

Mecanismo de acción de antimicrobianos sobre bacterias

Bibliografía

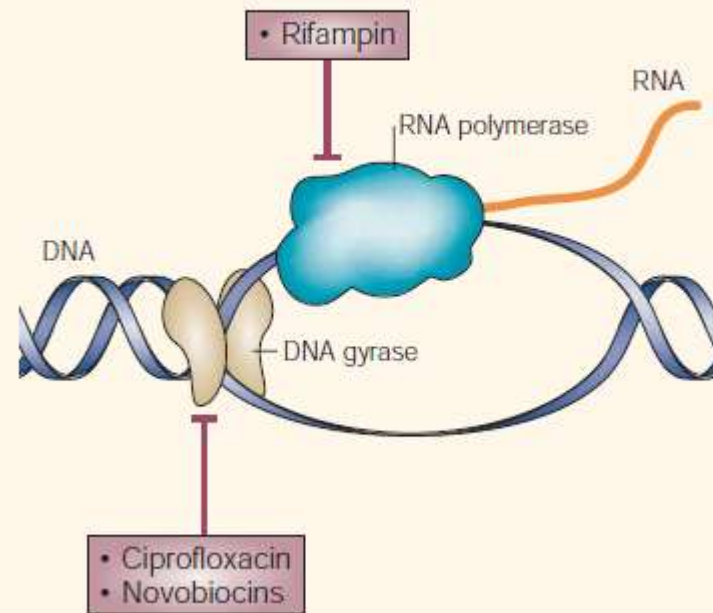
- Brock. Biology of Microorganisms. Madigan, Martinko, Stahl, Clark. 2011. 13ª edición. Cap. 26 / 2015. 14ª edición. Cap.27
- Antibiotics. Actions, origins, resistance. Christopher Walsh. 2003. ASM Press.

Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos

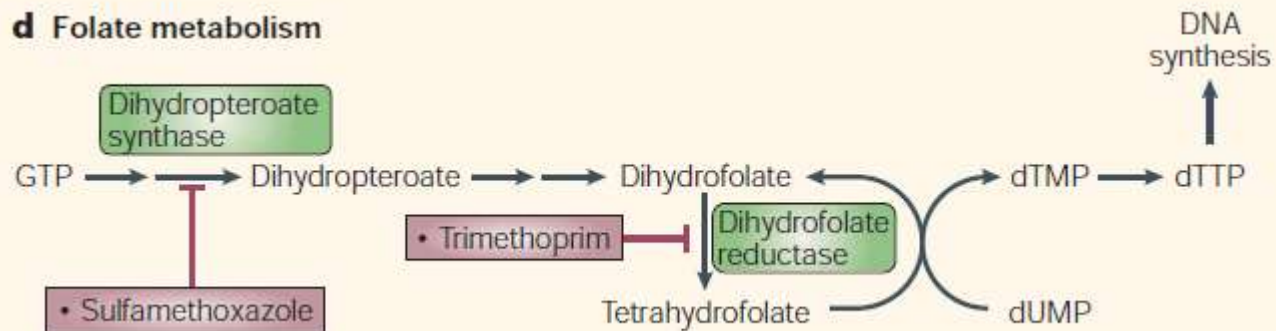
Antimicrobianos que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos

- Inhibición de la DNA girasa
Quinolonas
- Inhibición de la RNA polimerasa
Rifampicina
- Inhibición de la síntesis de precursores
Sulfamidas
Trimetoprima

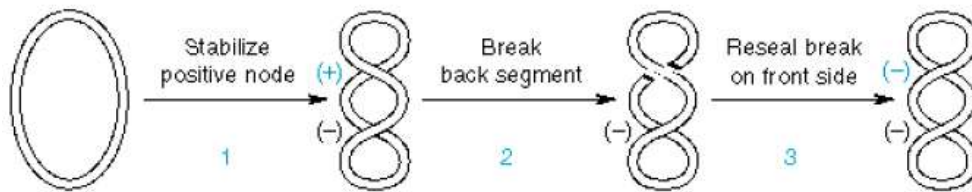
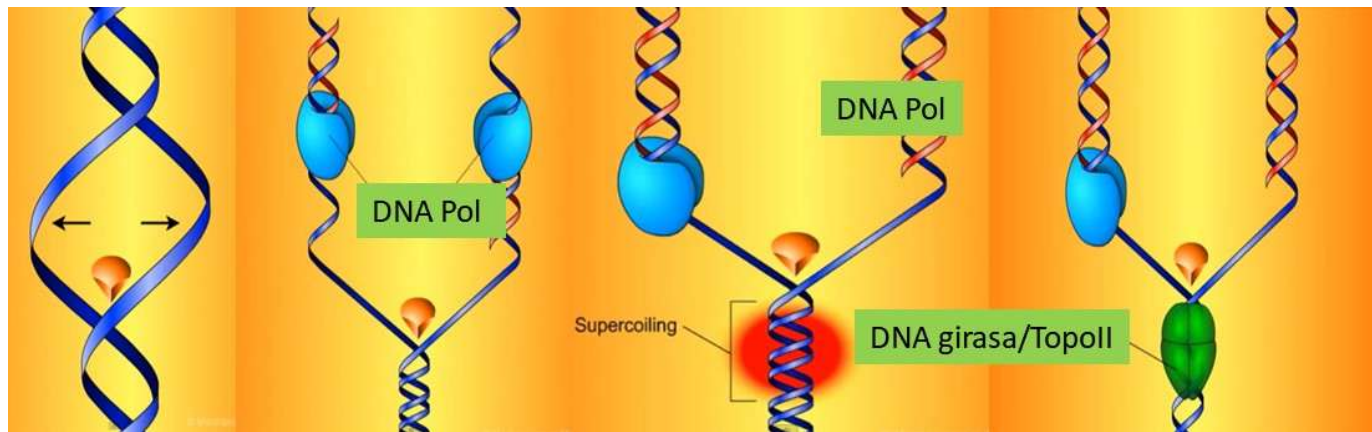
c DNA and RNA replication



d Folate metabolism



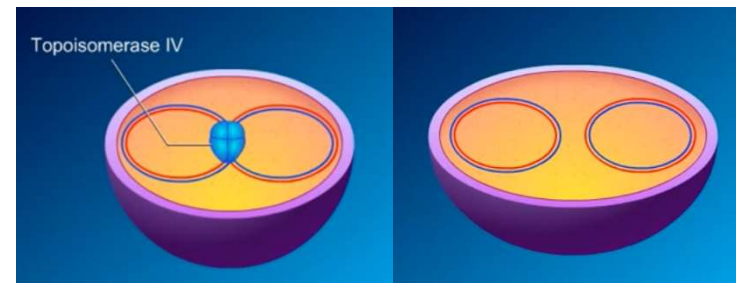
Inhibición de la replicación del **DNA** a través de las enzimas que controlan el super-enrollamiento: **girasa** y **topoisomerasa**



Hacen cortes transientes en el ADN sustrato y pasan el ADN a ser relajado a través de ese corte y luego religan las hebras.

Table 5.1 Characteristics of *Escherichia coli* topoisomerases

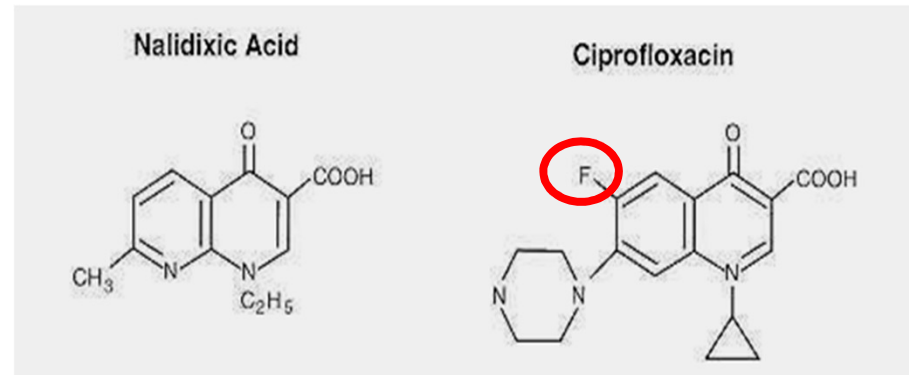
Enzyme	Type	Gene(s)	Major enzyme function
Topoisomerase I	I	<i>topA</i>	Relaxes negative supercoils
Topoisomerase II (DNA gyrase)	II	<i>gyrA</i> <i>gyrB</i>	Introduces negative supercoils; relaxes positive supercoils
Topoisomerase III	I	<i>topB</i>	Decatenates replication intermediates and interlinked DNA dimers
Topoisomerase IV	II	<i>parC</i> <i>parE</i>	Decatenates DNA; removes positive and negative supercoils



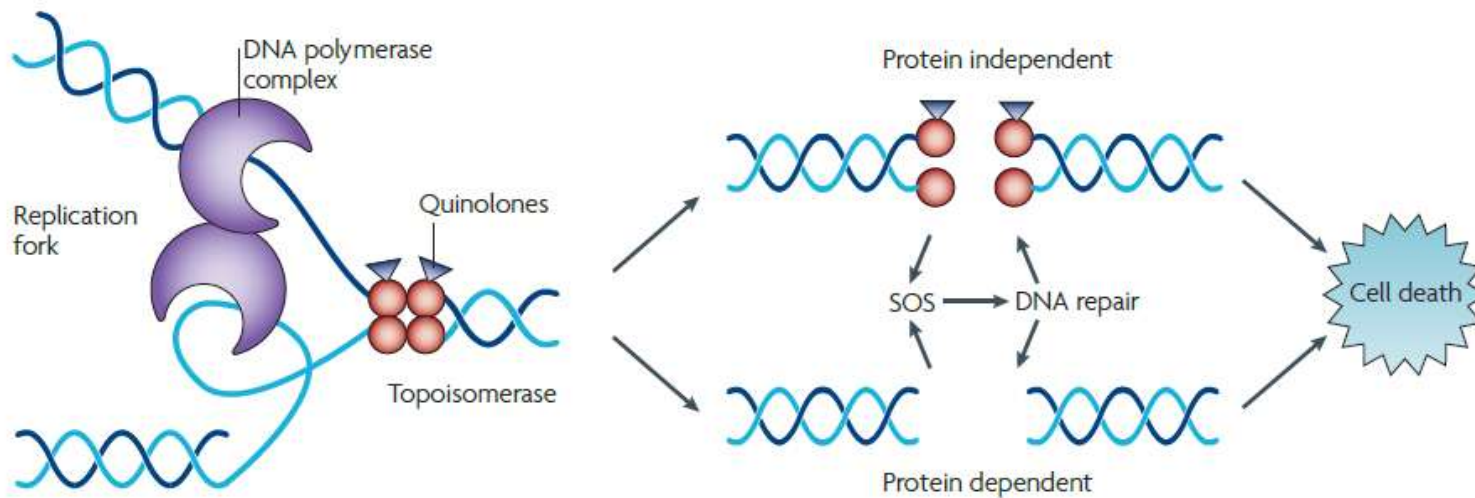
Antimicrobianos que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos

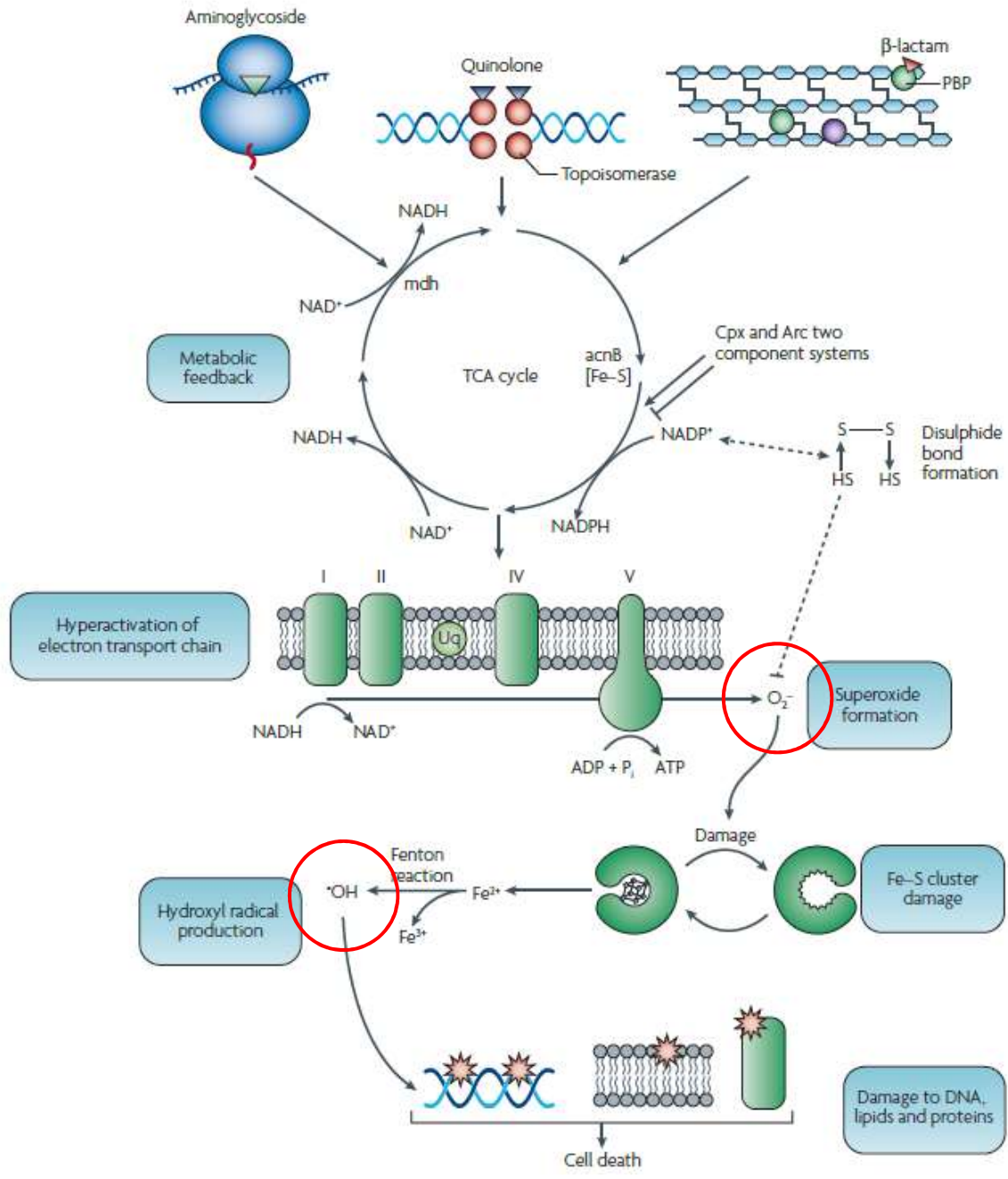
Quinolonas

Bloquean la reacción de superenrollamiento dependiente de ATP catalizada por la girasa bacteriana (topoisomerasa II) o Topoisomerasa IV. Inhiben selectivamente el dominio ligasa (subunidad A) estabilizando el intermediario covalente entre la enzima y el DNA cortado. Esto inhibe la síntesis de ADN e induce la respuesta SOS. Tienen efecto **bactericida**.



