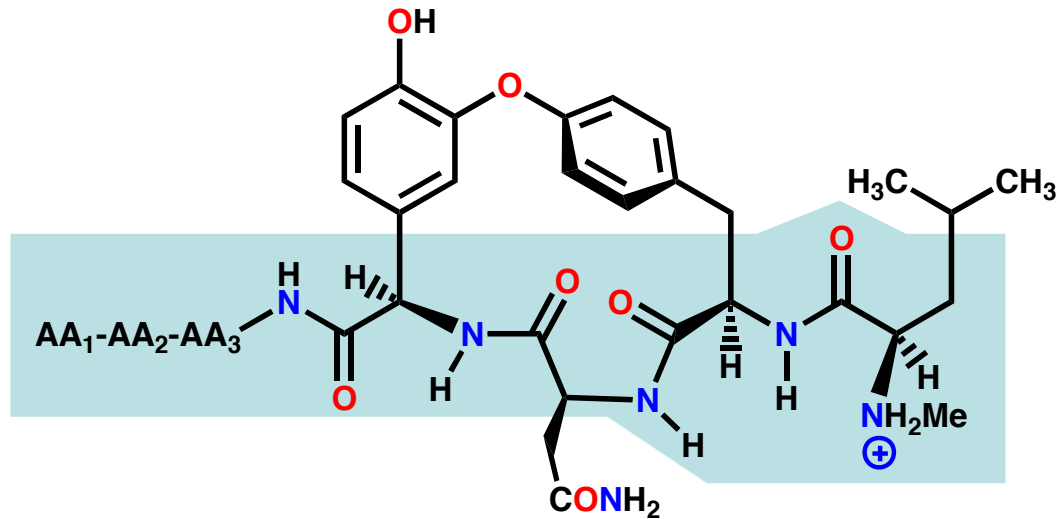
# 4. Vancomicina e análogos

## Complexidade estrutural dos glicopeptídeos:

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

## Simplificação

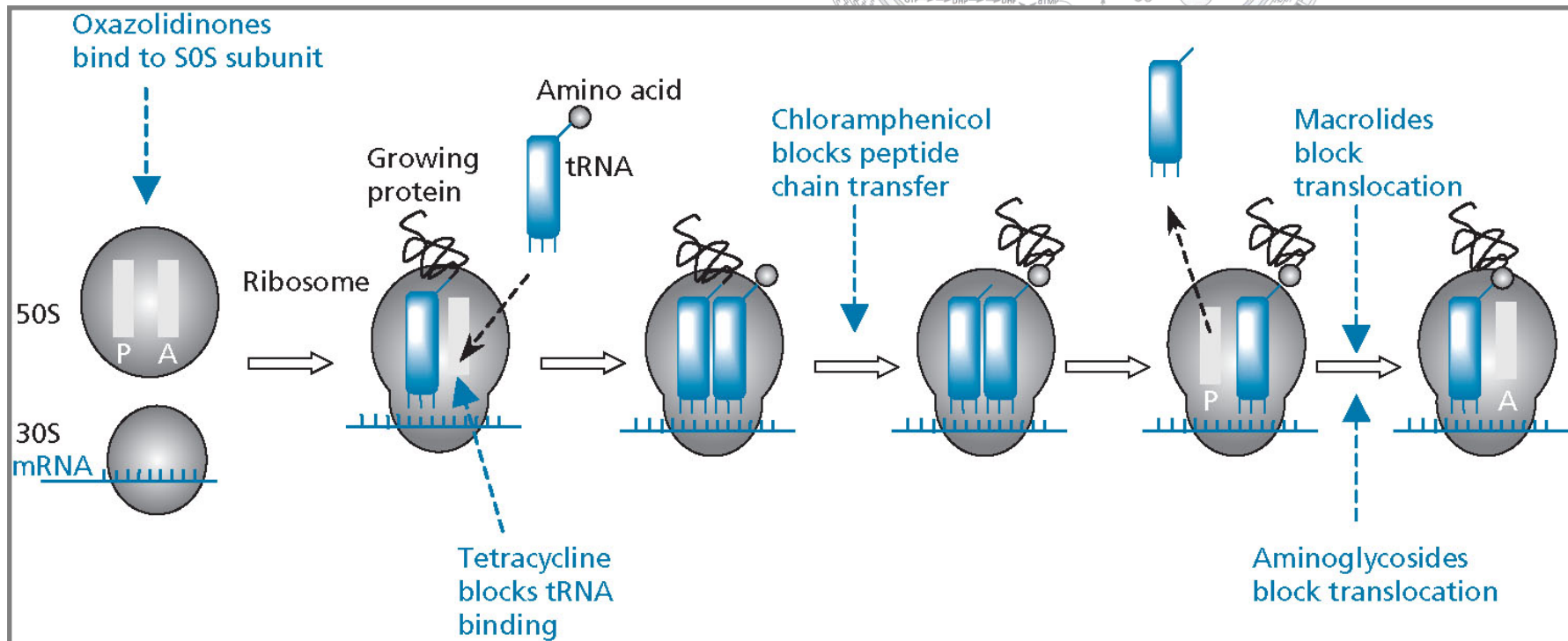
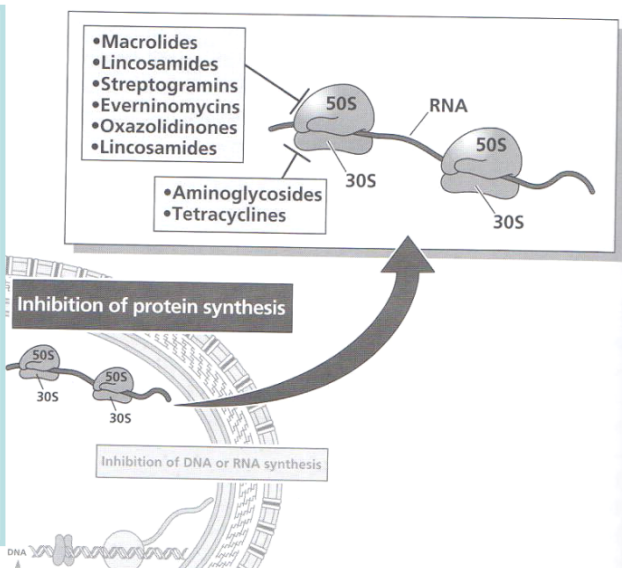
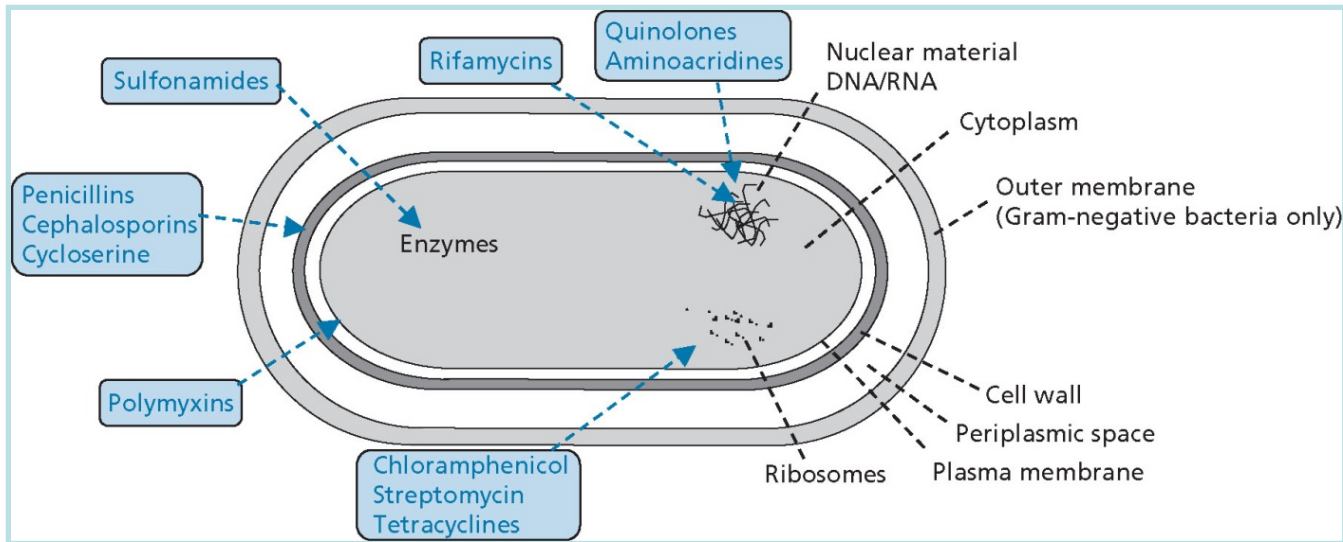
- Estruturas simplificadas capazes de interagir com D-Ala-D-Ala ou D-Ala-D-Lac
- Compostos para futuro desenvolvimento