No afectan la estructura de cromosomas humanos





Resistencia a quinolonas:

Modificación del sitio blanco

Mutaciones puntuales de subunidad A de DNA Girasa

Disminución de la permeabilidad

Disminución de la expresión de porinas, que limita el ingreso del antibiótico

Disminución de la concentración

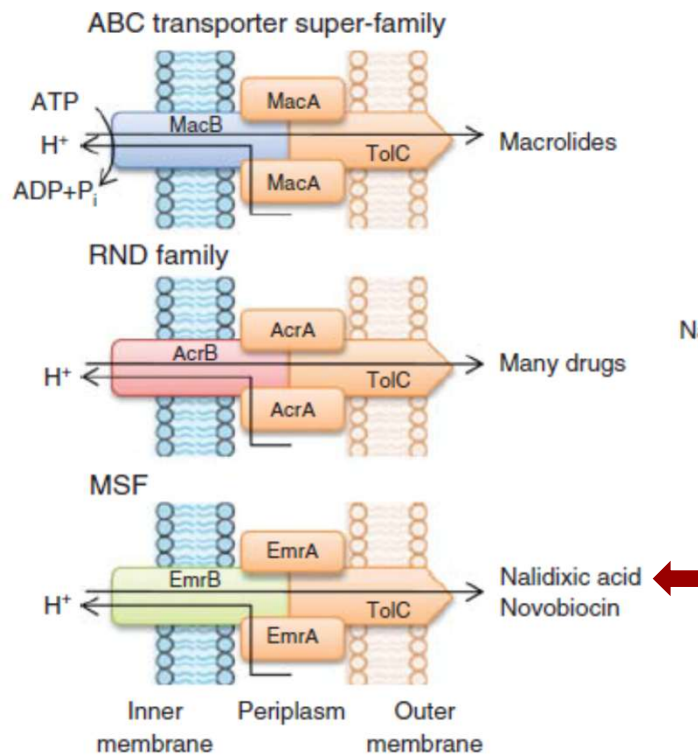
Sistemas de expulsión

Resistencia a quinolonas: disminución de la concentración

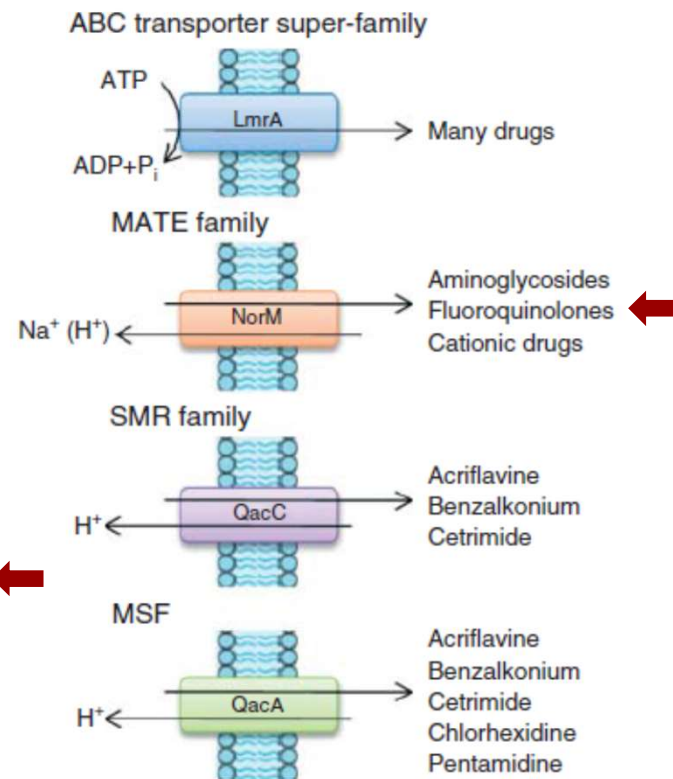
Mutaciones puntuales de transportadores que causen una disminución del ingreso o un aumento de la expulsión de la droga.

Por adquisición de genes que codifican bombas de eflujo.

Gram negativas



Gram positivas



Tipos de transportadores de antimicrobianos

- 1) ABC: ATP-binding cassette
- 2) MSF: major facilitator superfamily
- 3) SMR: small multidrug-resistance
- 4) RND: resistance-nodulation-division
- 5) MATE: multidrug and toxic compound extrusion

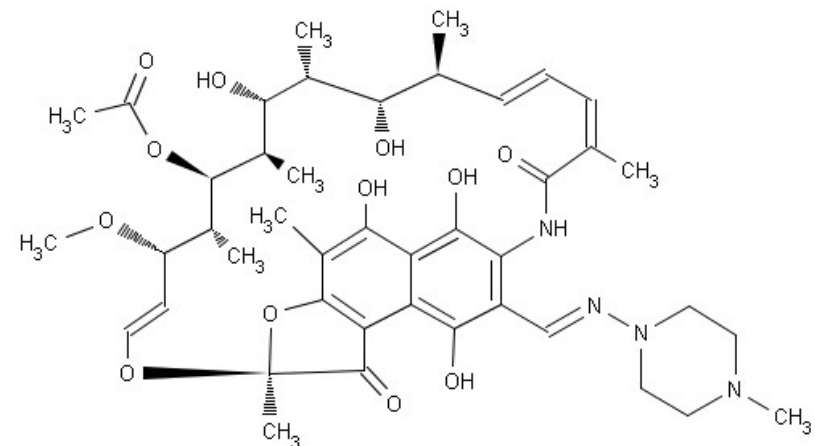
Antimicrobianos que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos

Rifampicina:

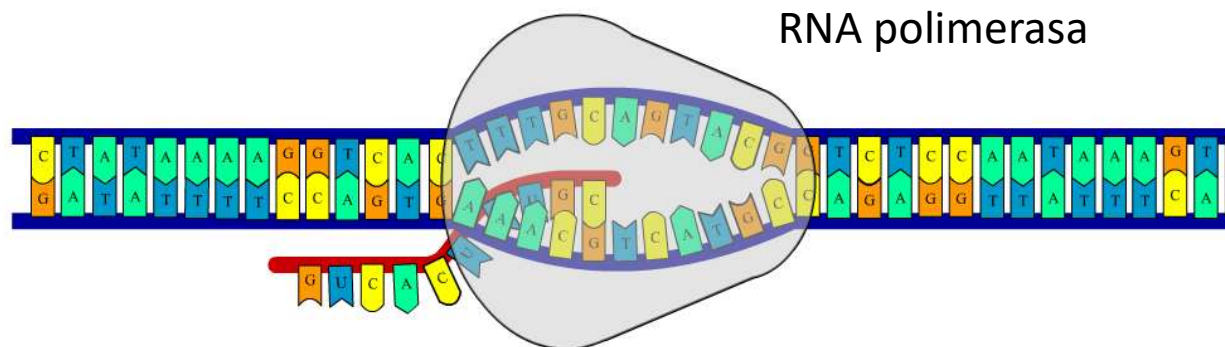
Es un antimicrobiano semisintético derivado del producto de *Amycolatopsis rifamycinica* (previamente conocido como *Streptomyces mediterranei*). Macro ciclo: cadena alifática uniendo dos centros de un naftaleno sustituido.

Se une de modo no covalente a la subunidad β de la **ARN polimerasa** bloqueando la síntesis del mRNA. Bactericida. Las RNAPol eucariotas son 100 veces menos sensibles.

Es útil en el tratamiento de la **Tuberculosis**, en combinación con drogas antituberculosas, como **Isoniazida** (inhibe la síntesis de lípidos de *Mycobacterium tuberculosis*) y **Etambutol**.

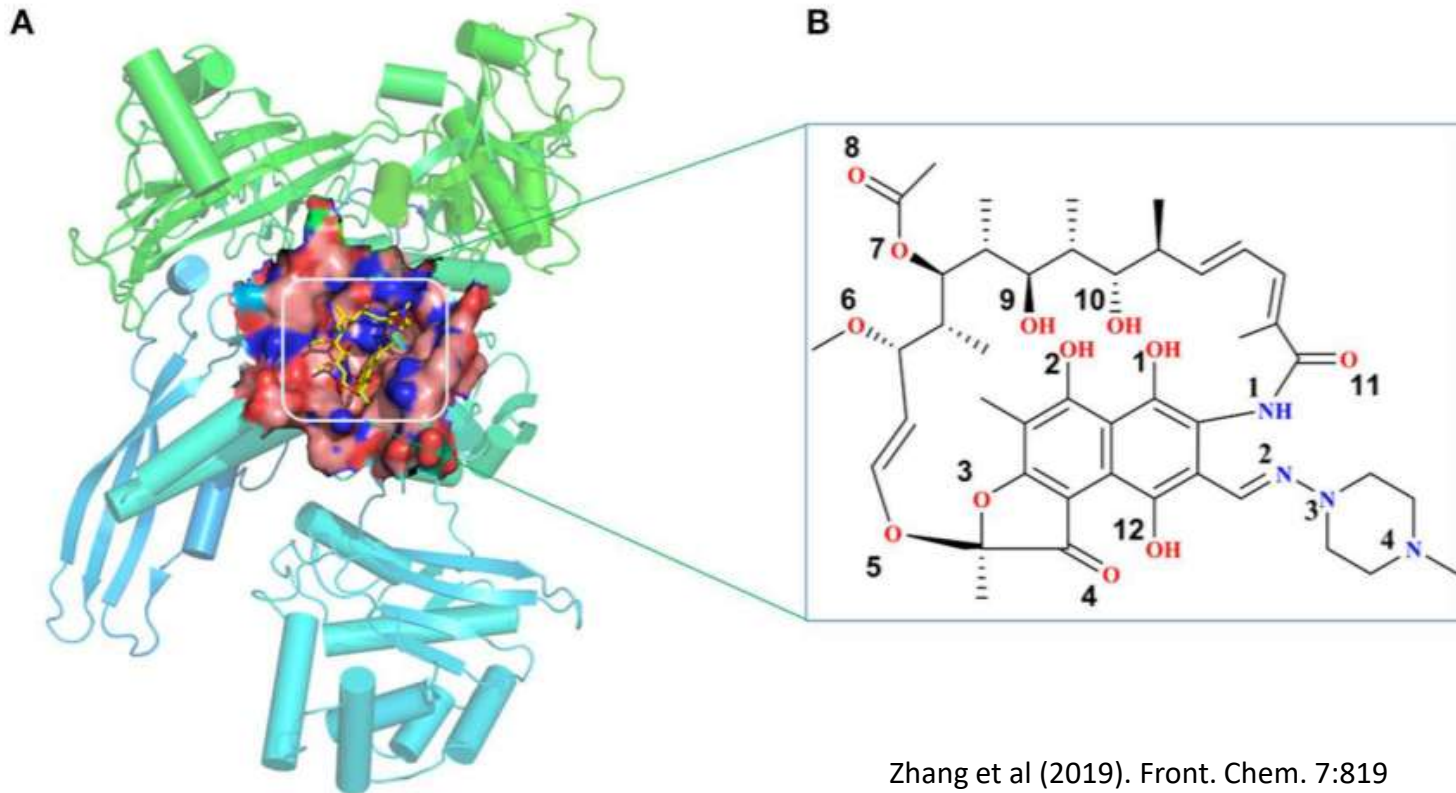


También se usa en combinación con estas drogas para el tratamiento de la Lepra



Resistencia a Rifampicina : Modificación del sitio blanco

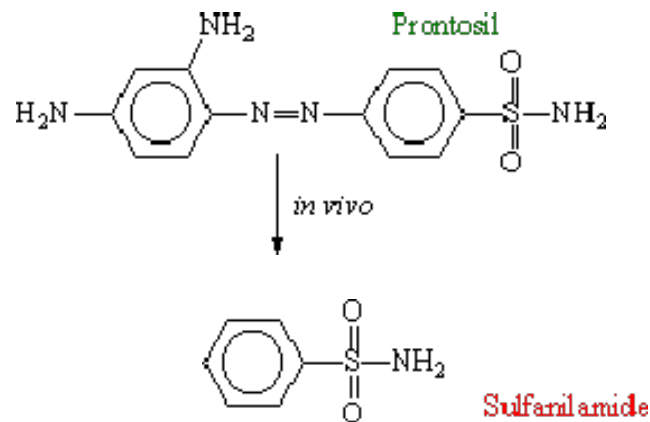
Mutaciones puntuales de subunidad β RNA Pol: Las mutaciones H451D/Y/R debilitan la capacidad de unión de la polimerasa de *Mycobacterium tuberculosis* a la Rifampicina
La resistencia se desarrolla rápidamente si se usa como único agente.



Antimicrobianos que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos

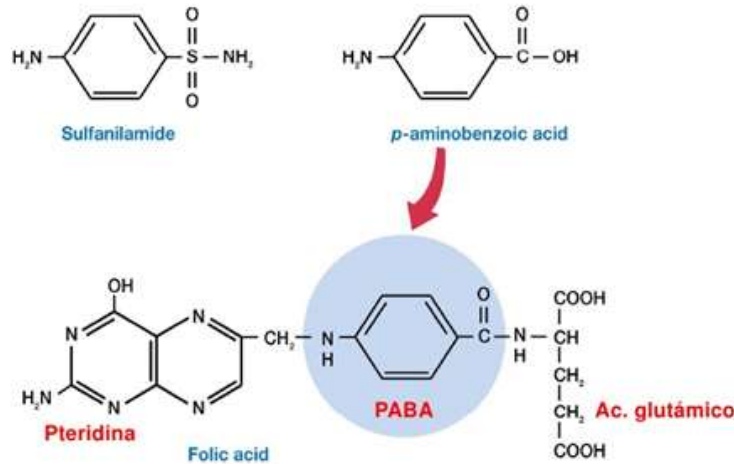
Inhibición de la síntesis de precursores: **Sulfamidas**

Descubiertas por Gerhard Domagk (1932) mientras buscaba colorantes para teñir *Staphylococcus aureus*. Un colorante rojo (Prontosil Rubrum) protegía a ratones y conejos contra dosis letales de estafilocos y estreptococos hemolíticos.



Antimicrobianos que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos

Sulfamidas

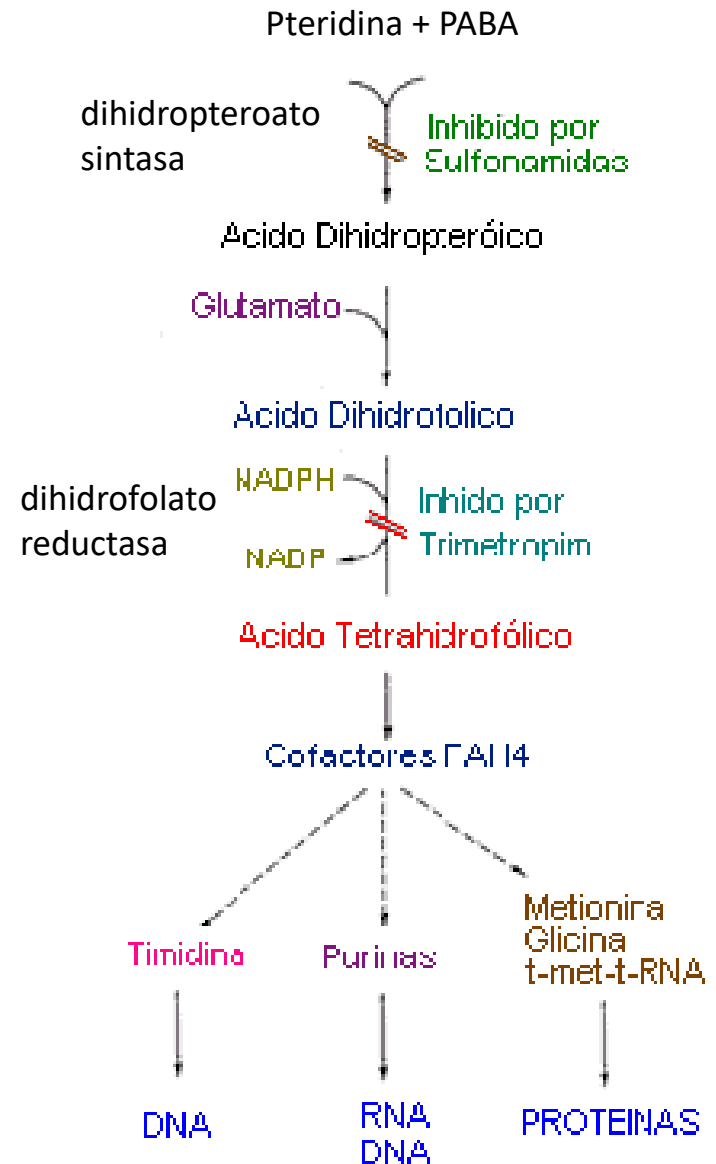
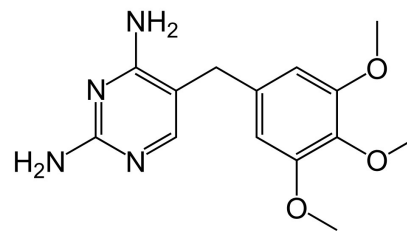


Relación estructural entre la sulfanilamida y el ácido fólico

Análogos del PABA, antagonistas competitivos en la síntesis del ácido fólico bacteriano.

Inhiben la **dihidroopteroato sintasa**, necesaria para la incorporación del PABA al ácido dihidroopteroico.

Se usan en combinación con **trimetropima**, inhibidor de la DHFR.