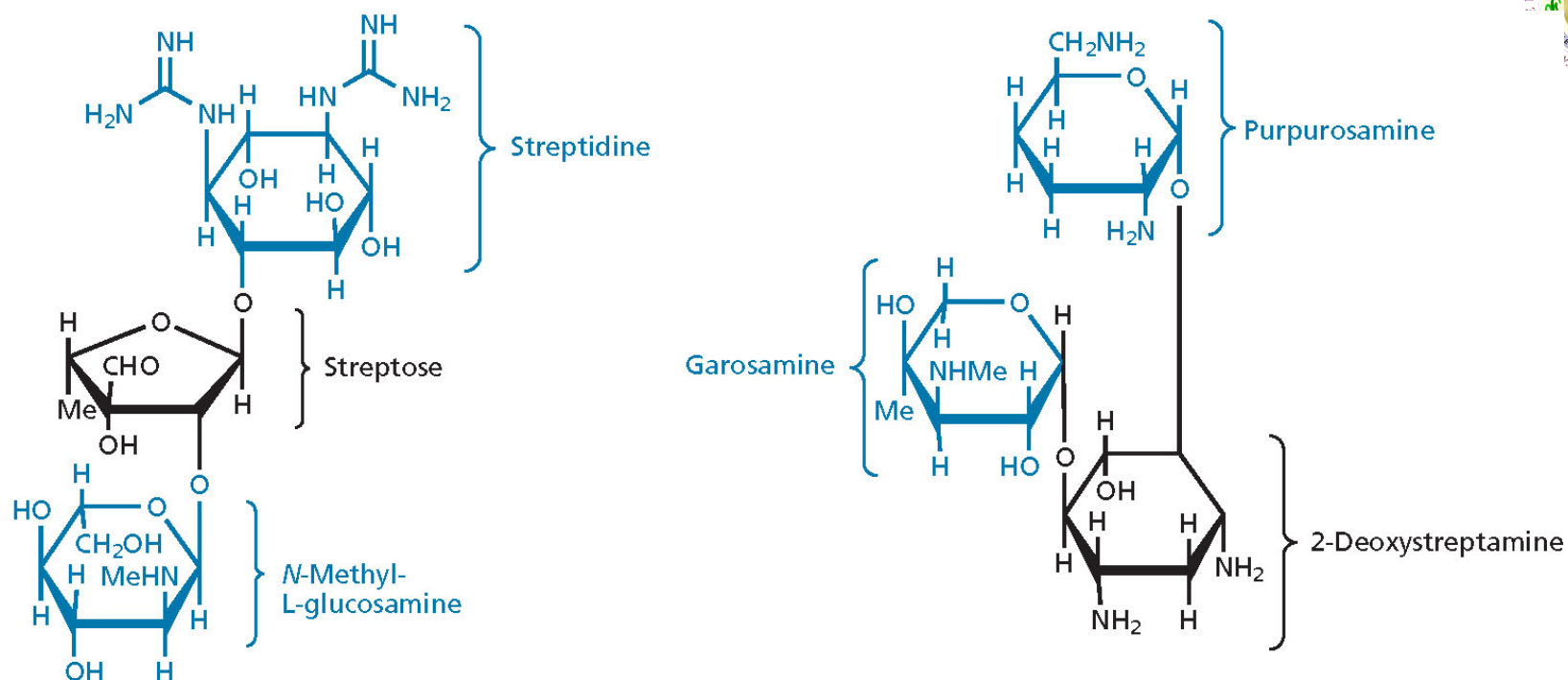
# ANTIBIÓTICOS que impedem a síntese de proteínas: tradução



**Profa. Mônica Tallarico Pupo**  
**Química Farmacêutica II**



# Aminoglicosídeos

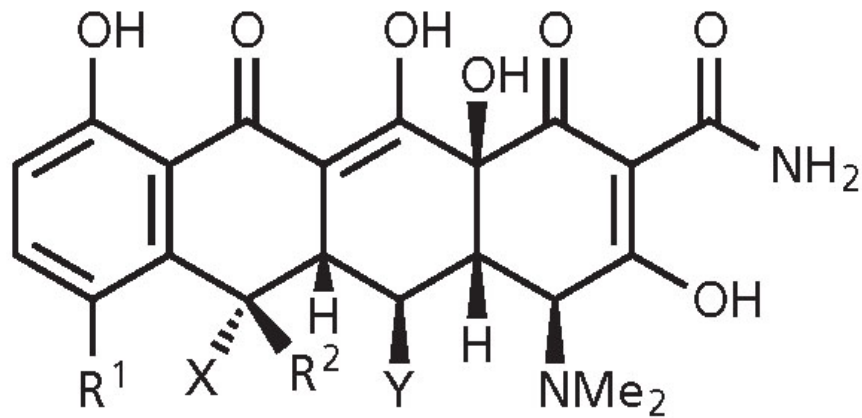


Streptomycin (from *Streptomyces griseus*)

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

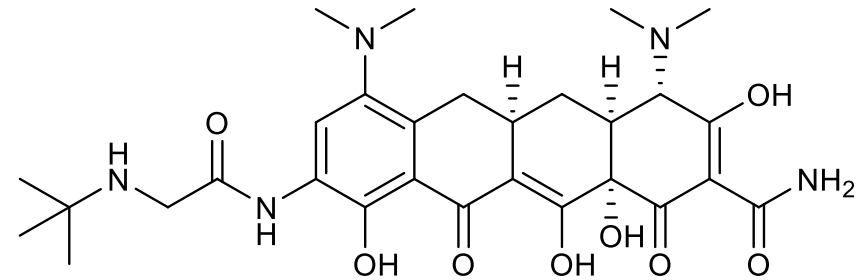


Chlortetracycline (Aureomycin) (R<sup>1</sup>=Cl, R<sup>2</sup> = Me, X=OH, Y=H)

Tetracycline (R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup> = Me, X=OH, Y=H)

Doxycycline (Vibramycin) (R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>= Me, X=H, Y=OH)

Demeclocycline (R<sup>1</sup>=Cl, R<sup>2</sup>= H, X=OH, Y=H)



Tigeciclina

Tygacil® - Wyeth Pharmaceuticals

### **glicilciclina**

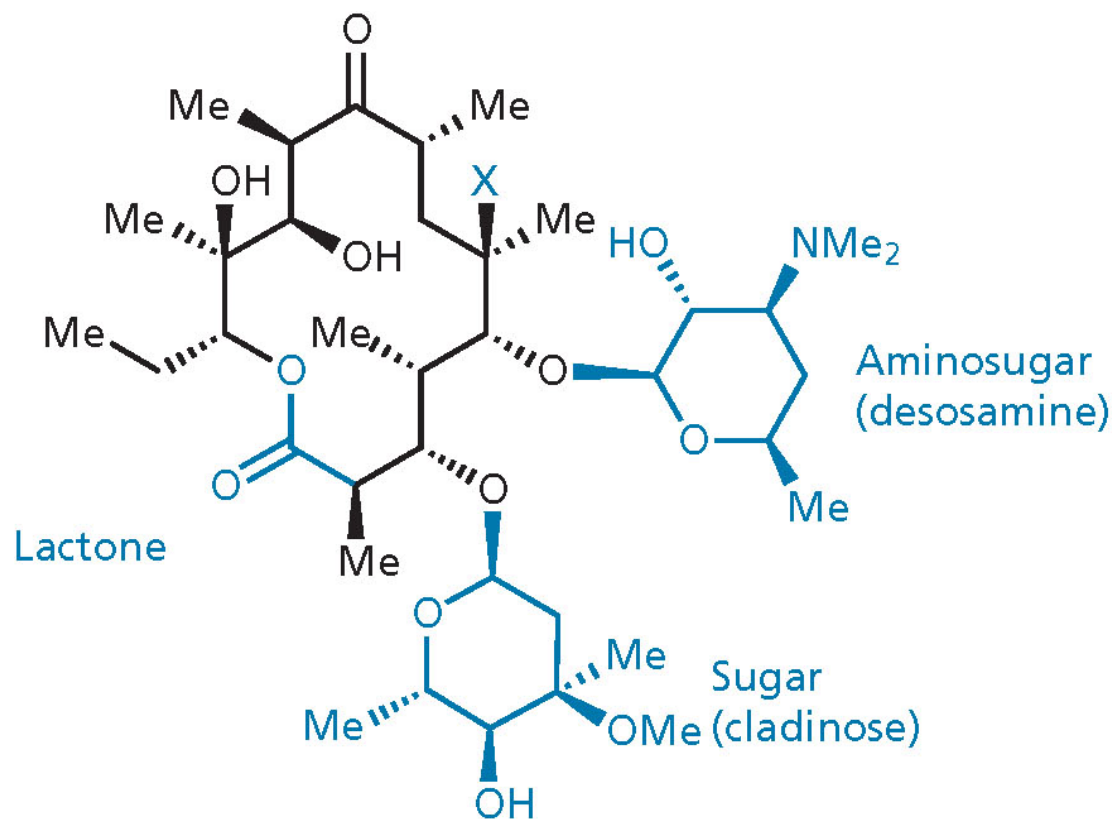
Aprovada pelo FDA em 2005

- 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)