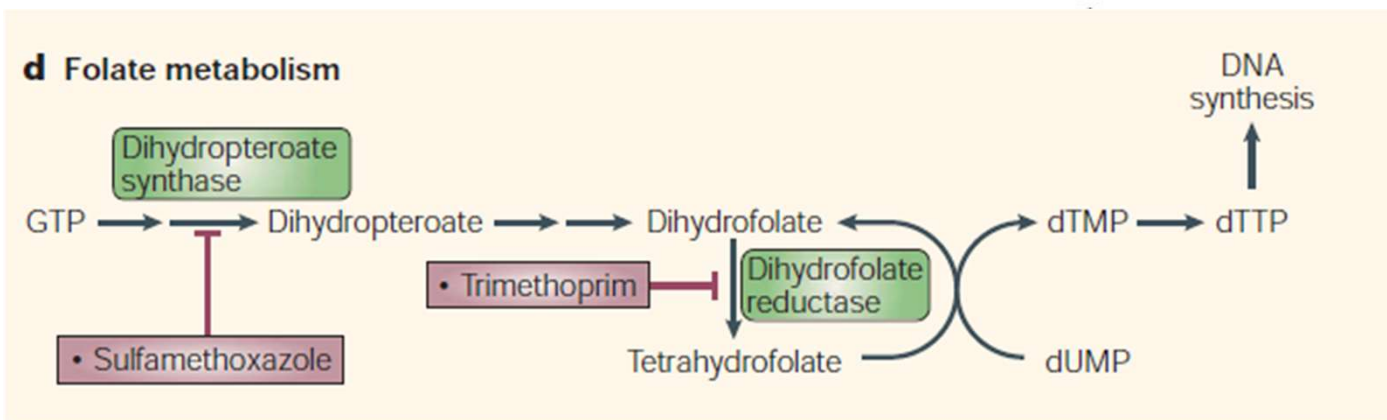
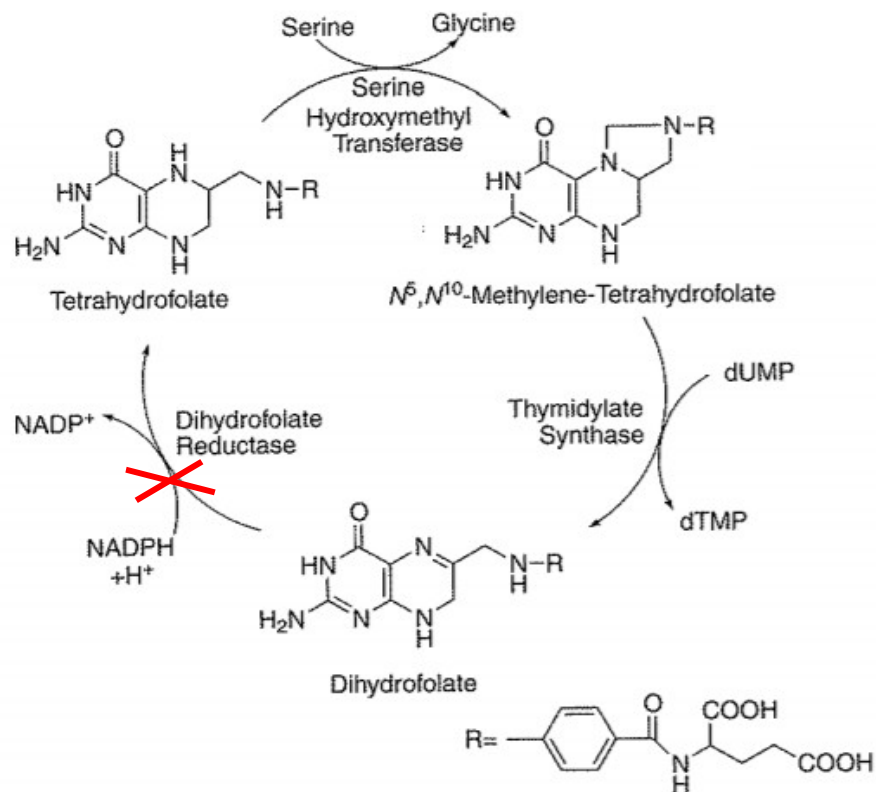
Antimicrobianos que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos

Trimetroprima

Al inhibir la DHFR bloquea el reciclado de las coenzimas de folato, de dihidrofolato a tetrahidrofolato.

Se impide la formación de metilentetrahidrofolato y la síntesis de desoxitimidilato, esencial para la síntesis de ADN.

La enzima humana es 60000 veces menos sensible que la bacteriana



Resistencia a sulfonamidas y trimetroprima

Sulfonamidas: mutaciones en el gen folP, que codifica para la dihidropteroato sintasa, resultando en una menor afinidad del antibiótico por la enzima mutada.

Otros **mecanismos** incluyen la sobreproducción de PABA y alteraciones en la permeabilidad de la membrana celular.

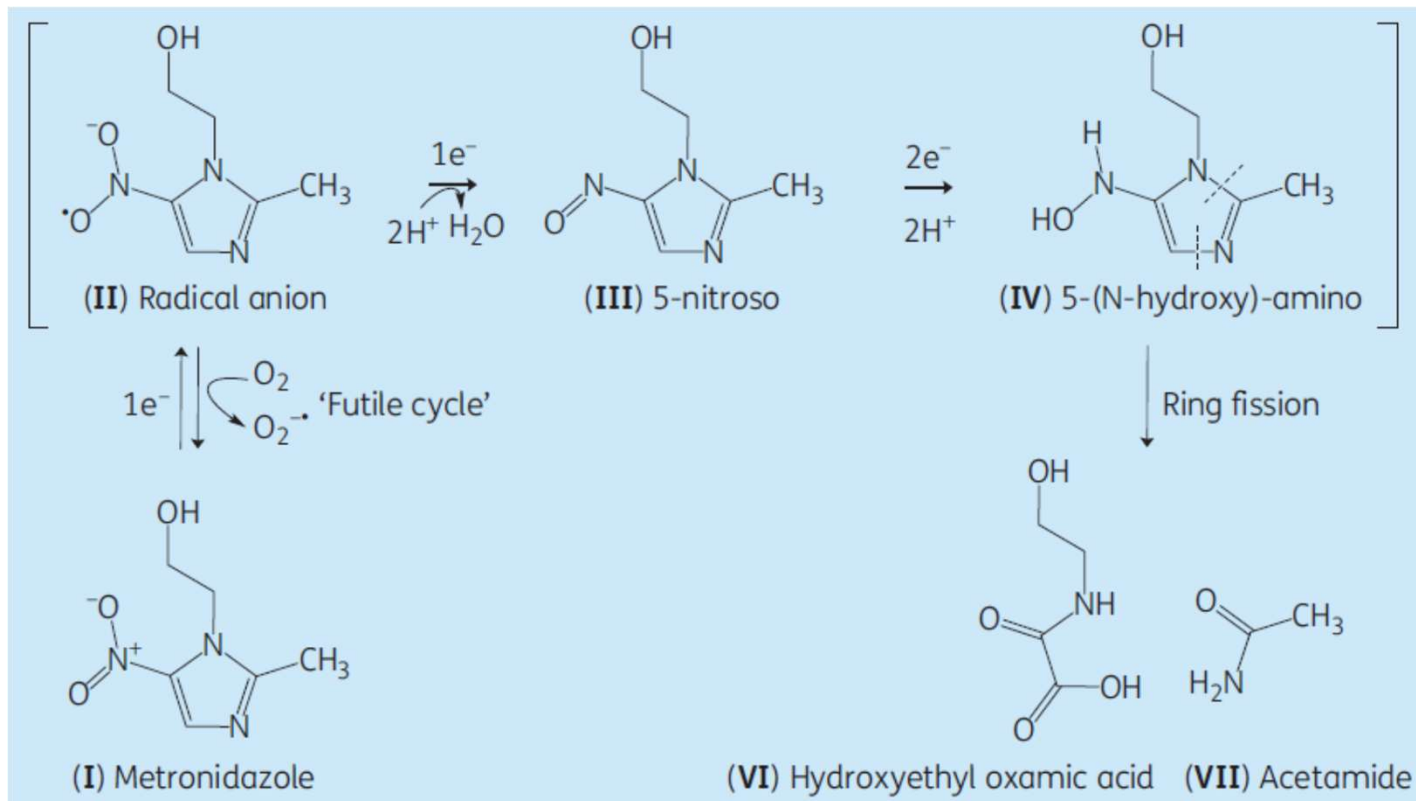
Trimetoprima: reducción en la permeabilidad celular, sobreproducción de la enzima dihidrofolato reductasa o producción de una reductasa de conformación alterada con disminución de la afinidad por el antibiótico.

Antimicrobianos que generan daño en el ADN

Nitroimidazoles: Metronidazol

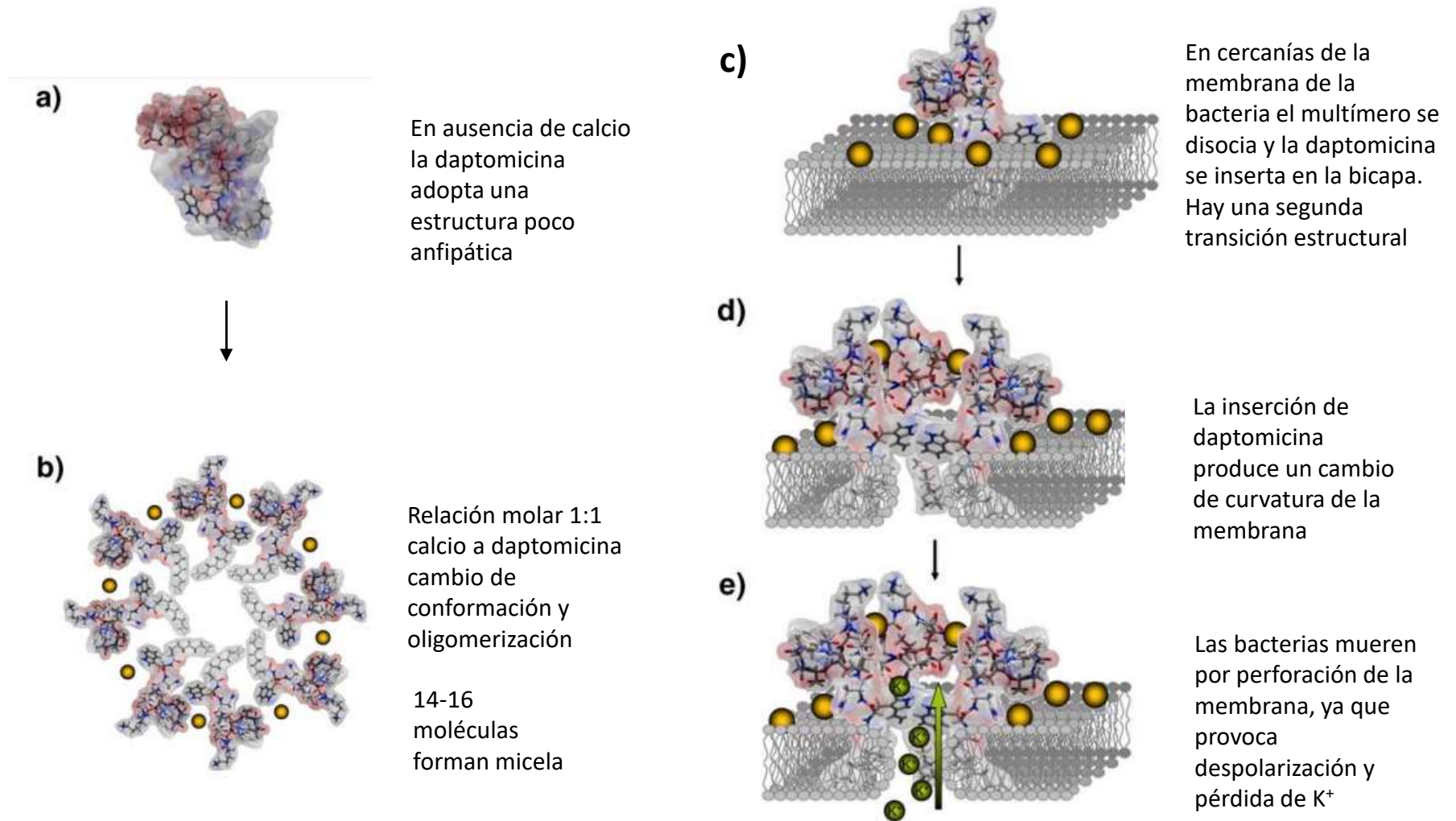
Es una pro-droga activada por reductasas del huésped a bajos potenciales redox o en condiciones de anaerobiosis. Generan especies reactivas del oxígeno. Daña a las células al formar aductos con las proteínas y los ácidos nucleicos.

Utilizado para tratamiento de las infecciones provocadas por protozoarios y bacterias anaeróbicas y microaerófilos (ej: *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*)