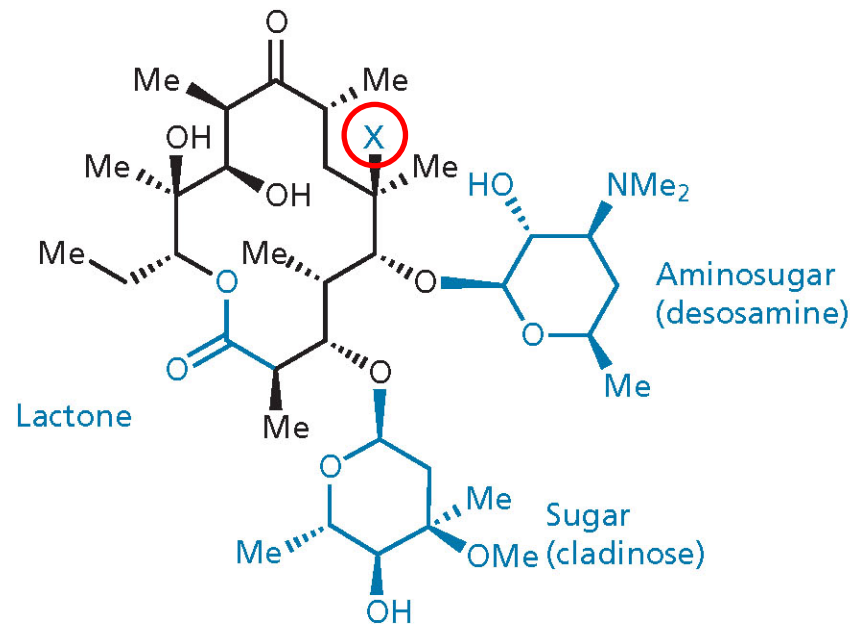
## Macrolídeos



Erythromycin; X = OH  
Clarithromycin; X = OMe

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

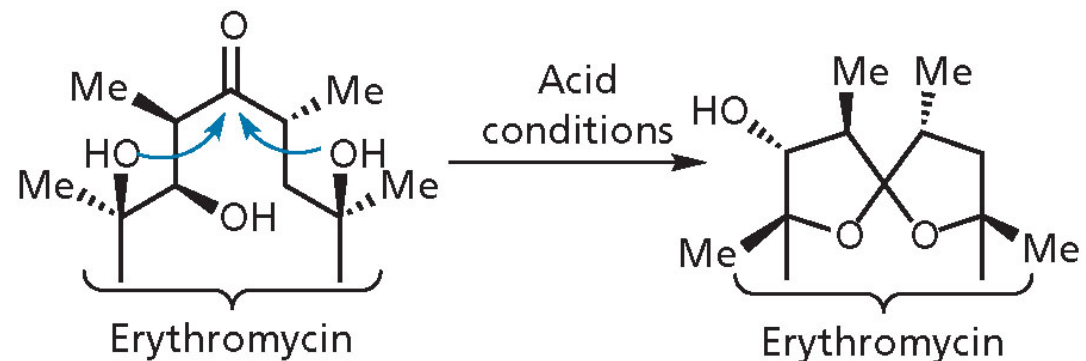
# Macrolídeos



Erythromycin; X = OH  
Clarithromycin; X = OMe

Anéis 14-membros

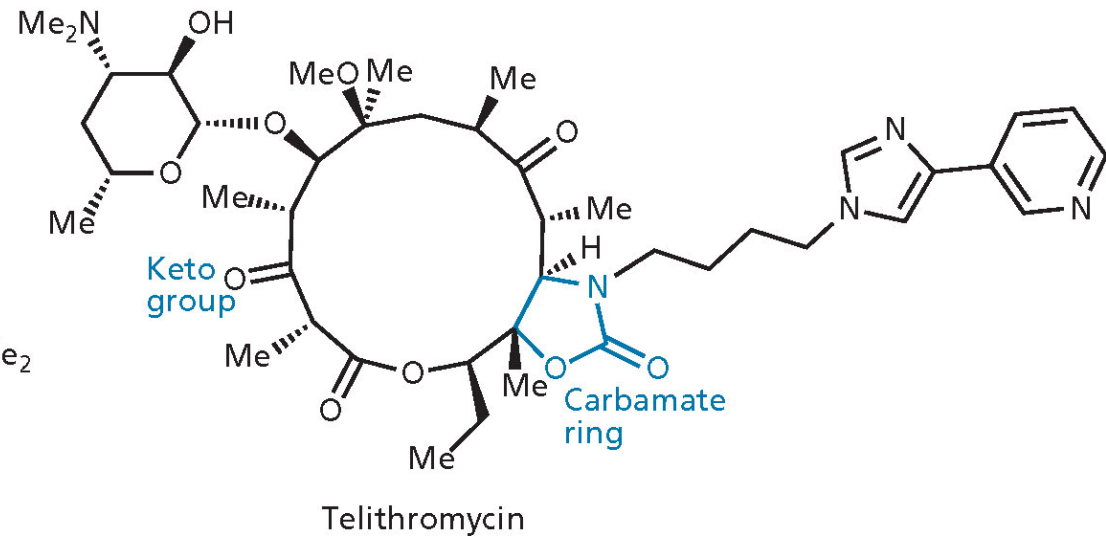
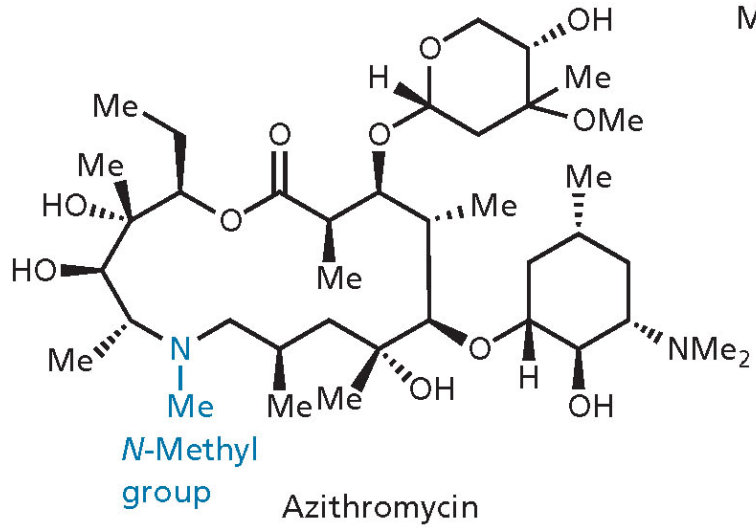
➤ eritromicina é instável no pH ácido estomacal, mas pode ser administrada oralmente em comprimidos apropriadamente revestidos



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

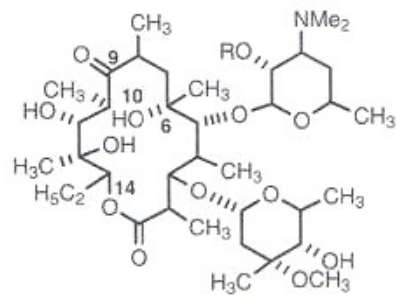
➤ o aumento do tamanho do anel para 15-membros também contribui para o aumento da estabilidade

# Macrolídeos



**Macrocielo de 15 membros**

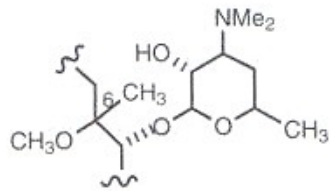
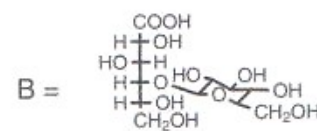
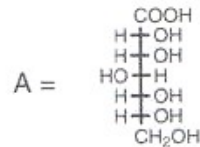
# Macrolídeos



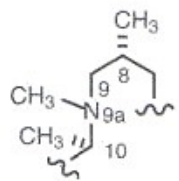
Erythromycin A

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

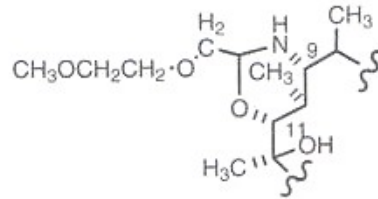
R	Salt
H	---
H	HCl
COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> OSO <sub>3</sub> H
CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	---
H	Structure A
H	Structure B
H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CO <sub>2</sub> H



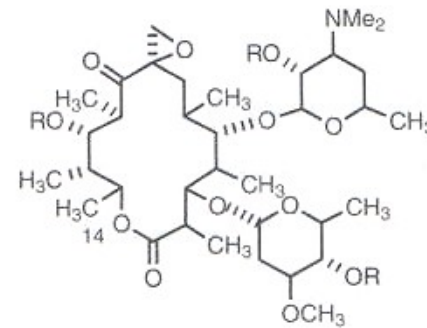
Clairithromycin



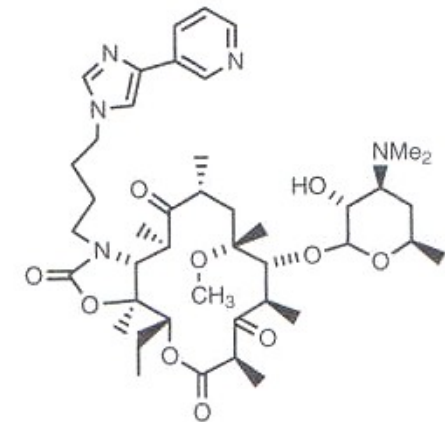
Azithromycin



Dirithromycin



- Oleandomycin R = H
- Troleandomycin R = COCH<sub>3</sub>



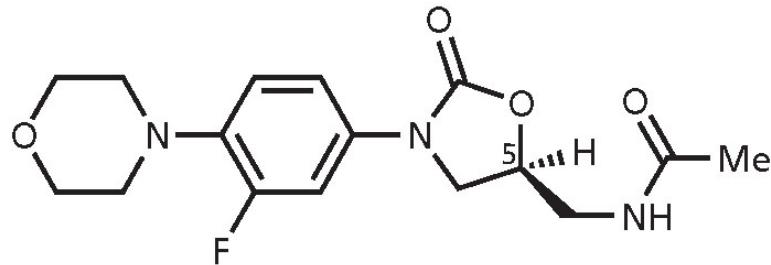
Telithromycin (Ketek)