**Antimicrobianos que interfieren con la
función de la membrana plasmática**

Mecanismo de acción de daptomicina

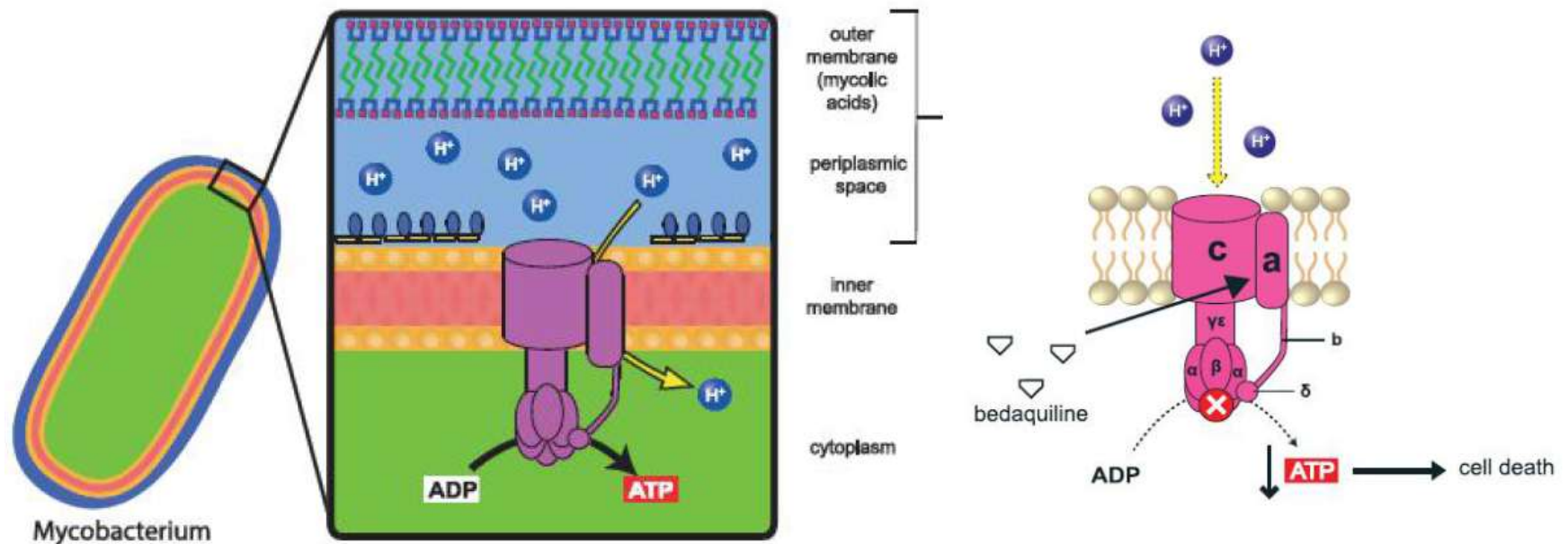


Antimicrobianos que interfieren con la generación de ATP

Bedaquilina

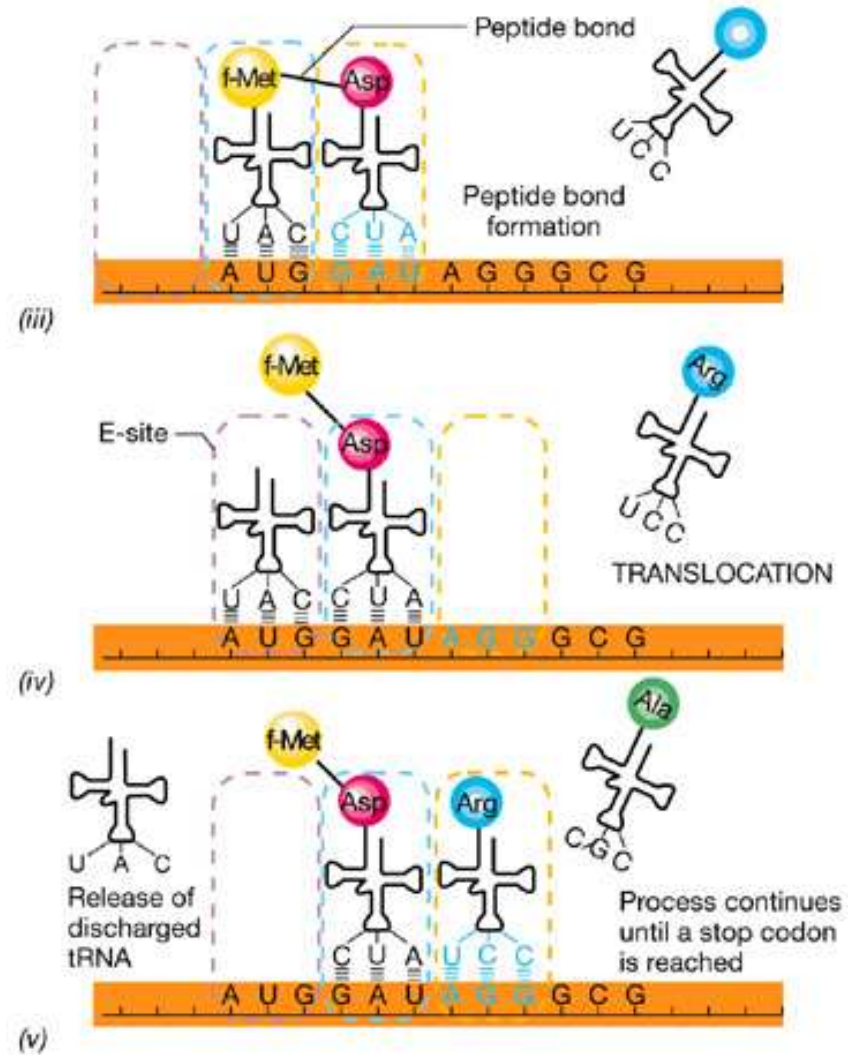
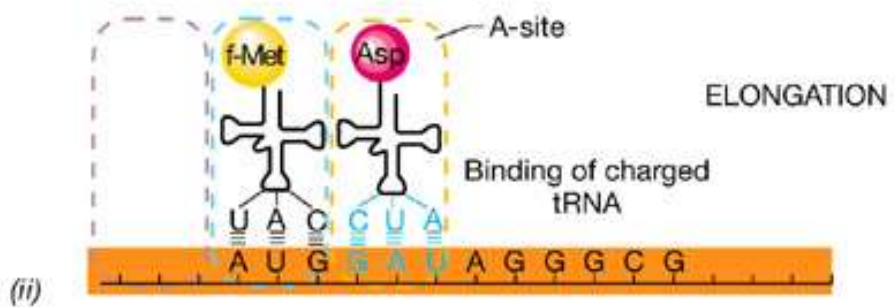
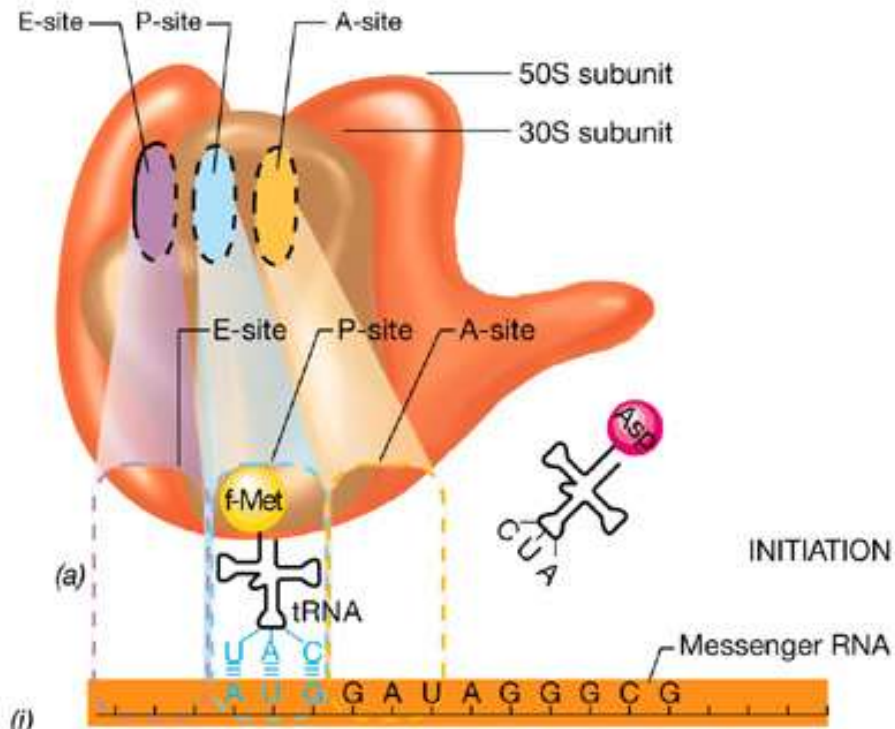
Primer fármaco en el mercado que tiene como blanco a la ATP sintasa micobacteriana. Bactericida. Tratamiento de la **tuberculosis multirresistente**.

El flujo de protones a través del dominio F₀ conduce a una rotación de las subunidades c y y del dominio F₁. Esta rotación impulsa la síntesis de ATP en el hexámero $\alpha_3\beta_3$. El sitio de unión principal de bedaquilina se encuentra entre las subunidades a y c del dominio F₀. La bedaquilina inhibe la síntesis de ATP al bloquear el flujo de protones y los cambios conformacionales posteriores.

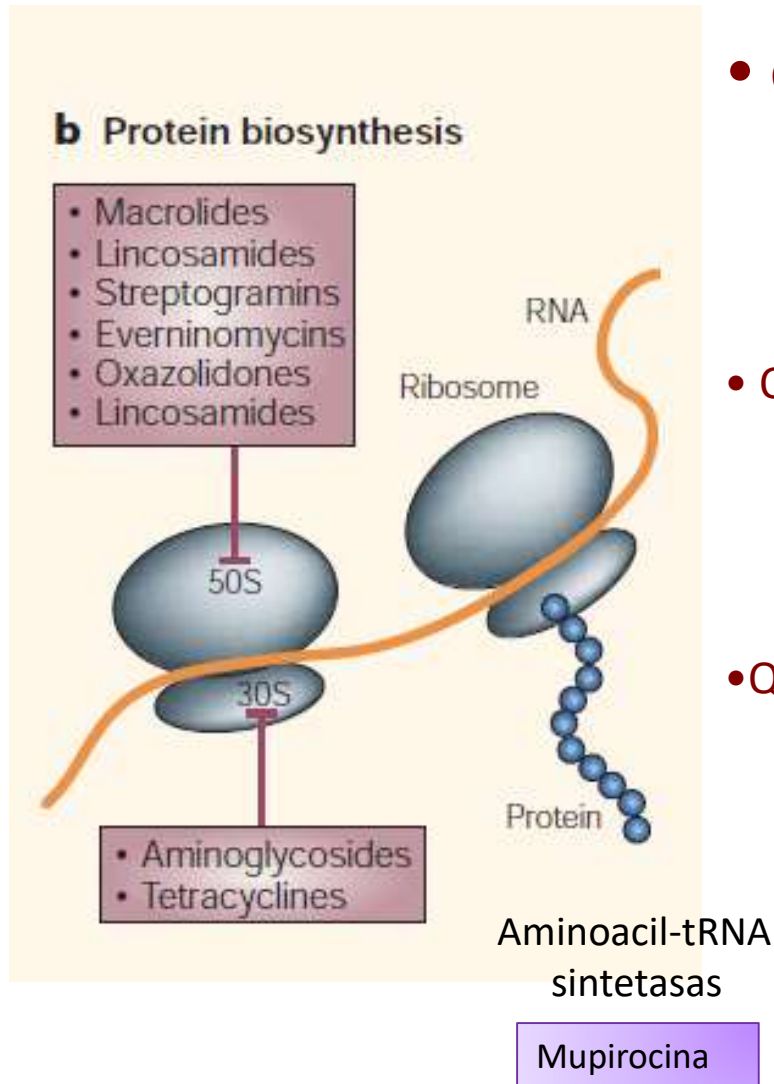


Inhibición de la síntesis de proteínas

Síntesis de proteínas



Antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas



- Que actúan sobre la subunidad 30S del ribosoma
Aminoglicósidos: Estreptomina, Neomicina, Kanamicina, Gentamicina, Tobramicina, Amikacina
Tetraciclinas: Doxiciclina, Tetraciclina
- Que actúan sobre la unidad 50S del ribosoma
Cloranfenicol
Macrólidos: Eritromicina, Azitromicina, Claritromicina
Lincosamidas: Clindamicina
- Que actúan sobre las aminoacil-tRNA sintetetasas
Mupirocina

Antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas

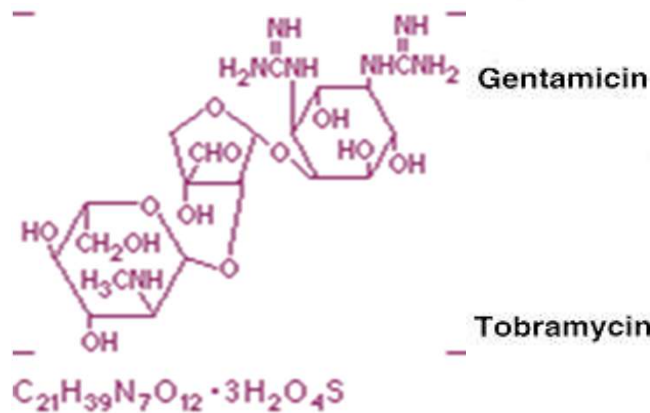
Que actúan sobre la subunidad 30S del ribosoma

Aminoglicósidos

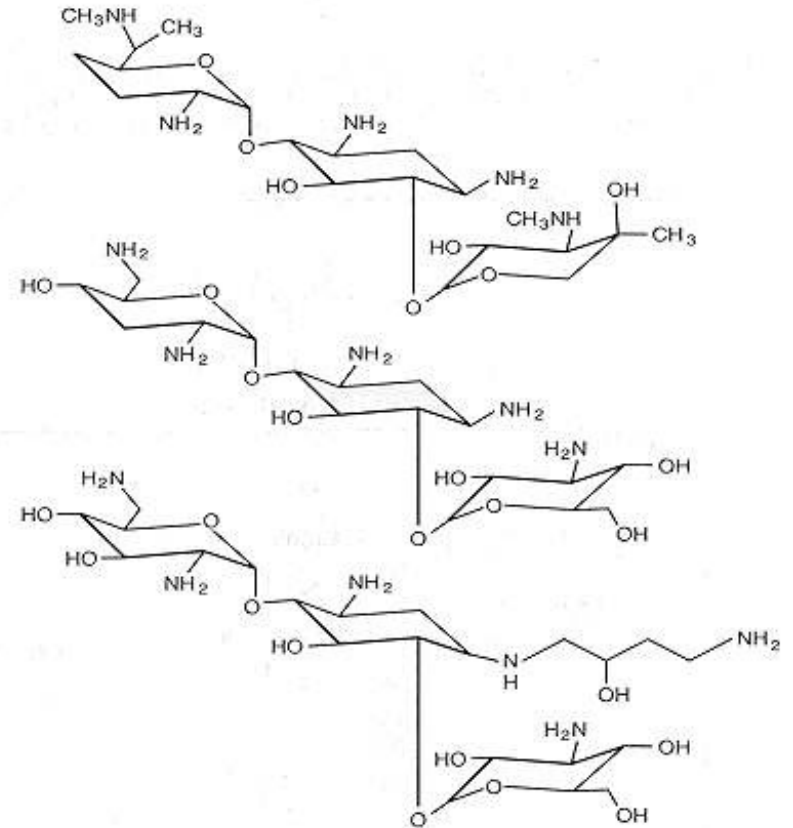
Son azúcares complejos unidos por enlaces glicosídicos. Atraviesan la membrana citoplasmática por un mecanismo oxígeno-dependiente. Los grupos $-NH_2$ y $-OH$ interactúan con proteínas del ribosoma.



Dr. Selman A. Waksman



Tobramycin



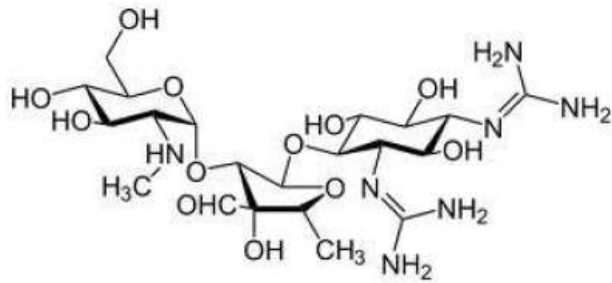
La estreptomicina fue aislada en 1944 por el Dr. Selman Waksman a partir de *Streptomyces griseus*

Antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas

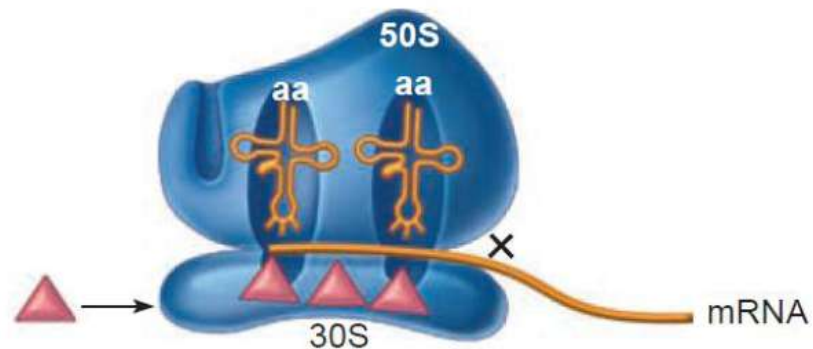
Que actúan sobre la subunidad 30S del ribosoma

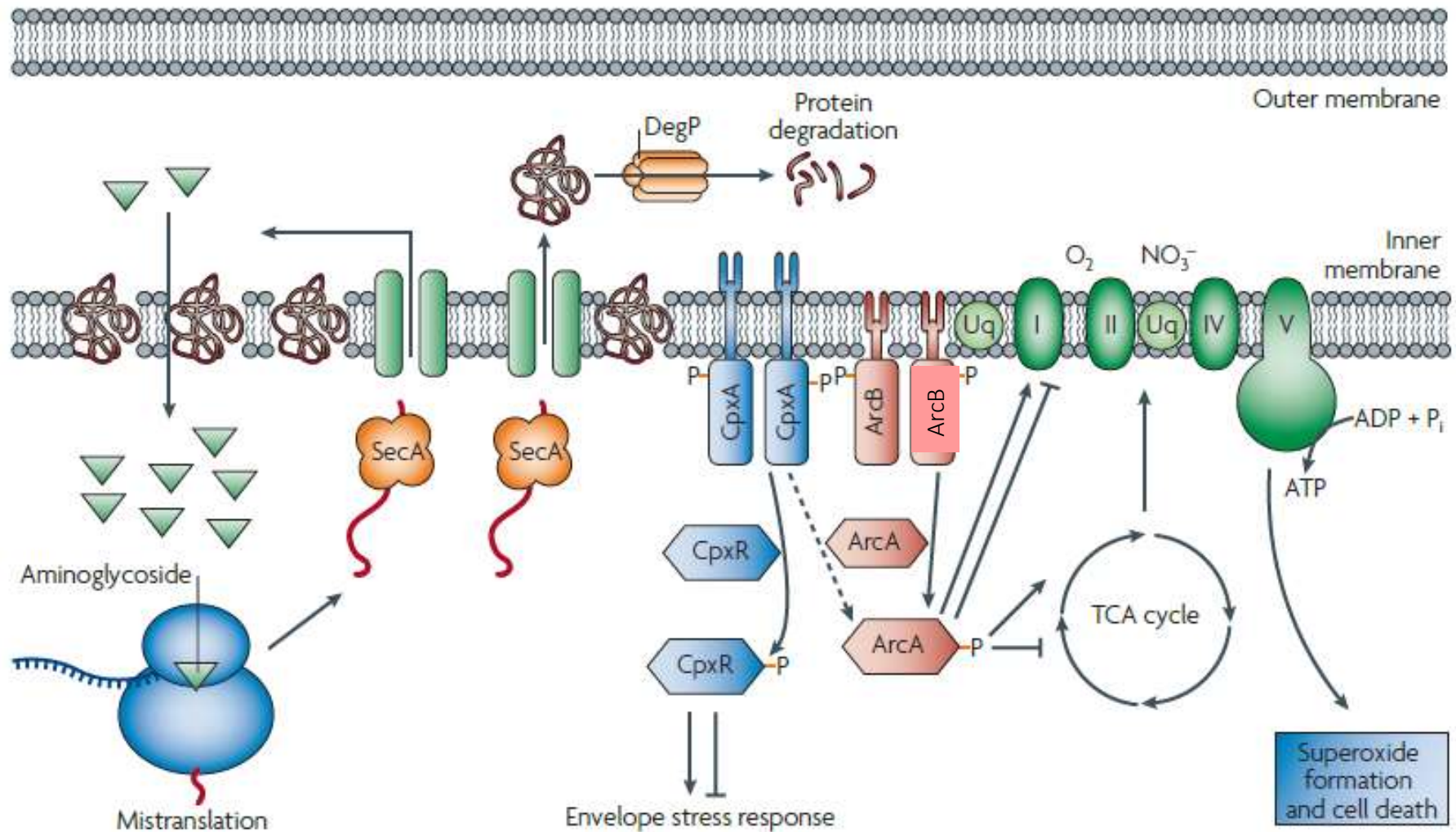
Aminoglicósidos

- Bloquean la formación del complejo de iniciación
- Produce lectura errónea del mensaje: proteína defectuosa
- El resultado final es la muerte de la bacteria, son **bactericidas** (causan muerte bacteriana mediada por la producción de radicales hidroxilo).



Estreptomina

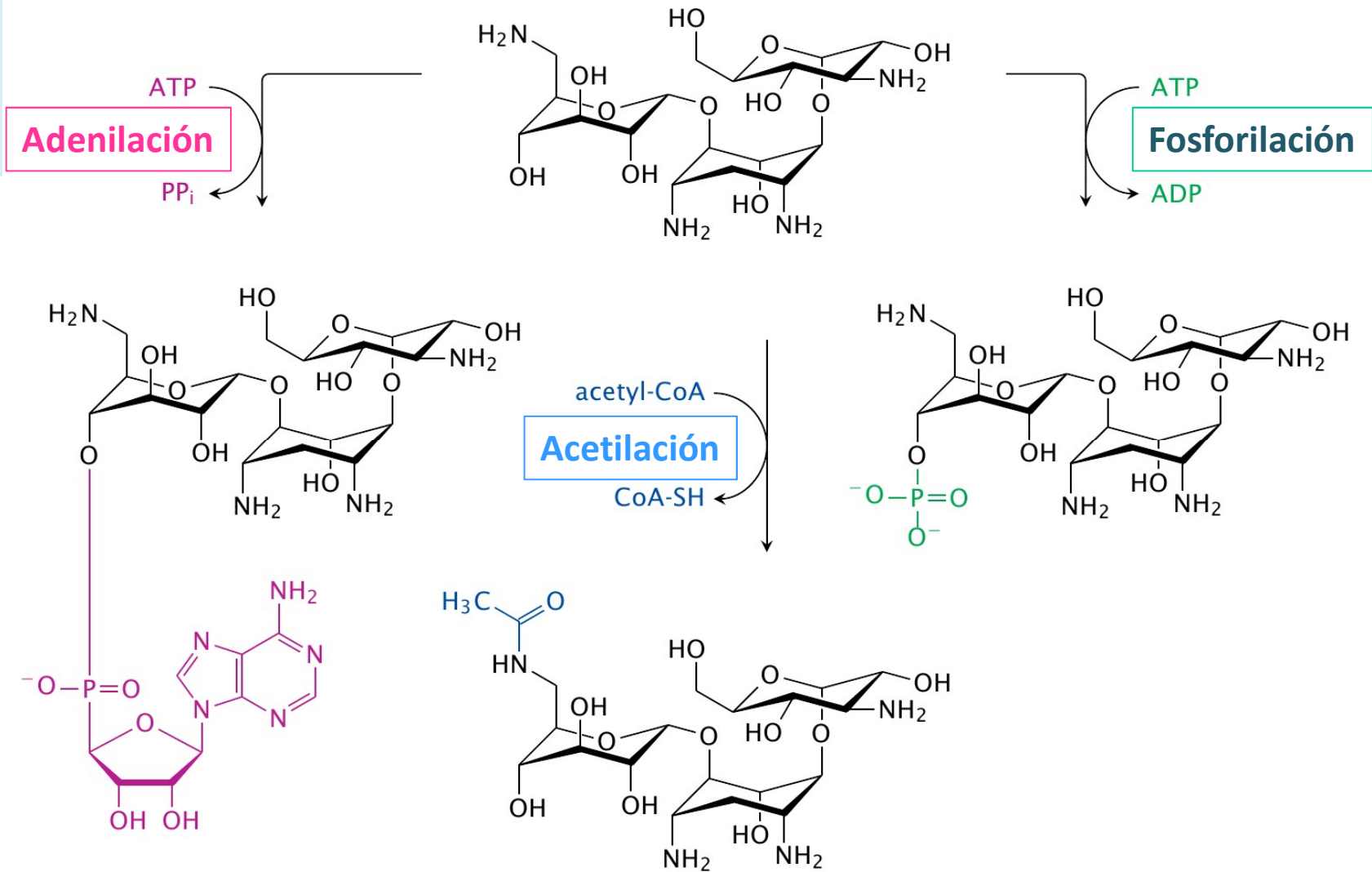




La interacción entre los **aminoglicósidos** y el ribosoma causa errores de traducción y mal plegamiento de proteínas de membrana. La incorporación de estas proteínas en la membrana celular estimula la respuesta a estrés de envoltura y de estado redox, mediada por los sistemas de dos componentes CpxAR y ArcAB, respectivamente. La activación de estos sistemas perturba el metabolismo celular y el potencial de membrana, resultando en la formación de radicales hidroxilo, letales para la célula.

Resistencia a aminoglicósidos

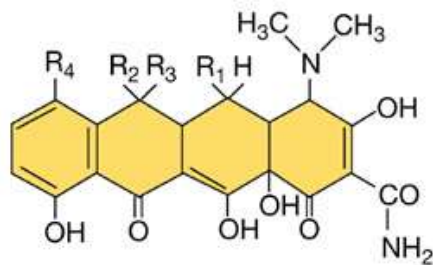
Modificación de la droga: Kanamicina



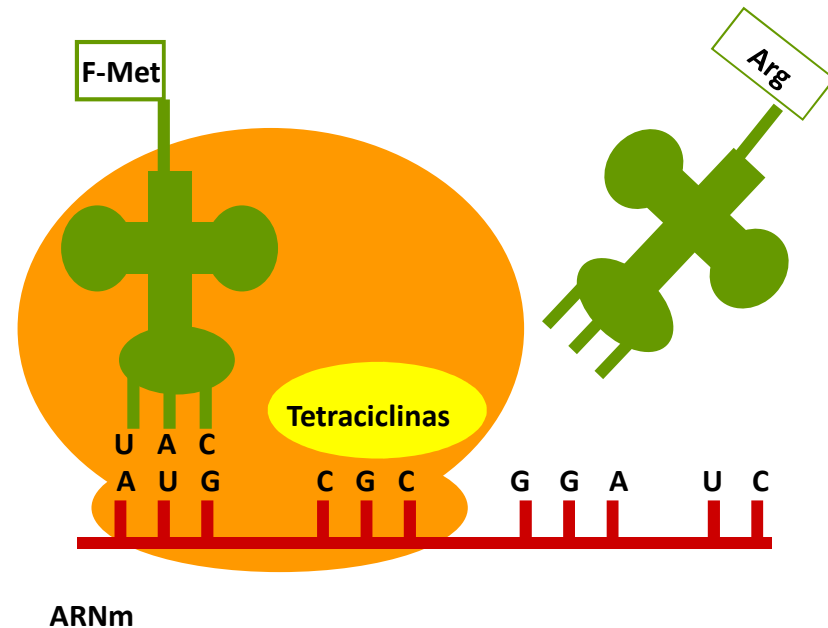
Antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas

Que actúan sobre la subunidad 30S del ribosoma

Tetraciclinas:



Tetracycline analog	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Tetracycline	H	OH	CH ₃	H
7-Chlortetracycline (aureomycin)	H	OH	CH ₃	Cl
5-Oxytetracycline (terramycin)	OH	OH	CH ₃	H



Bloquean la inserción del aminoacil-tRNA al sitio A del ribosoma

La unión es transitoria, por lo que su efecto es reversible: son **bacteriostáticos**.

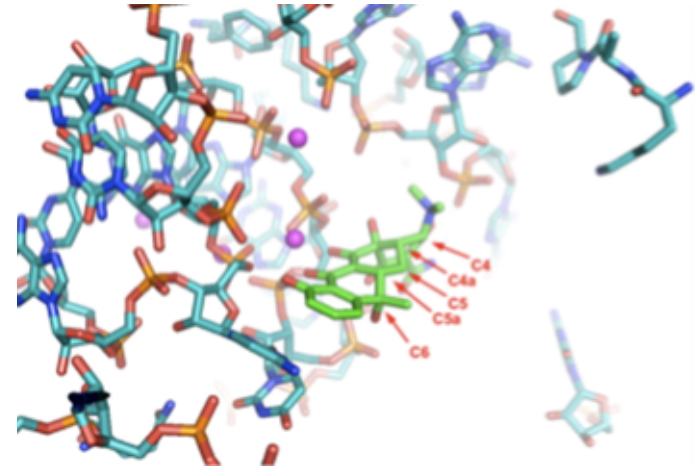
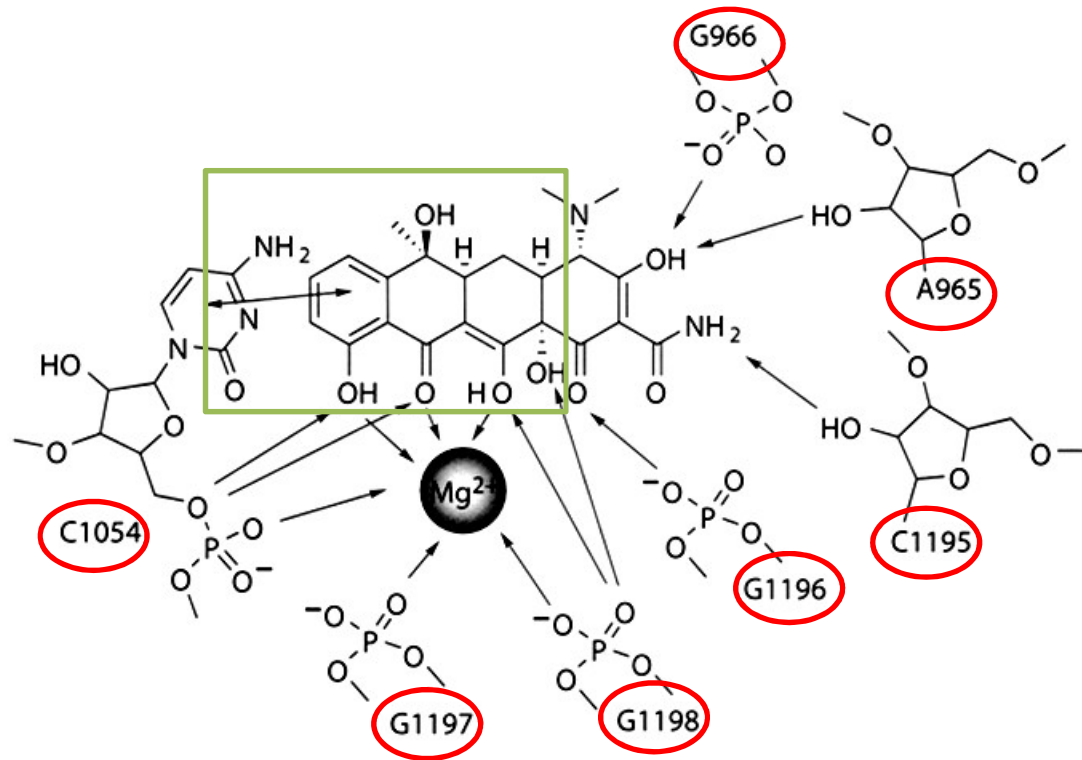
Debido a que su carácter hidrofóbico facilita su difusión a través de membranas son útiles incluso contra bacterias que viven como parásitos intracelulares.

Son antimicrobianos de muy amplio espectro actúan frente a Gram-positivas, Gram-negativas, *Rickettsia*, *Chlamydia*, e incluso *Mycoplasma*.

Antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas

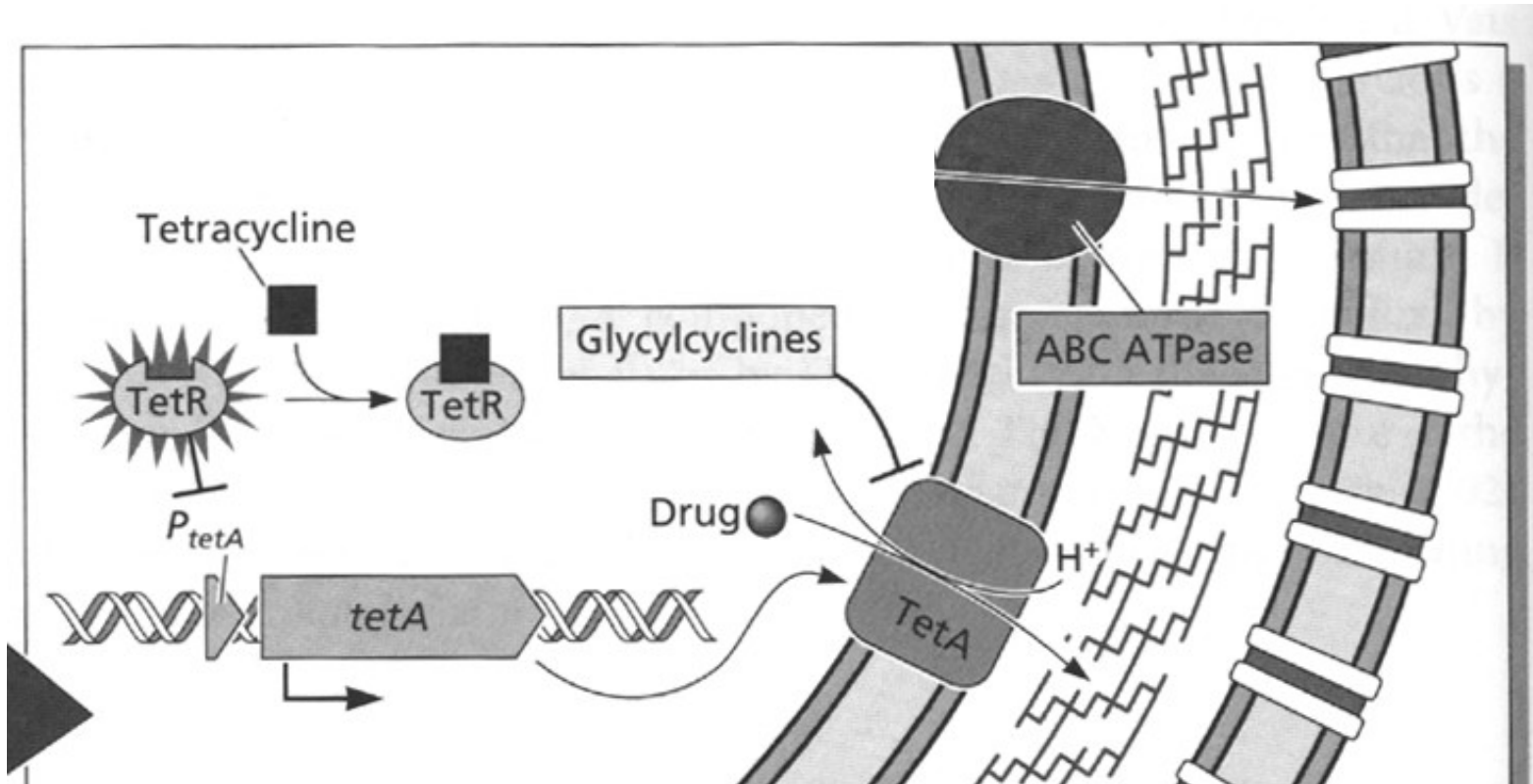
Que actúan sobre la subunidad 30S del ribosoma

Tetraciclinas: Unión de la tetraciclina al ribosoma



El conocimiento del sitio de unión e interacción del ATB con el blanco permite el diseño racional de nuevos ATB. Es activa en presencia de Mg^{+2}

Resistencia a Tetraciclina: Disminución de la concentración intracelular



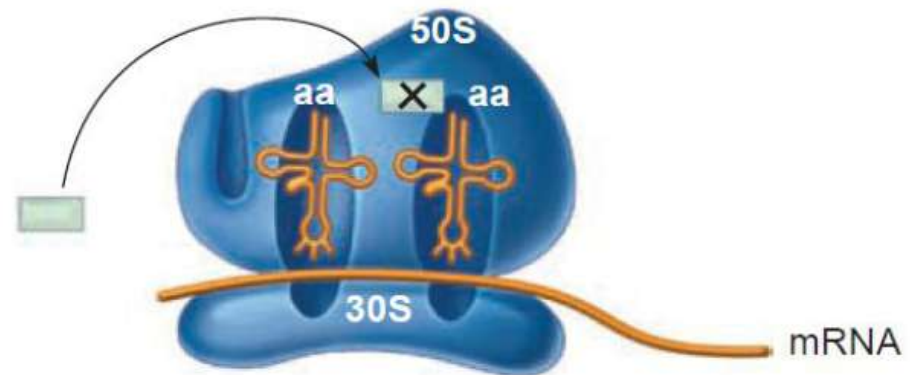
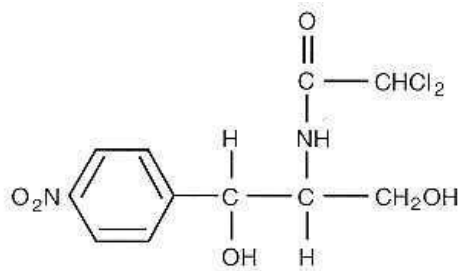
Cuando la tetraciclina entra a la célula se une con alta afinidad a la proteína TetR, que funciona como represor del gen de la bomba TetA (MFS), se sobreproduce y se inserta en la membrana

Antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas

Que actúan sobre la subunidad 50S del ribosoma

Cloranfenicol:

Originalmente producido por *Streptomyces venezuelae*, actualmente se sintetiza químicamente.