**Fig. 34.24.** Clinically important macrolide antibiotics.





## Oxazolidinonas



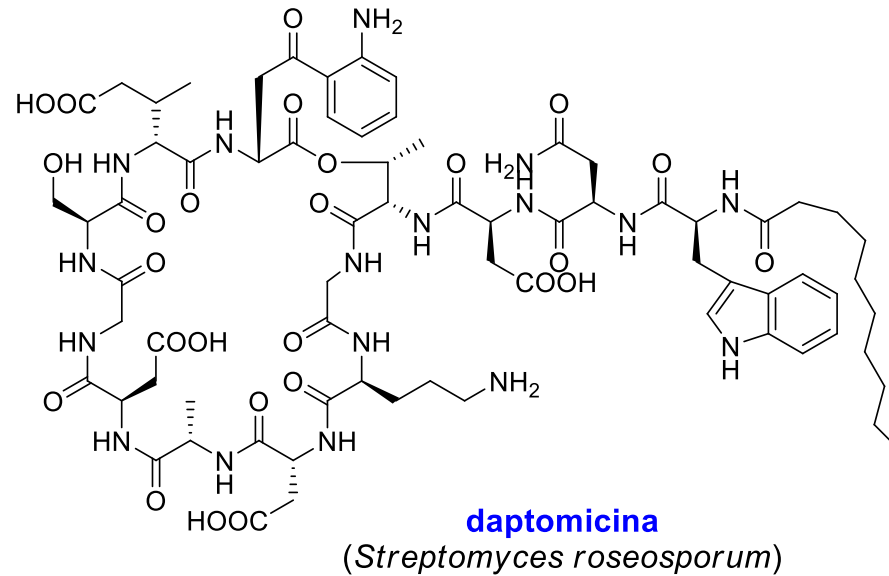
**linezolida**

- 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**



## Lipodepsipeptídeo

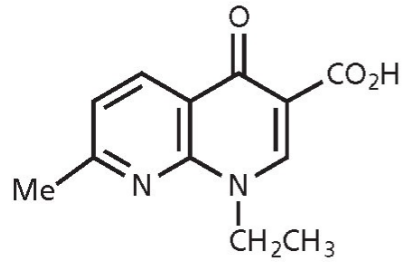


- ✓ A daptomicina é um lipodepsipeptídeo isolado de *Streptomyces roseosporus* e aprovado em 2003 para tratamento de infecções causadas por bactérias Gram positivo.
- ✓ Seu mecanismo de ação envolve desorganização de múltiplas funções da membrana celular bacteriana.
- ✓ É provável que todos os antibióticos lipopeptídicos apresentem alguma penetração na membrana devido às cadeias alquílicas, o que promove sua desorganização

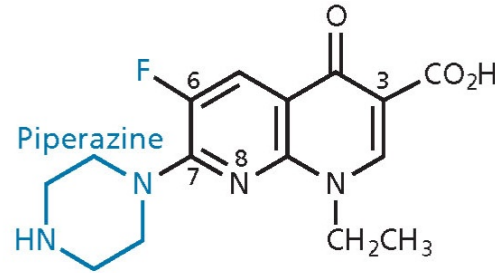
## (Fluoro) Quinolonas



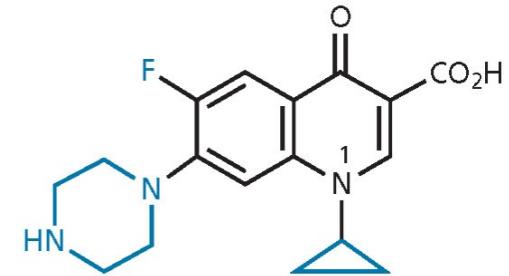
### Antibióticos que atuam na transcrição do ácido nucleico



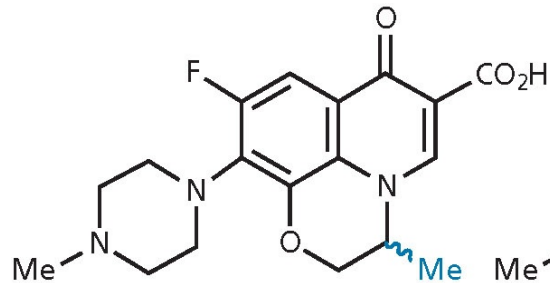
Nalidixic acid



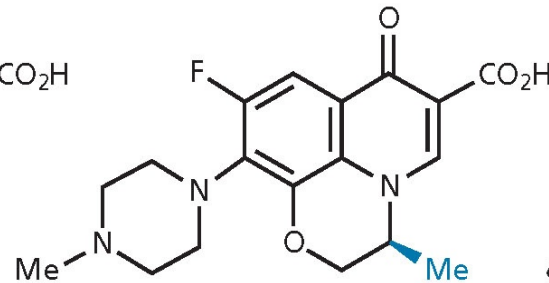
Enoxacin



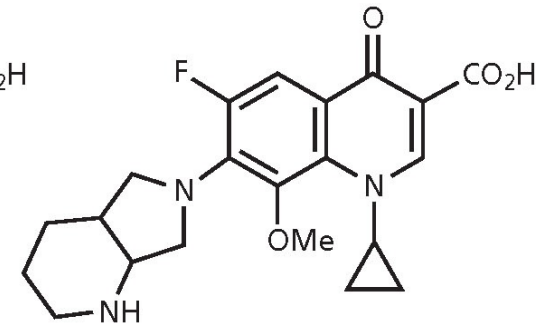
Ciprofloxacin



Ofloxacin



Levofloxacin

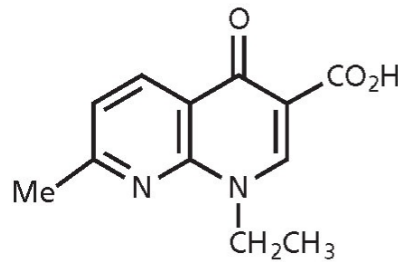


Moxifloxacin

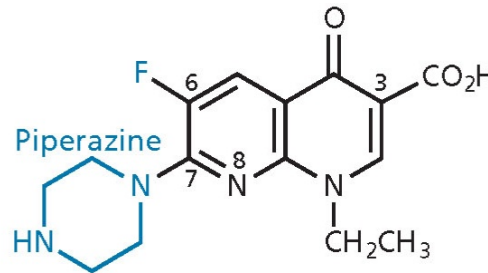
# Quinolonas



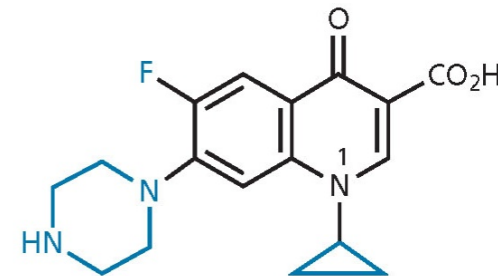
## Antibióticos que atuam na transcrição do ácido nucleico



Nalidixic acid



Enoxacin

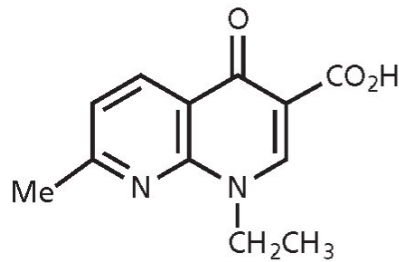


Ciprofloxacin

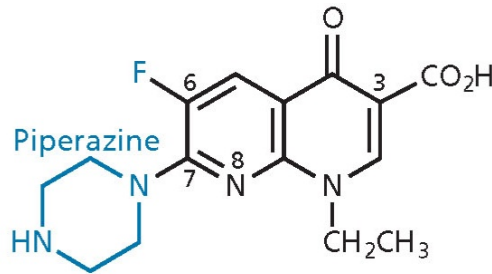
- ✓ Inibição da **topoisomerase IV** e **DNA-girase\*\***, enzimas essenciais na predição da conformação do DNA (*apresentam seletividade 1000 vezes maior para enzimas bacterianas em relação às enzimas correspondentes humanas*)
- ✓ Em bactérias Gram positivo: a **topoisomerase IV** parece ser mais importante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