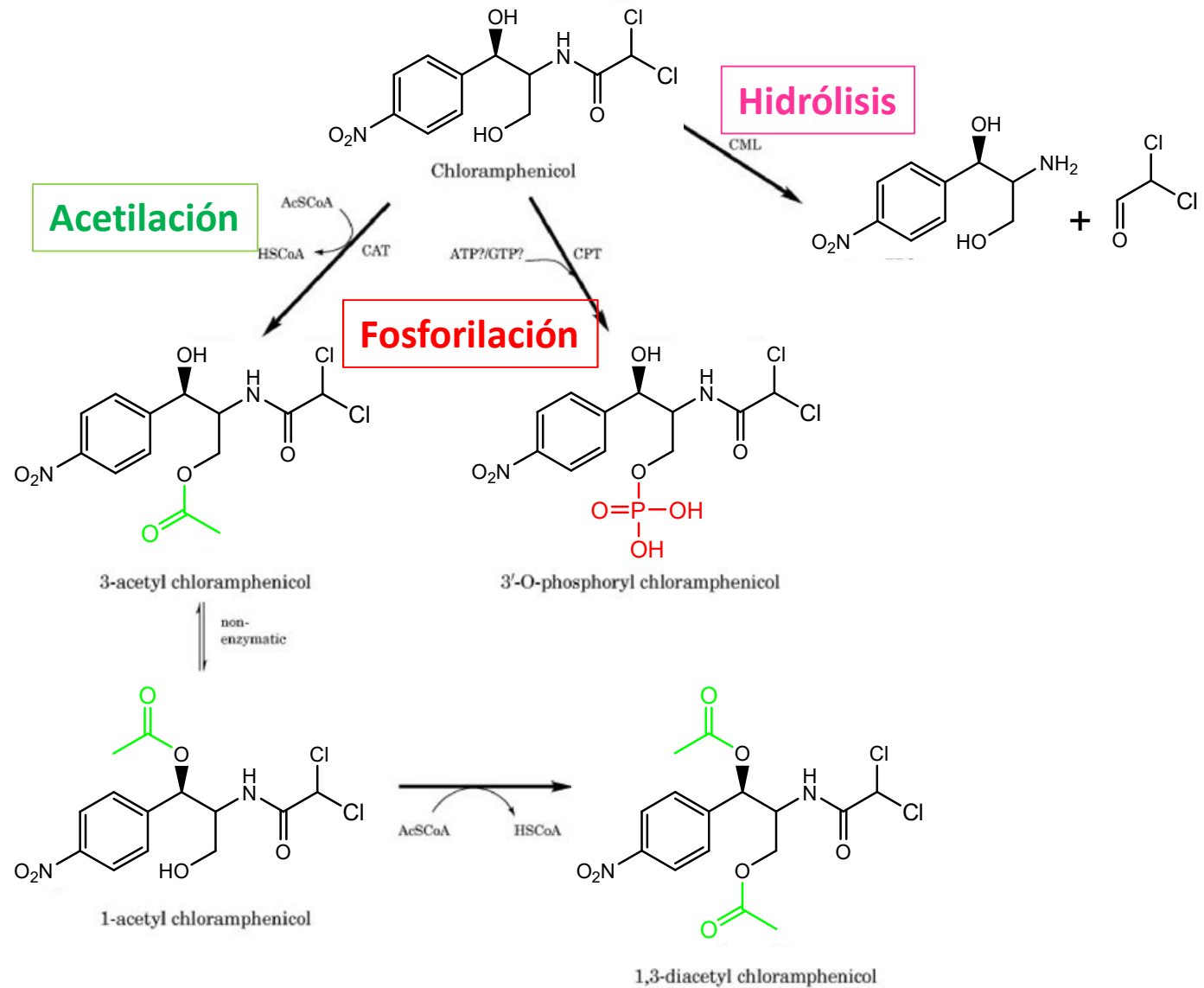


Se une a la enzima peptidil transferasa en la subunidad 50S

Inhibe la formación del enlace peptídico. Detiene la síntesis de proteínas.

Es un agente **bacteriostático**.

Modificación de la droga: Cloranfenicol

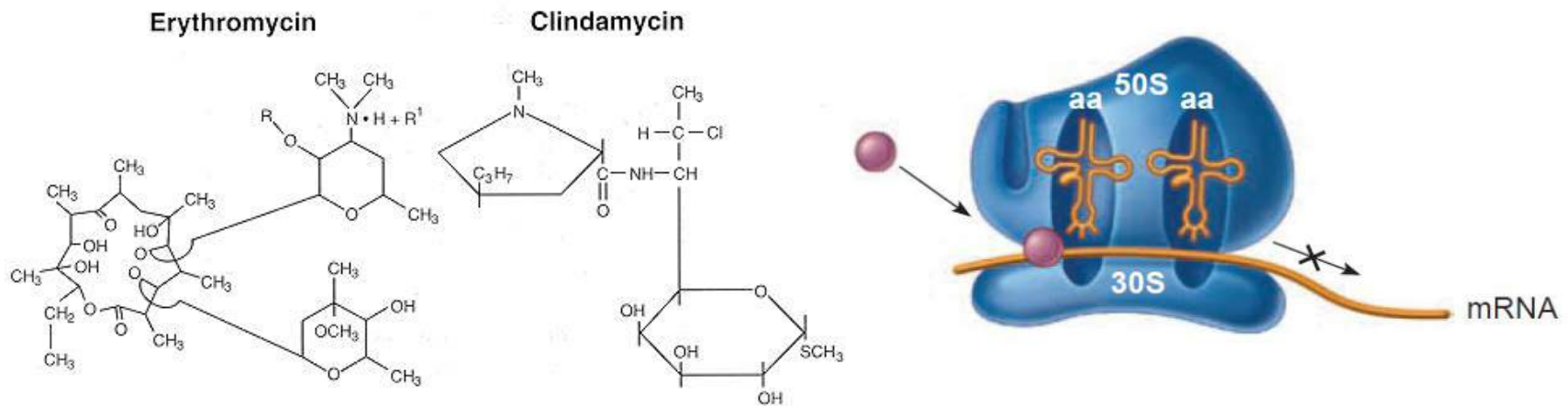


Antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas

Que actúan sobre la subunidad 50S del ribosoma

Macrólidos y Lincosamidas:

Distinta estructura, comparten el mecanismo de acción



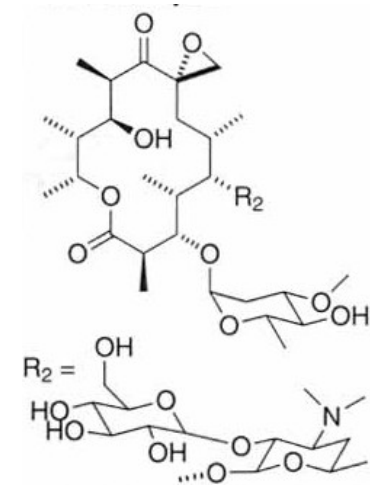
Inhiben la peptidil transferasa y la translocación

Se detiene la síntesis de proteínas liberando prematuramente el peptidil tRNA.

Son **bacteriostáticos**.

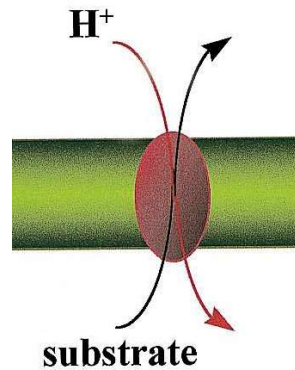
Resistencia a macrólidos

- Inactivación de la droga:
Glicosilación del -OH del aminoazúcar



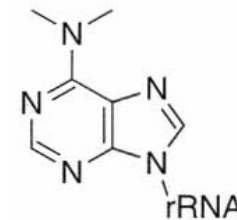
- Disminución de concentración intracelular:

Bombas de transporte ErmB
(SMR, Small multidrug family)



- **Modificación de sitio blanco:**
Dimetilación de residuo Adenina rRNA 23S
Mutaciones puntuales de rRNA o proteínas ribosomales

Dimethylation of
Adenine in 23S rRNA

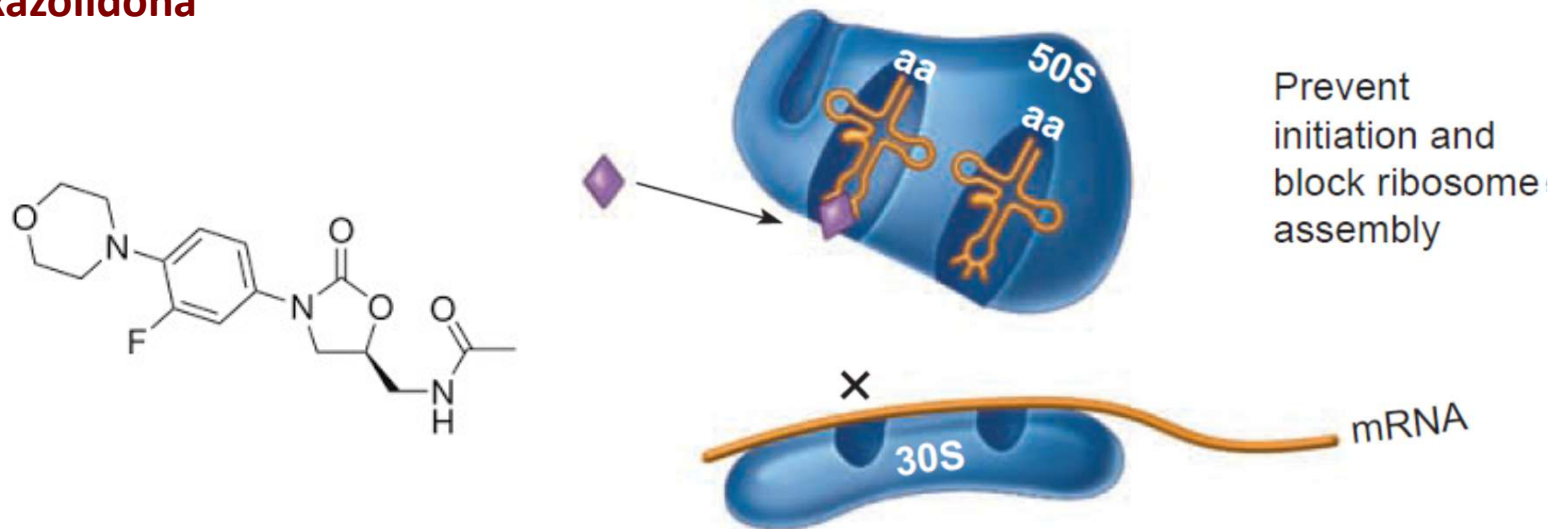


23S rRNA:m₂A2085

Antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas

Inhibición del ensamblado de los Ribosomas

2-Oxazolidona



Previene la iniciación y bloquean el ensamblado del ribosoma

Actúa sobre bacterias Gram positivas

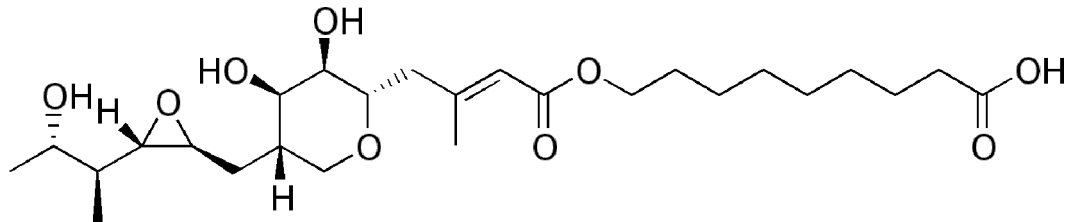
Es **bacteriostático** contra estafilococos y enterococos pero **bactericida** contra estreptococos

Es uno de los antimicrobianos recientemente descubiertos (Linezolid)

Antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas

Inhibición de aminoacil-tRNA sintetasas

Mupirocina:



Se une a la isoleucil-tRNA sintetasa del microorganismo, de manera que impide la incorporación de la isoleucina a las proteínas.

Bacteriostático a bajas concentraciones y **bactericida** a altas concentraciones.