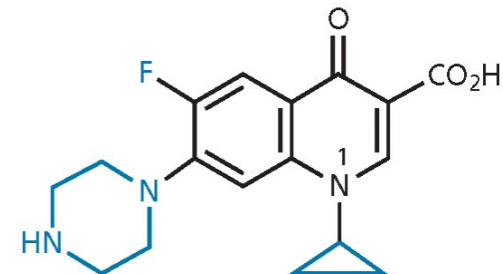
## Quinolonas



Nalidixic acid



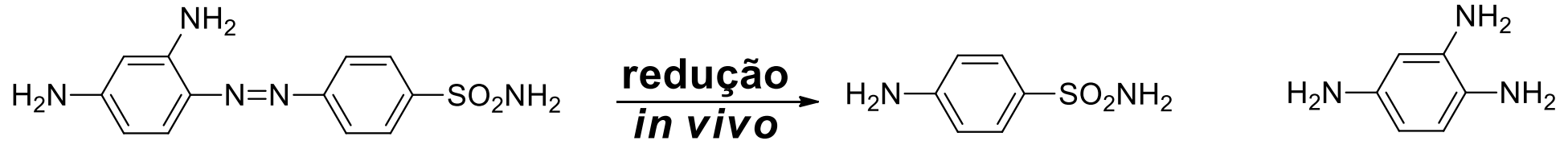
Enoxacin



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*

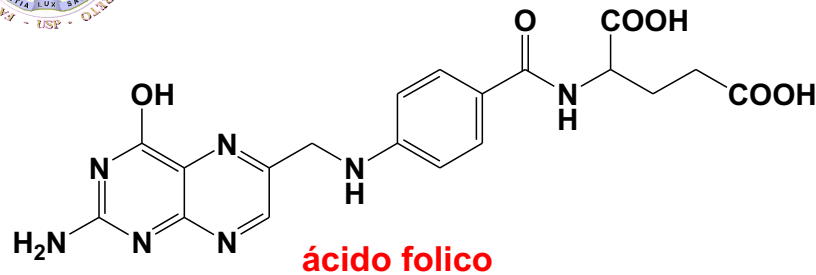


**sulfanilamida**

**PABA**

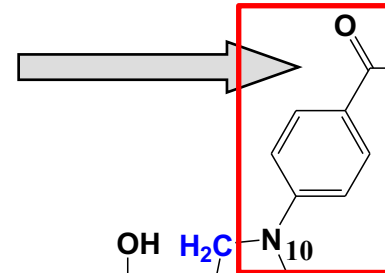
**Inibição da enzima diidropteroato sintetase  
TOXICIDADE SELETIVA**

# Importância dos co-fatores derivados do ácido fólico

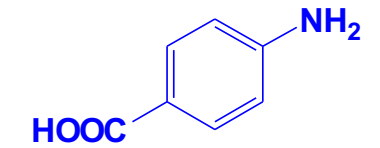


**Humanos - dieta**

**metabolismo**

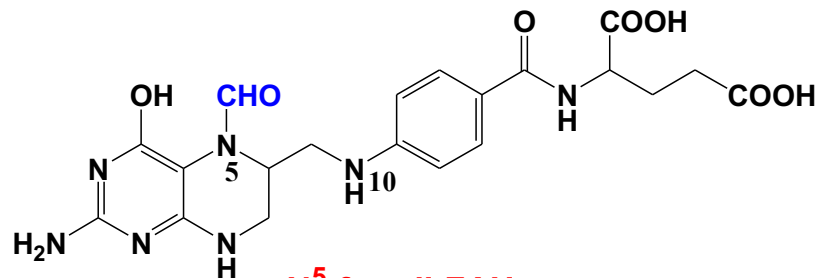


**N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-metileno-FAH<sub>4</sub>**

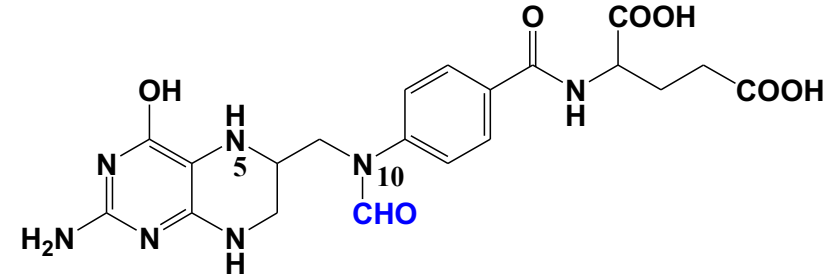


**PABA**  
bactérias  
parasitas

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



**N<sup>5</sup>-formil-FAH<sub>4</sub>**  
(Ácido folínico, Leucovorin)

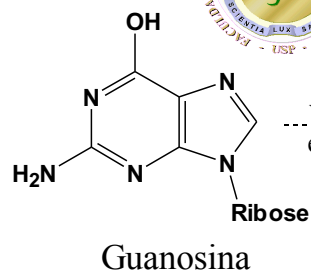


**N<sup>10</sup>-formil-FAH<sub>4</sub>**

**ANTICANCERÍGENOS, ANTIBACTERIANOS, ANTIPARASITÁRIOS**

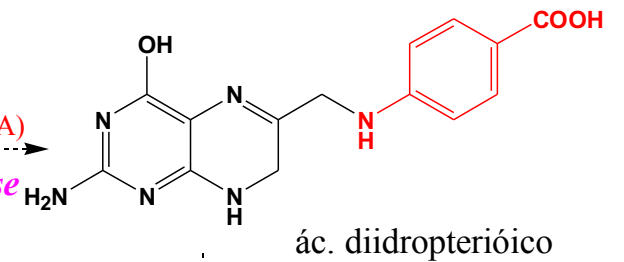
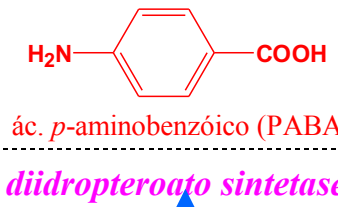
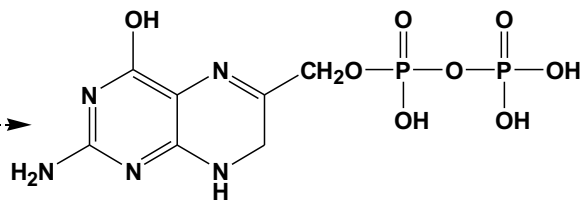


# Formação dos co-fatores do ácido fólico I



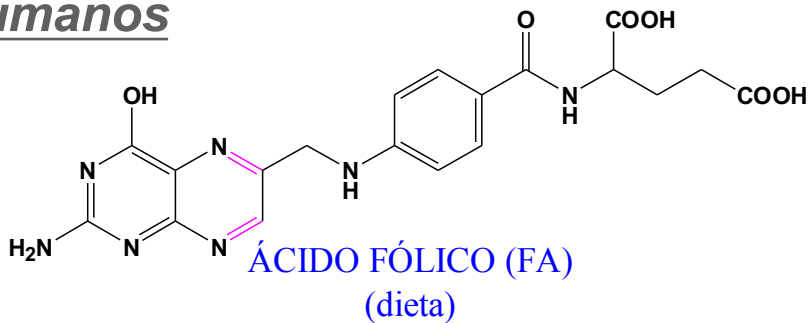
várias etapas

**Bactérias, parasitas**

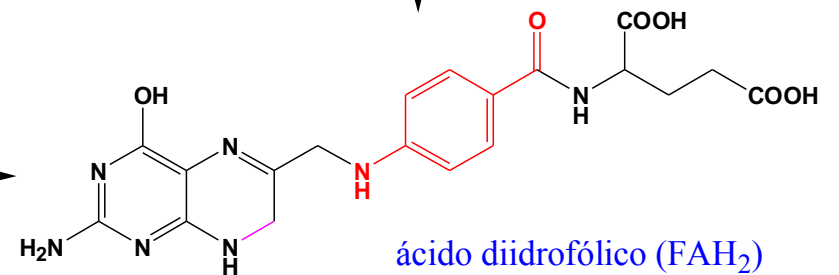


**sulfas**

**Humanos**

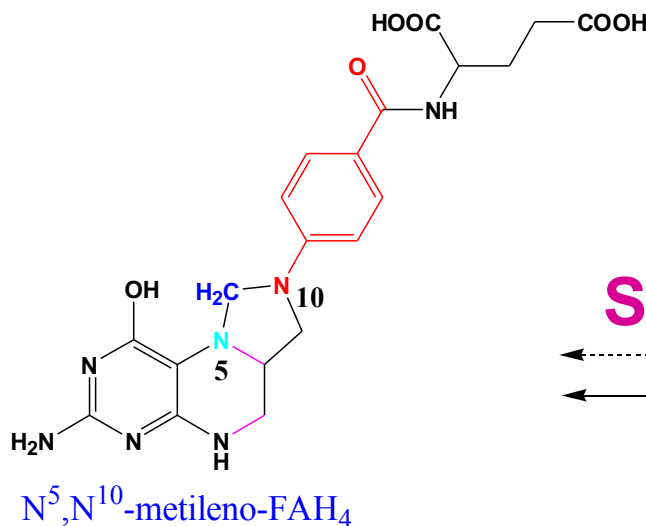


**DHFR**

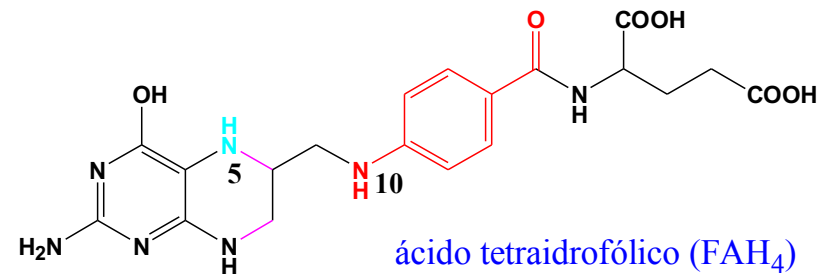


**Antimetabólitos do ác. fólico**

**DHFR**

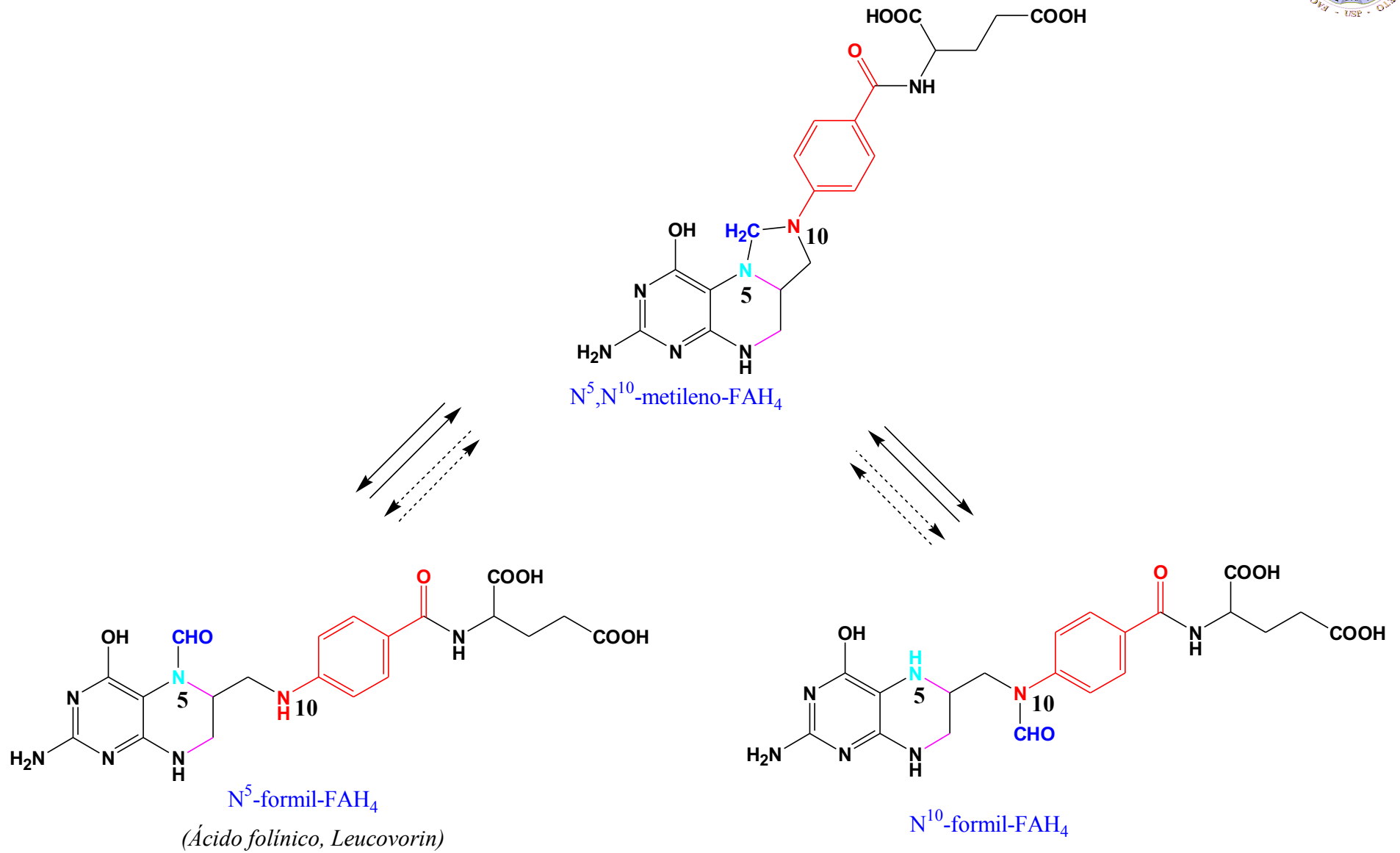


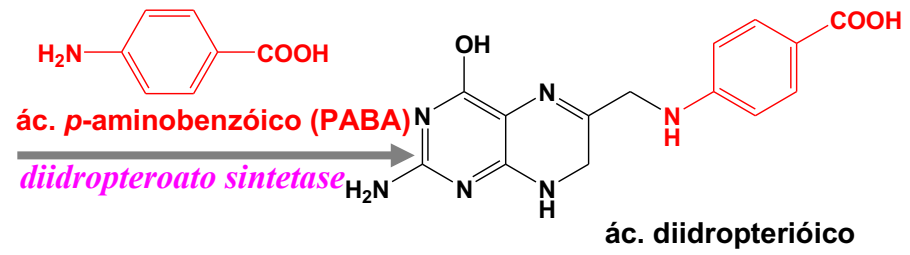
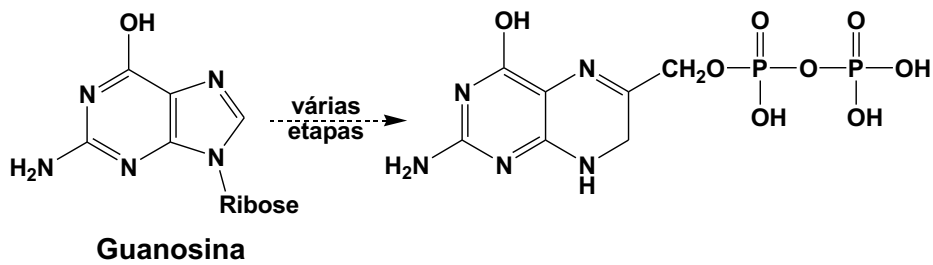
**Ser**





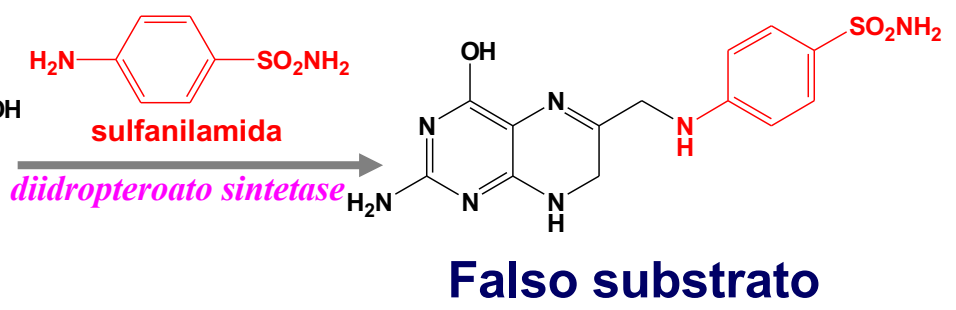
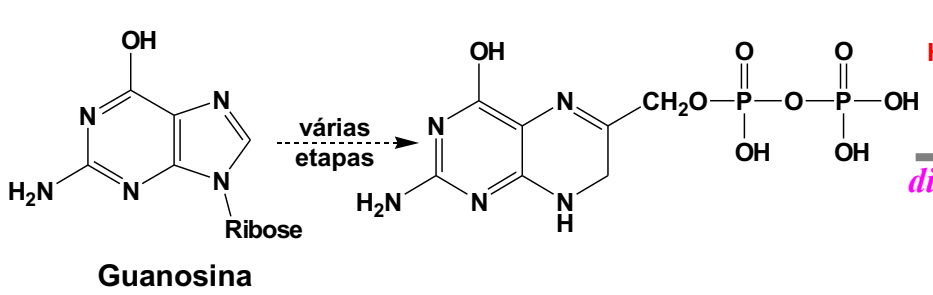
# Formação dos co-fatores do ácido fólico II