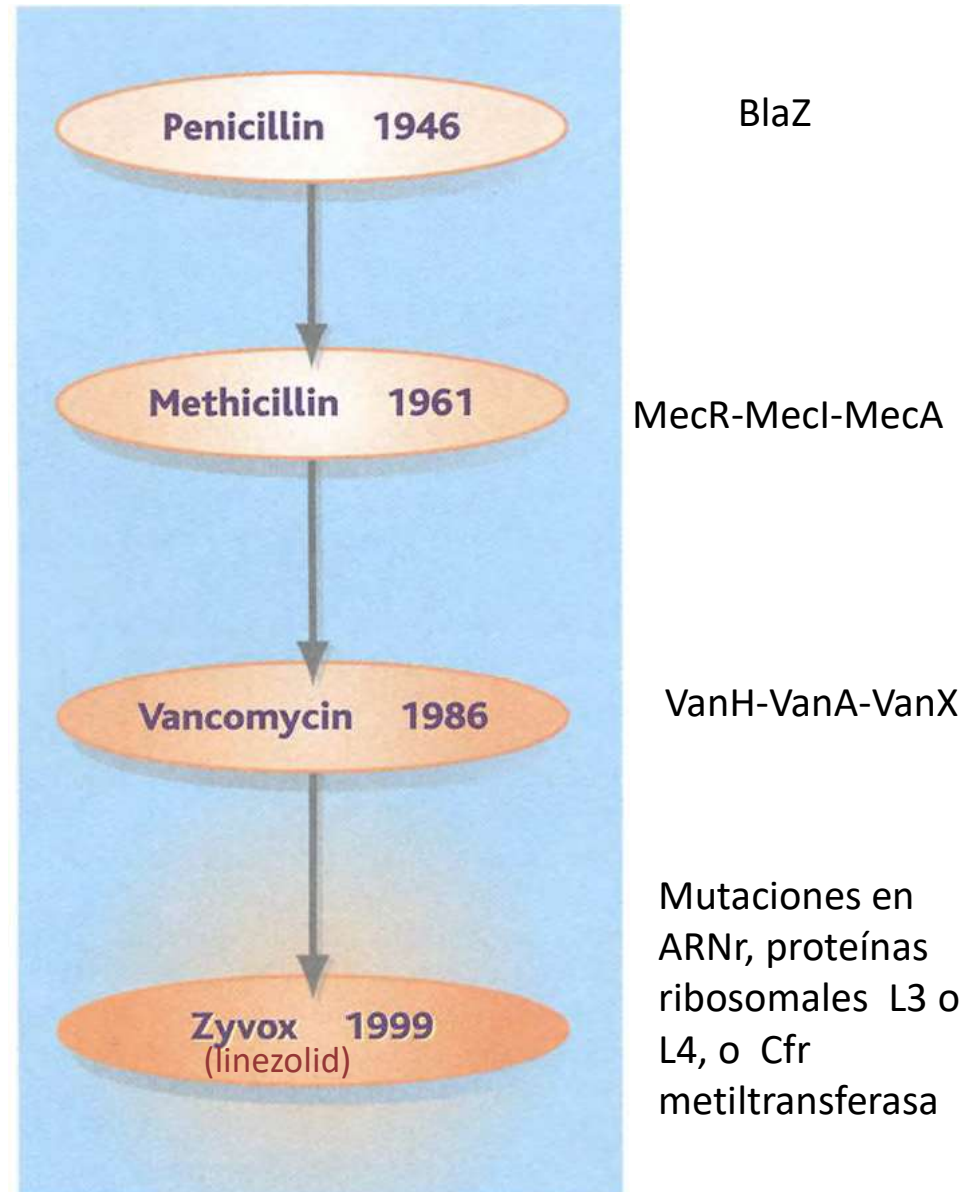
Evolución de la resistencia en *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus MRSA

Bacteria Gram-positiva que causa graves infecciones intrahospitalarias (1970) y en la comunidad (1990)

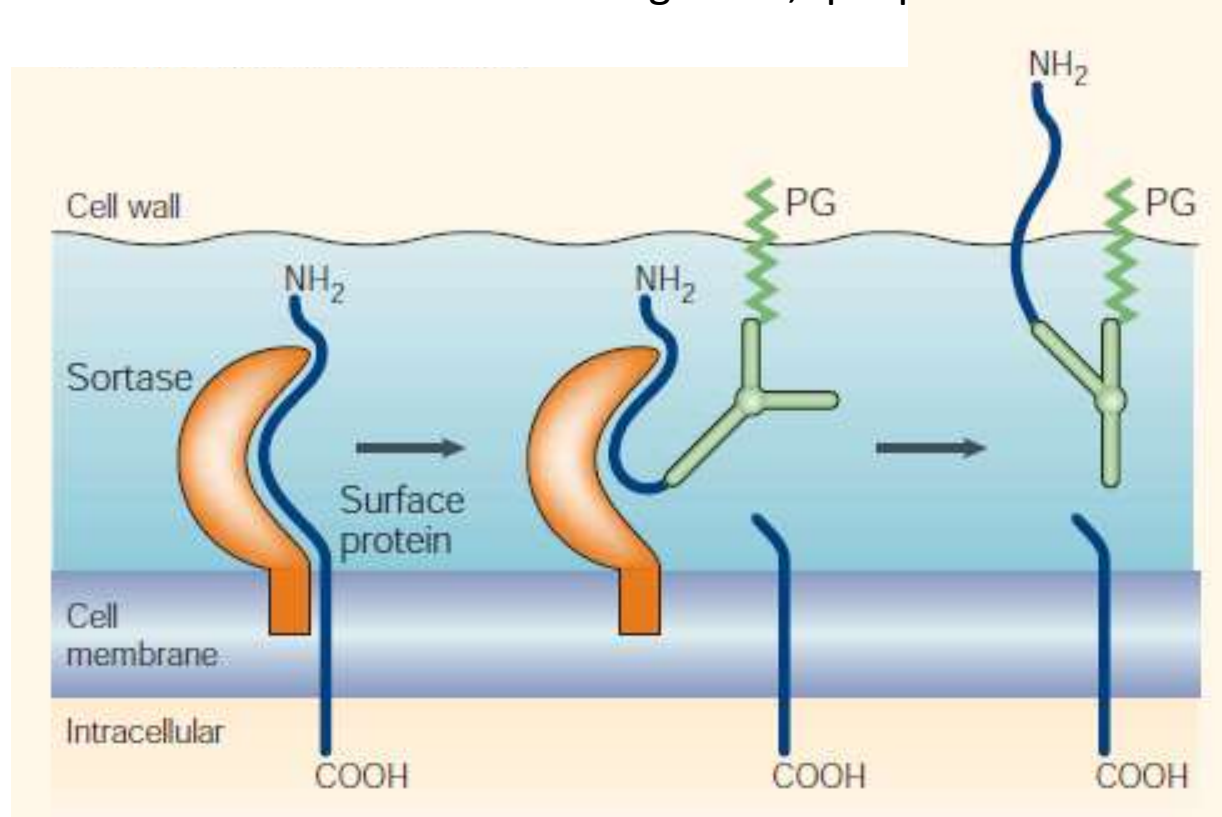


**Necesidad de nuevos ATB
y nuevos blancos**



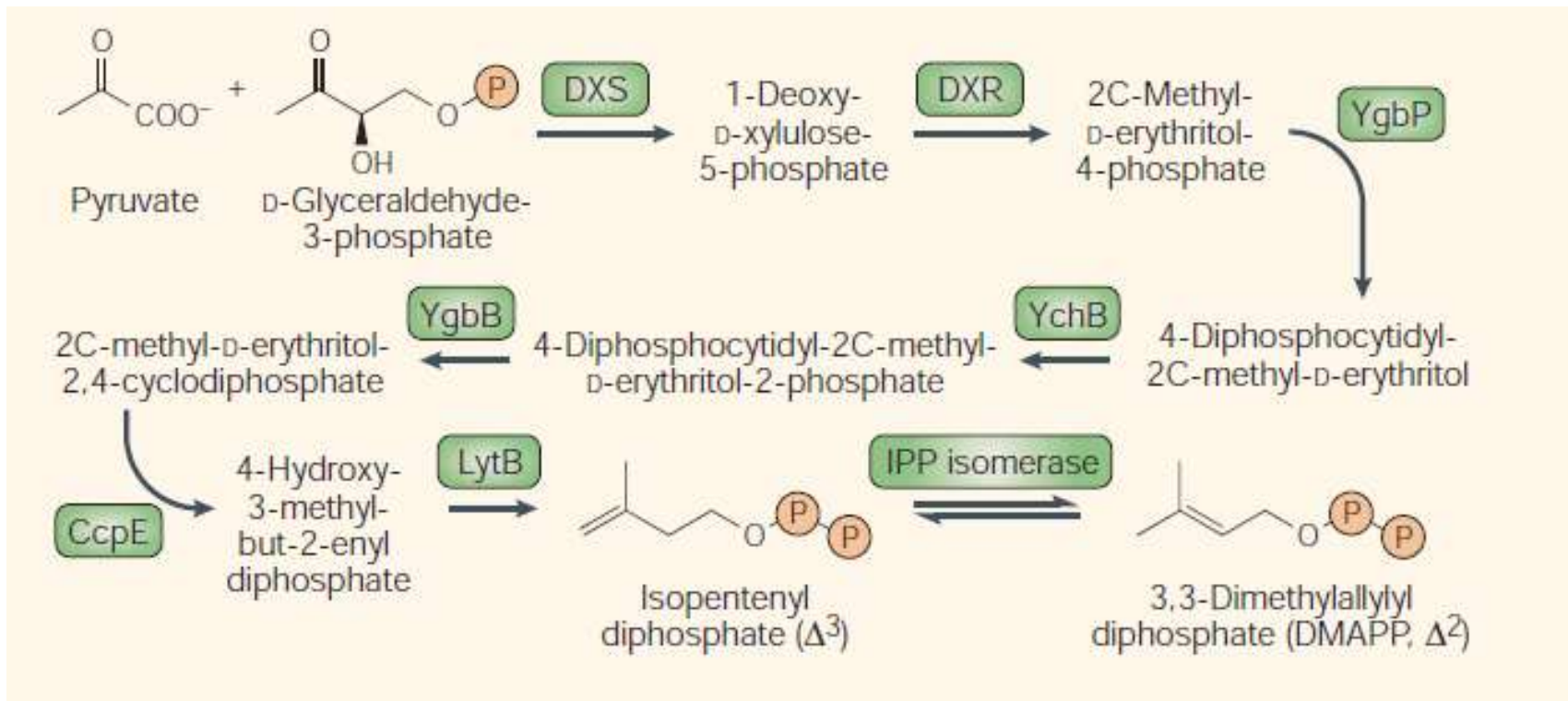
Nuevos sitios blanco de acción?

Decoración de la superficie celular: Durante la síntesis de la pared en bacterias Gram positivas las proteínas de superficie son clivadas y unidas covalentemente al peptidoglicano por sortasas (enzimas que están ancladas en la membrana celular). En los patógenos hay múltiples sortasas con especificidad para diferentes grupos de proteínas. Estas proteínas son importantes para la virulencia, infección y colonización. Son fácilmente accesibles a ligandos, que podrían inhibir su actividad



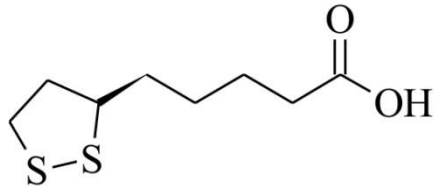
Nuevos sitios blanco de acción?

Biosíntesis de isoprenoides: muchos patógenos clínicamente importantes contienen genes que codifican enzimas para una vía de síntesis de isoprenoides que tiene **deoxixilulosa-5-P** como intermediario (en lugar de mevalonato, como en la vía de síntesis clásica encontrada en eucariotas). Estas enzimas son esenciales para la formación de lípido I y II, y no están presentes en humanos.

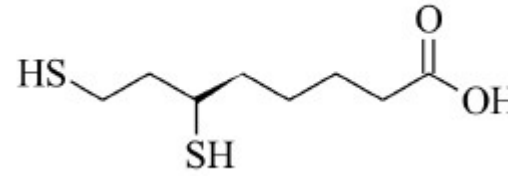


Nuevos sitios blanco de acción?

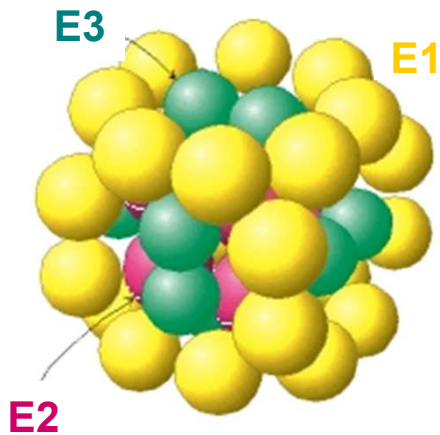
Biosíntesis de ácido lipoico



Ácido lipoico



Ácido dihidrolipoico



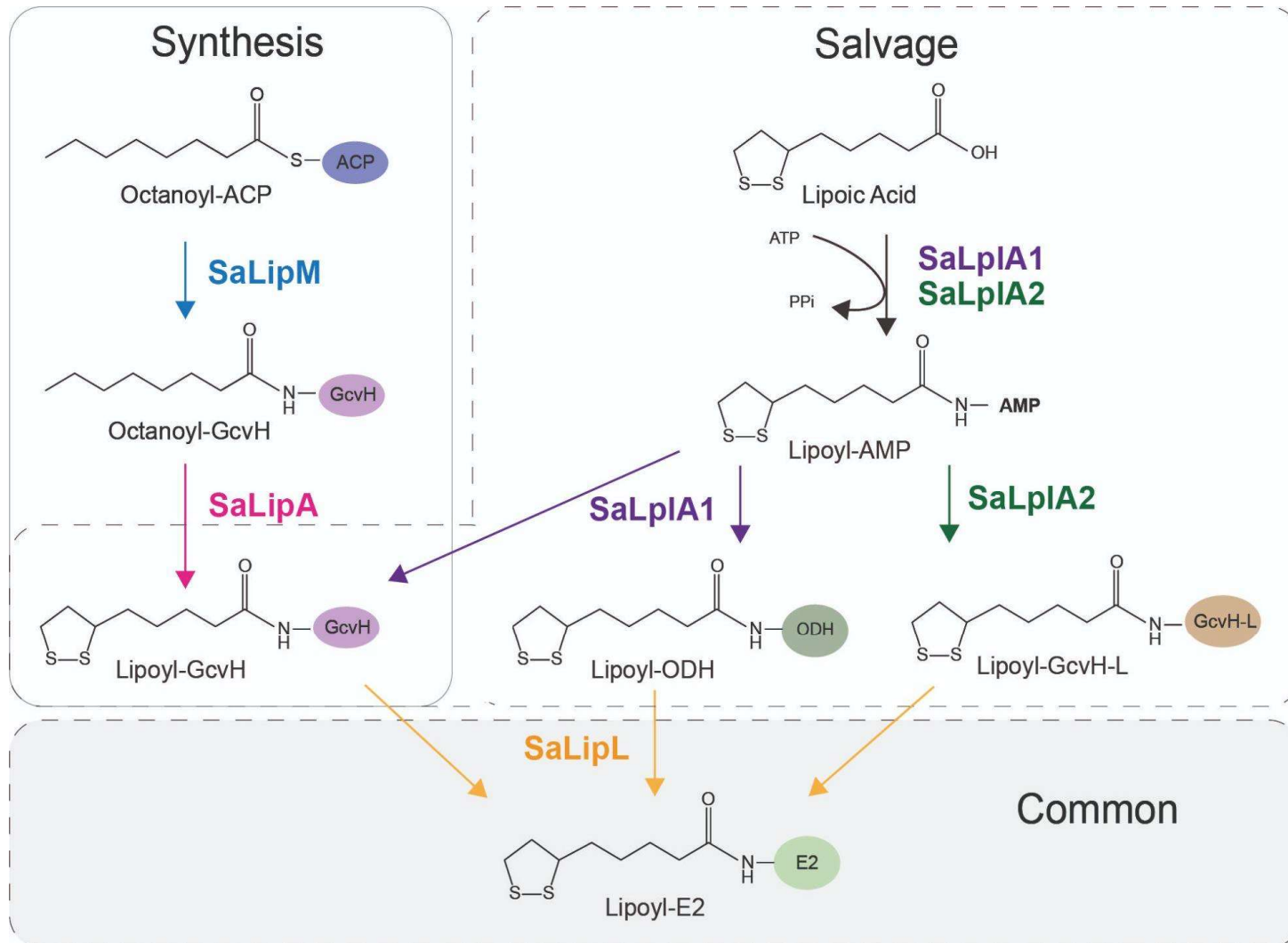
E1 2-oxoácido decarboxilasa

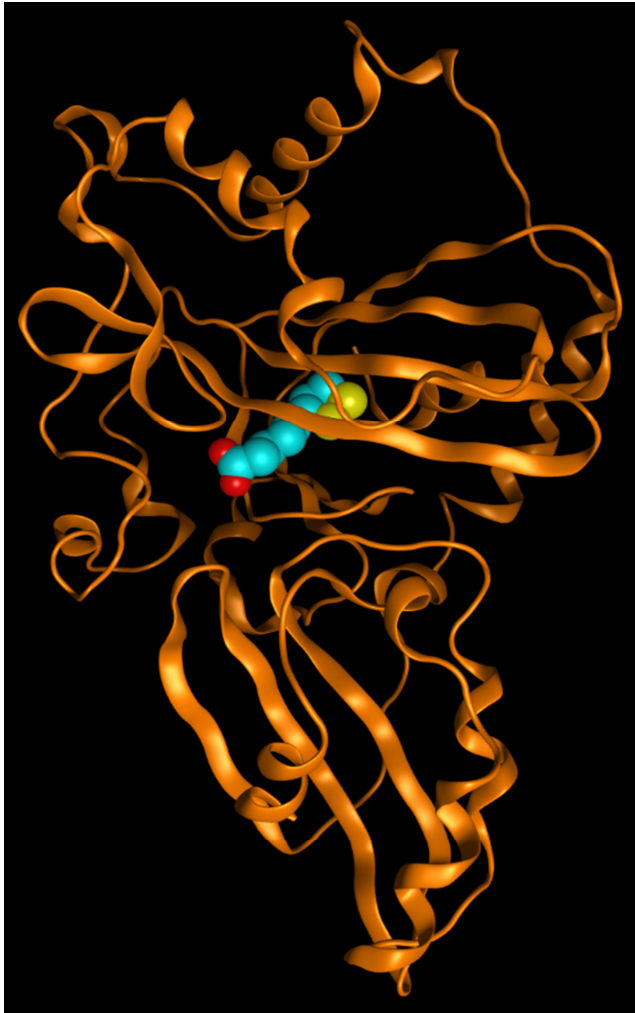
E2 transacilasa

E3 dihidrolipoil deshidrogenasa

Enzimas dependientes de ácido lipoico

- Piruvato deshidrogenasa (PDH-E2p)
- 2-cetoglutarato deshidrogenasa (ODH-E2o)
- Desh. de 2-cetoácidos de cadena ramificada (BKDH-E2b)
- Acetoína deshidrogenasa (ADH)
- Sistema de Ruptura de la Glicina (GCS-GcvH)