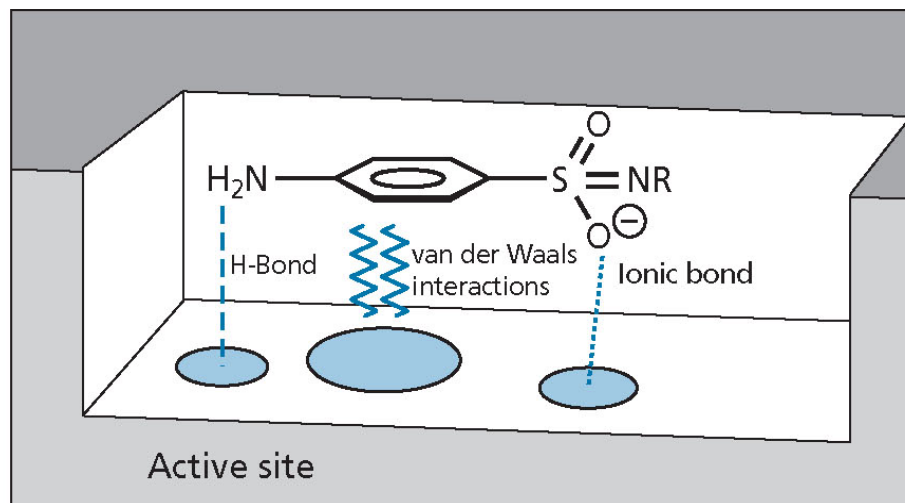
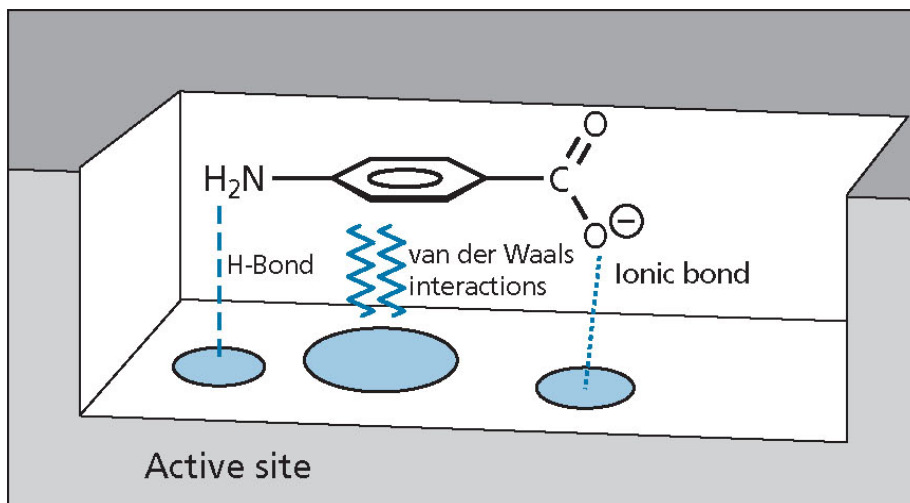


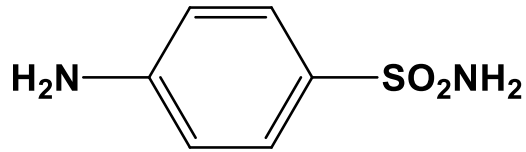


## Células bacterianas

## Co-fatores do ácido fólico

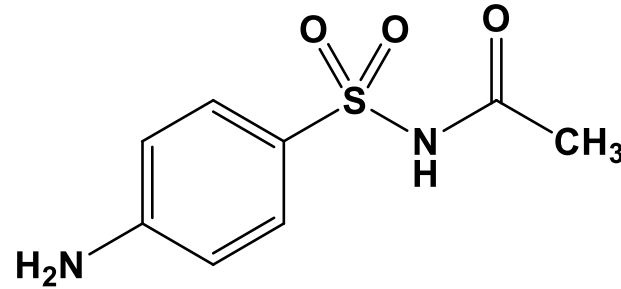




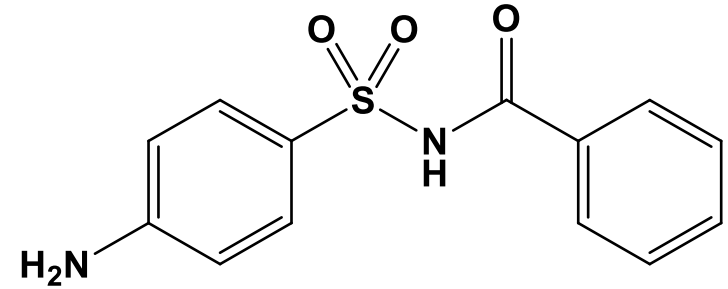


**sulfanilamida**  
**pKa = 10,4**  
**crystal nos rins**  
**(pH urina = 6,0)**

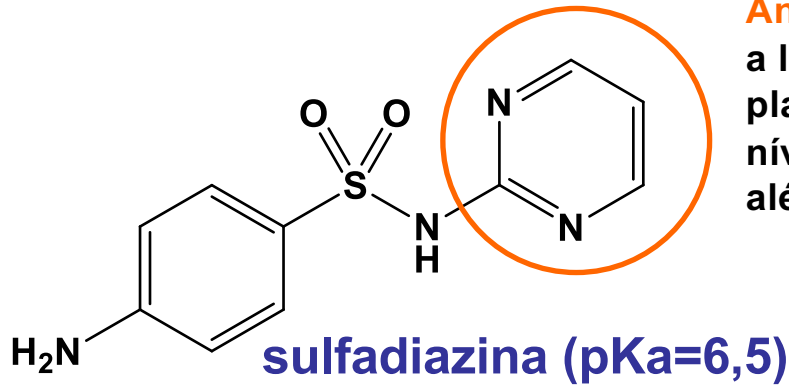
## sulfonamidas heterociclicas



**sulfacetamida (pKa=5,4)**

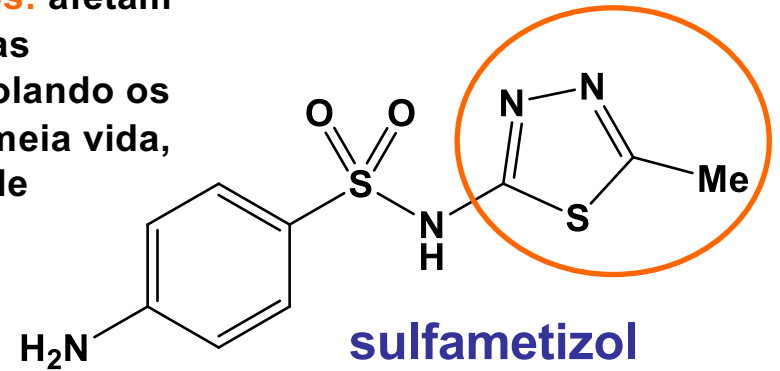


**sulfabenzamida**

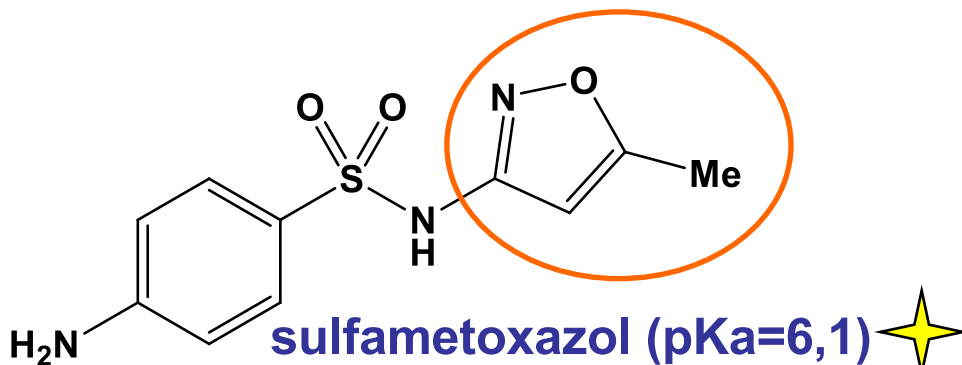


**sulfadiazina (pKa=6,5)**

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

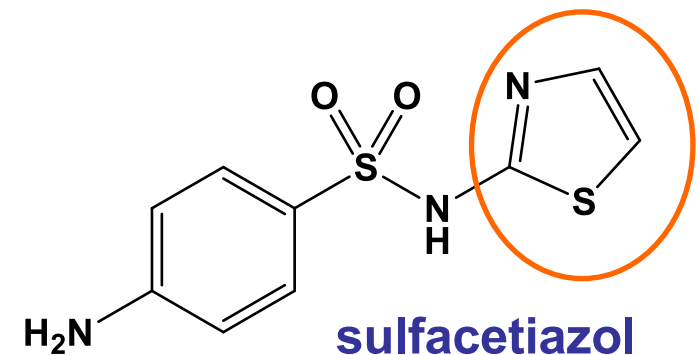


**sulfametizol**



**sulfametoxazol (pKa=6,1)** ✨

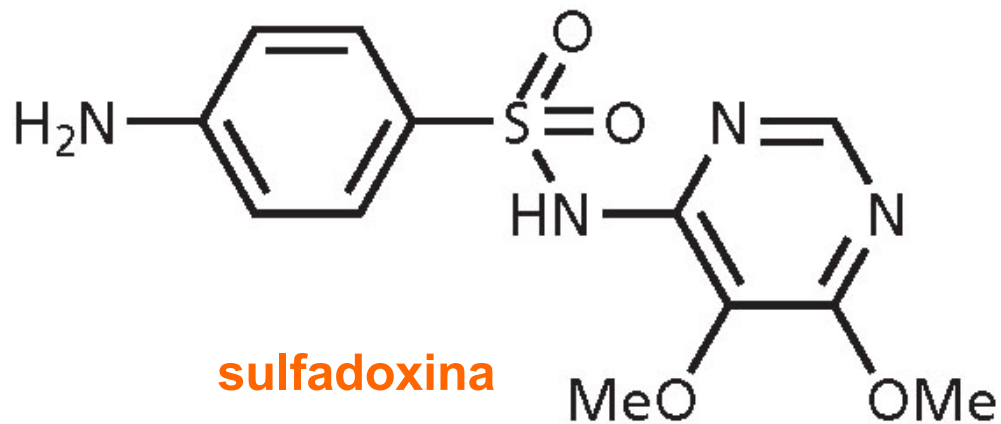
**sulfisoxazol (pKa=5,0) Me adicional**



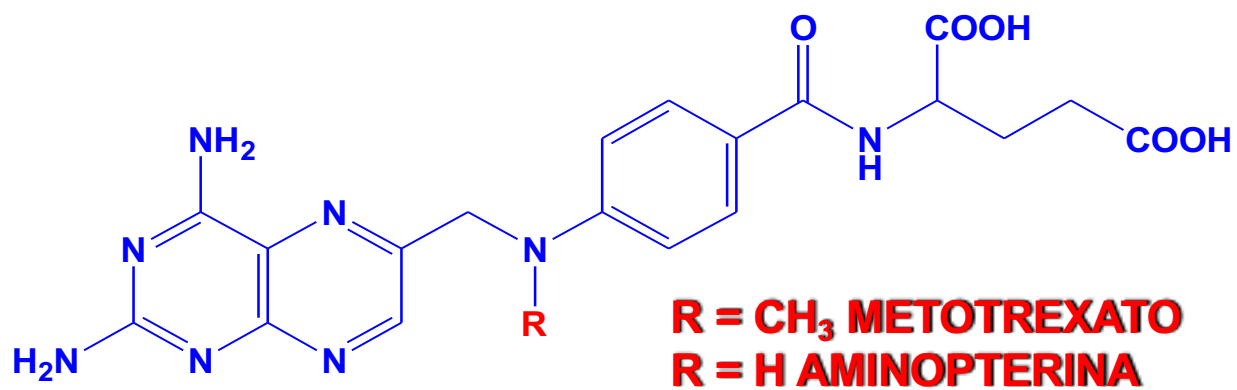
**sulfacetiazol**

## Usos terapêuticos:

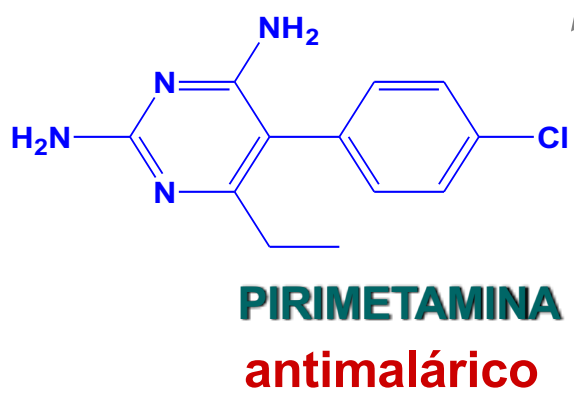
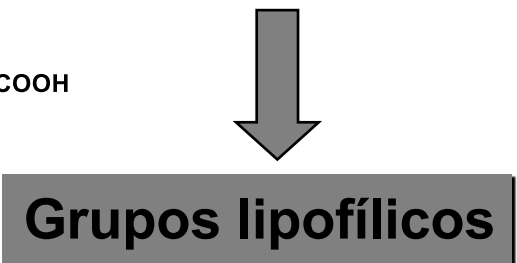
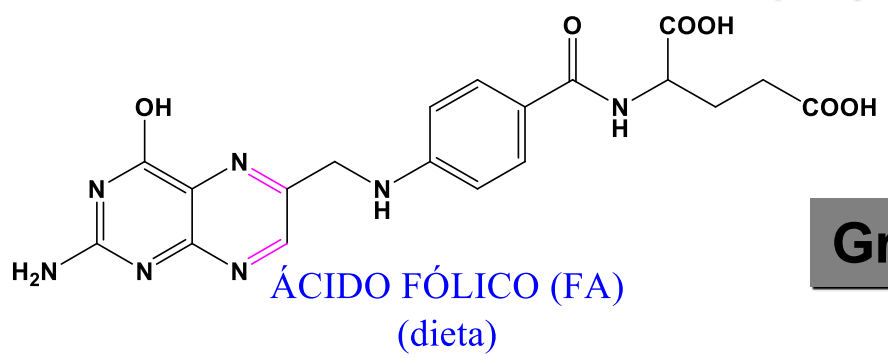
- tratamento de infecções urinárias
- loções oculares
- tratamento de infecções de membranas mucosas
- tratamento de infecções intestinais



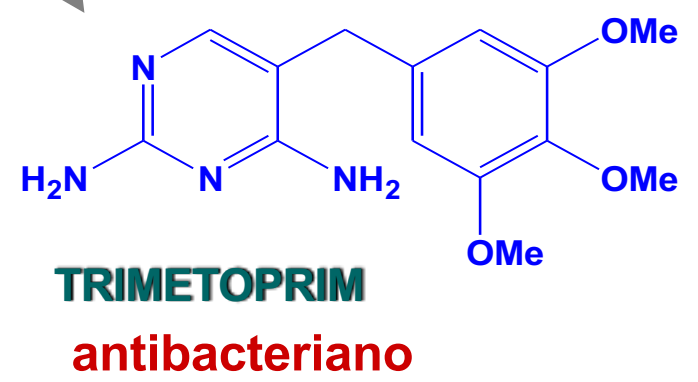
Altamente estável no organismo –  
pode ser administrada apenas 1  
vez por semana (usada em  
combinação com pirimetamina  
para malária)

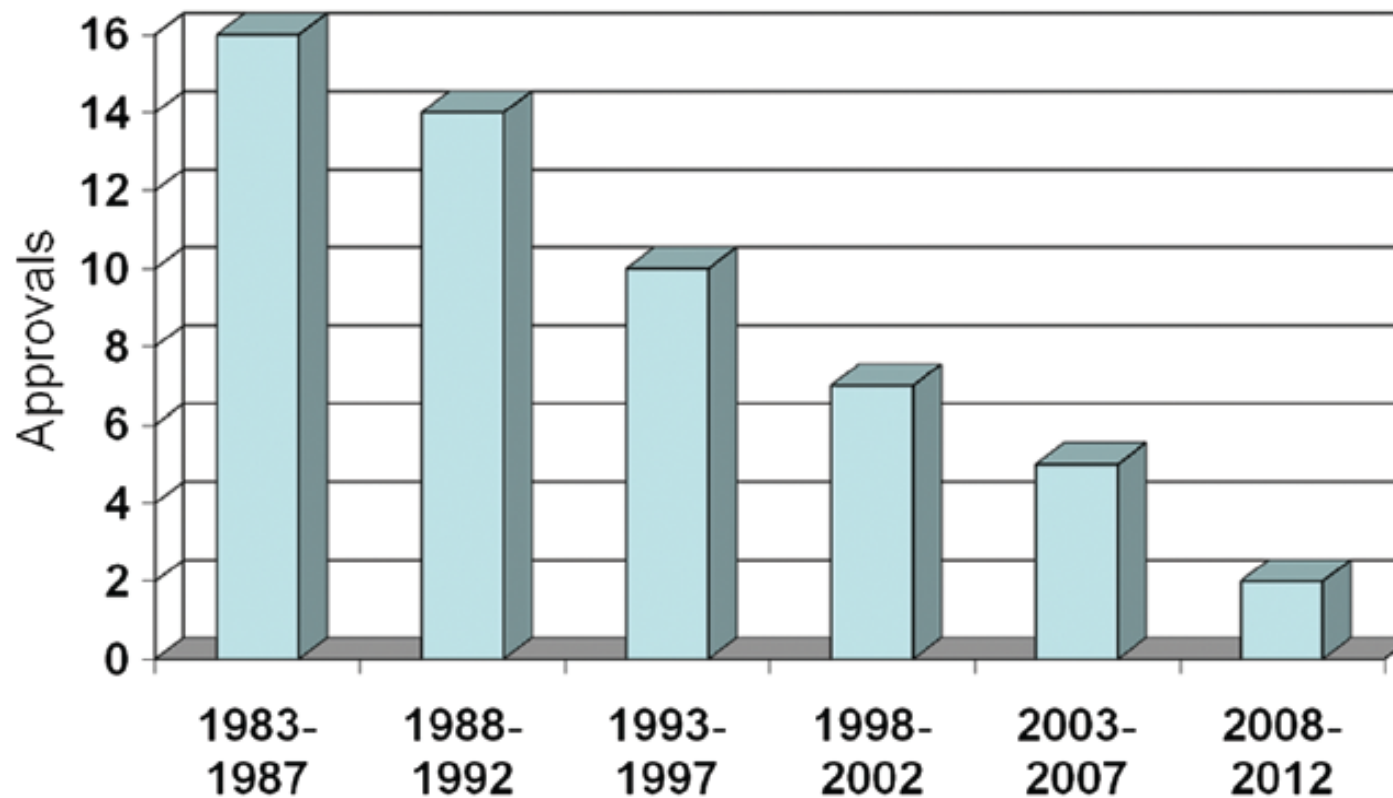


**MTX - não penetra nas células bacterianas**  
**Toxicidade para as células humanas**



**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<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Antituberculous agent.

<sup>c</sup> Infrequently used due to adverse event profile.

<sup>d</sup> Withdrawn from market due to adverse event profile.

<sup>e</sup> 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