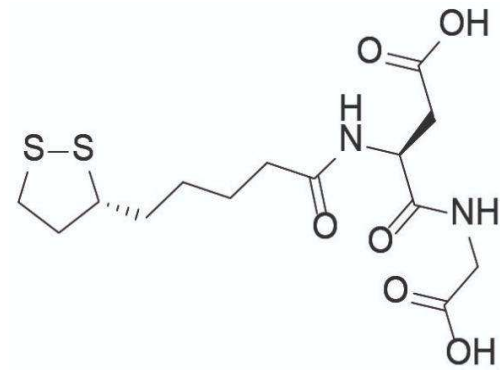




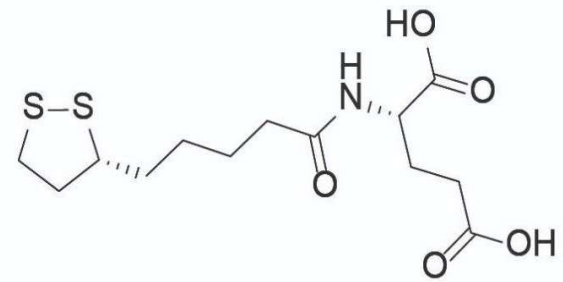
Modelado LpLA2



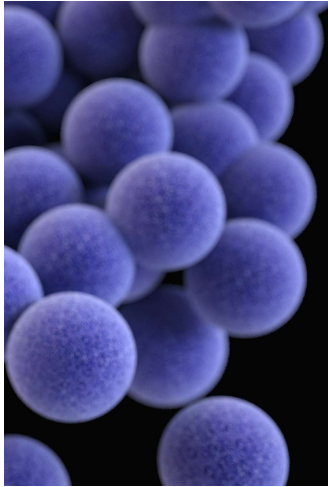
Ácido lipoico



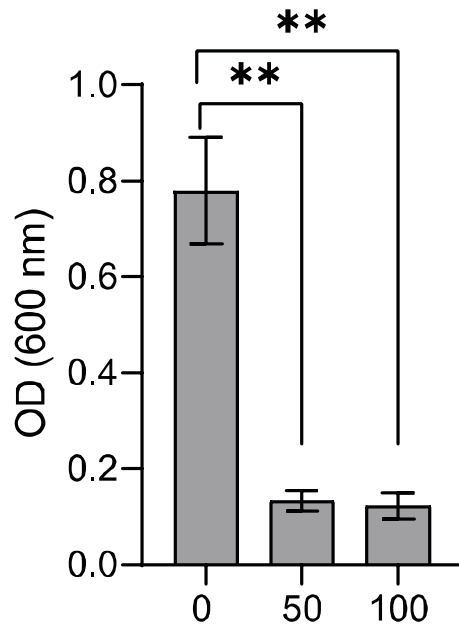
Lpl-004



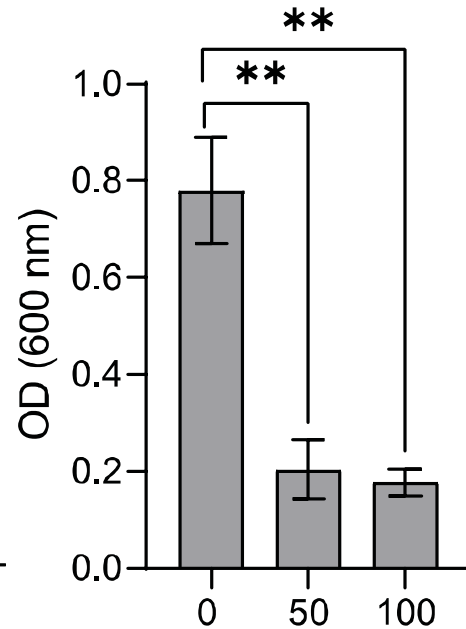
Lpl-023



MRSA



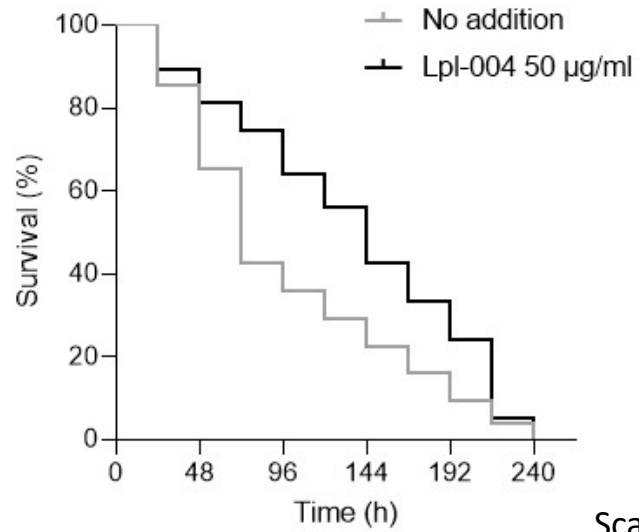
Lpl-004



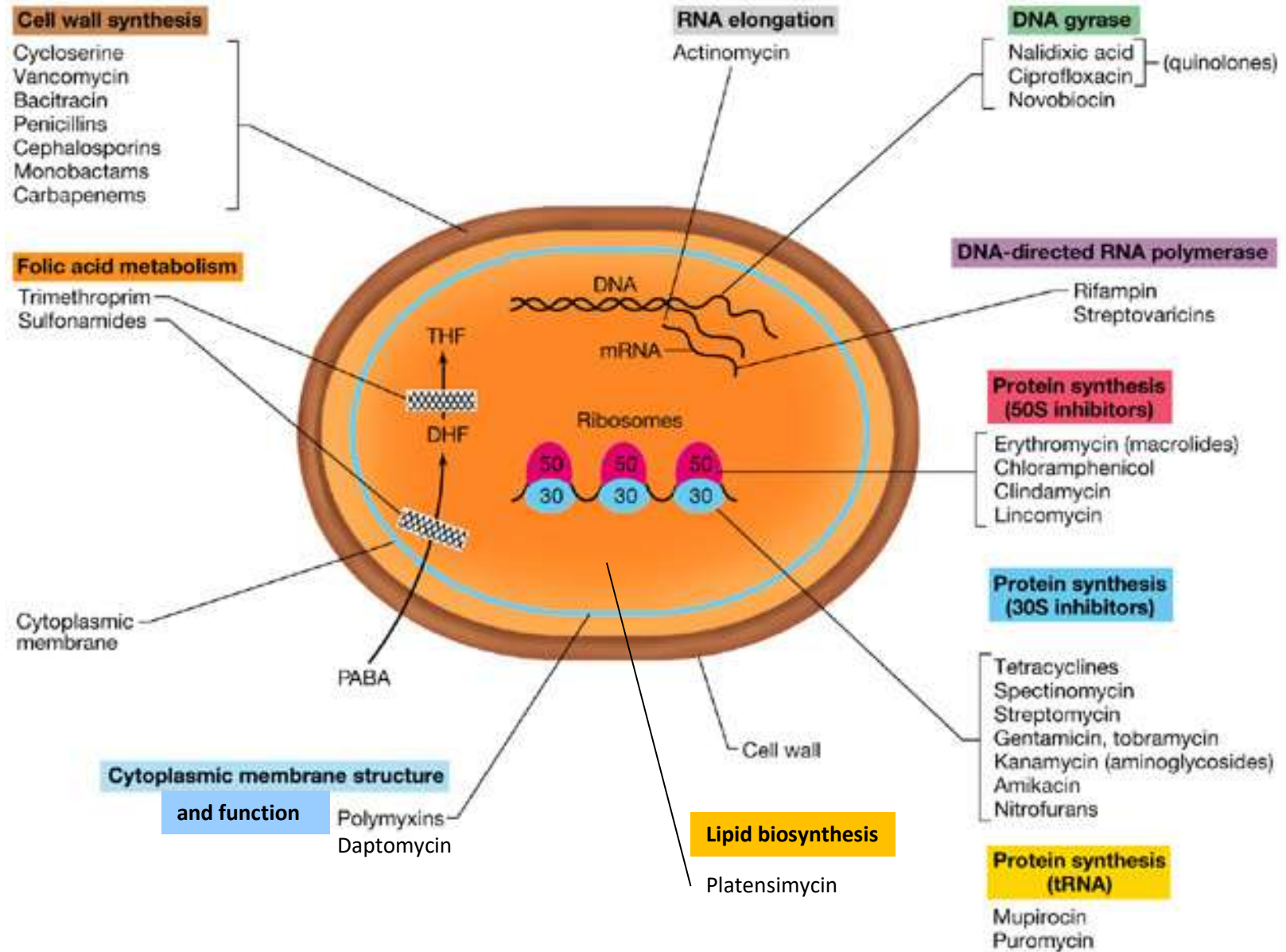
Lpl-023



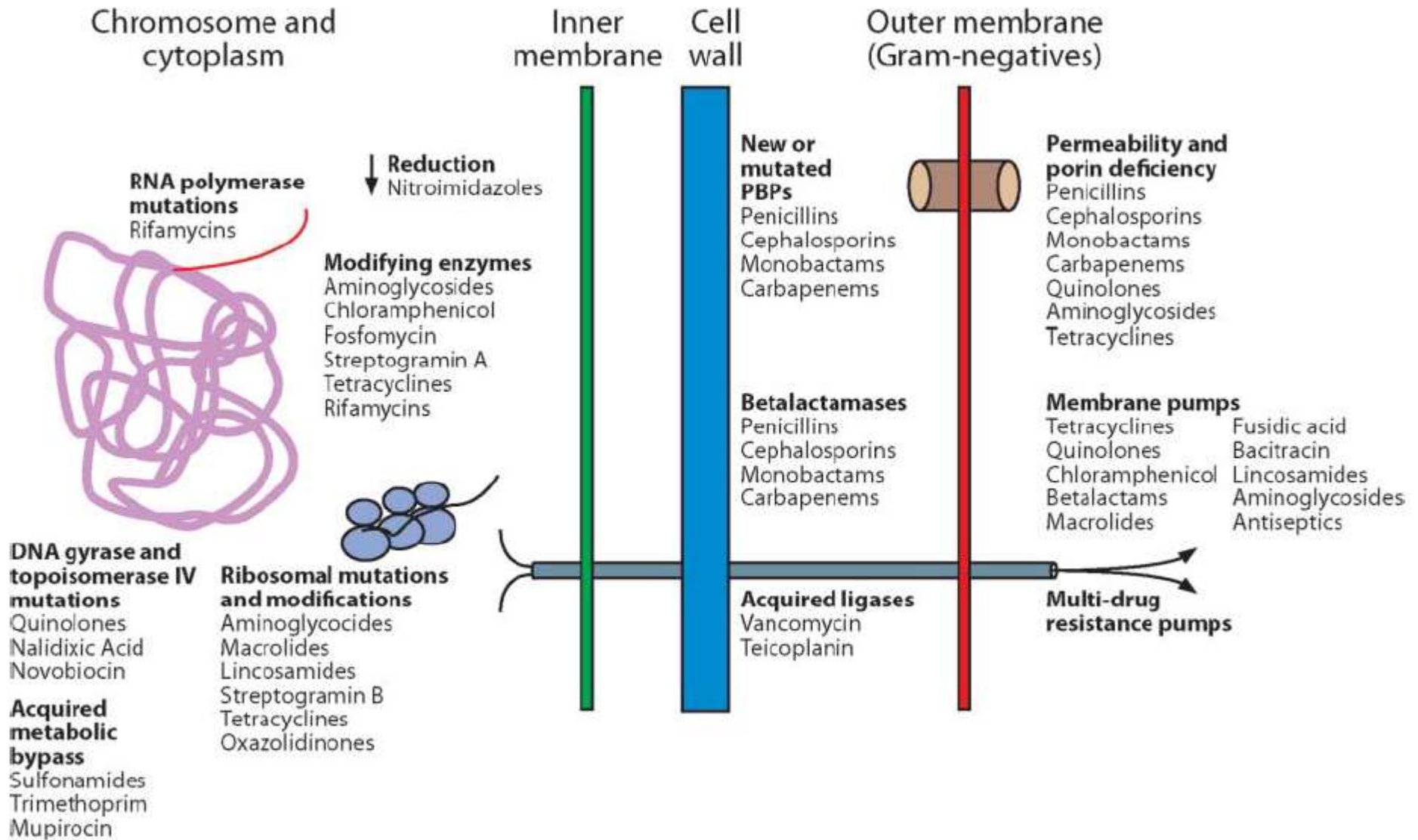
C. elegans



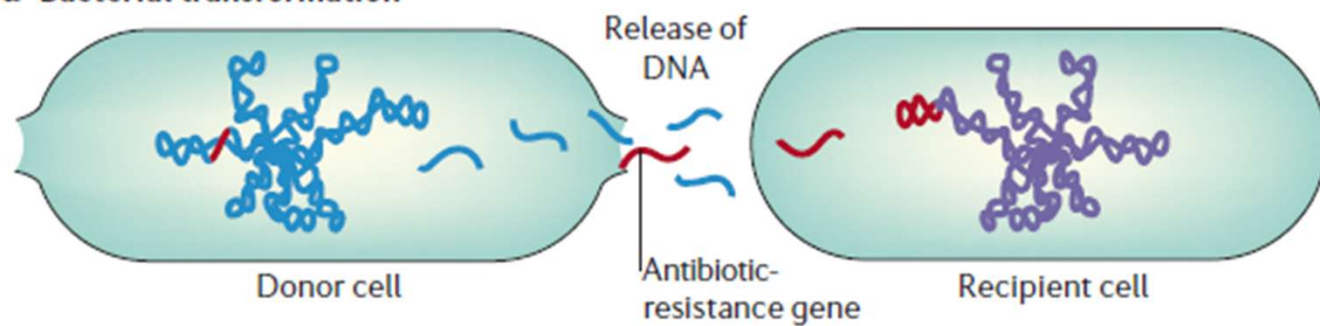
Sitios blanco de acción de los principales antibacterianos



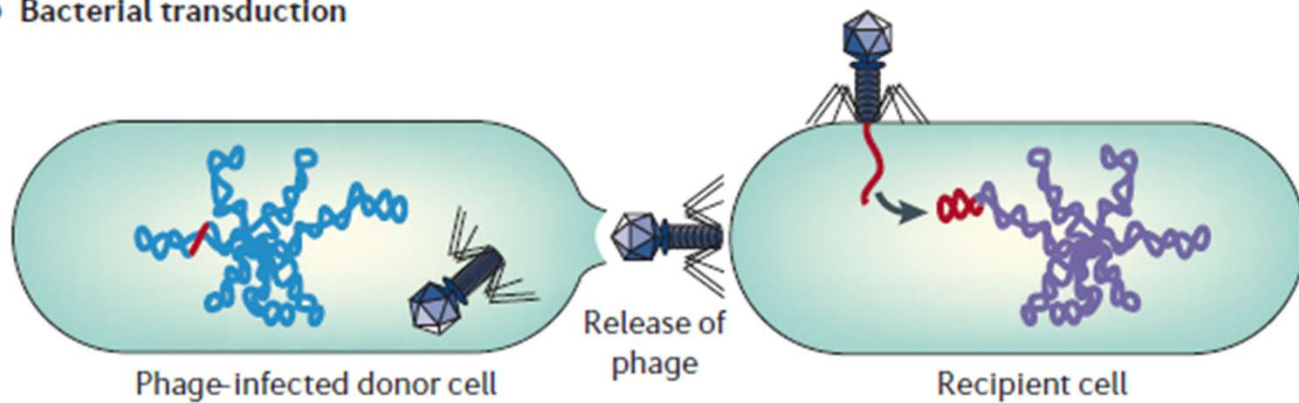
Resumen Mecanismos de Resistencia



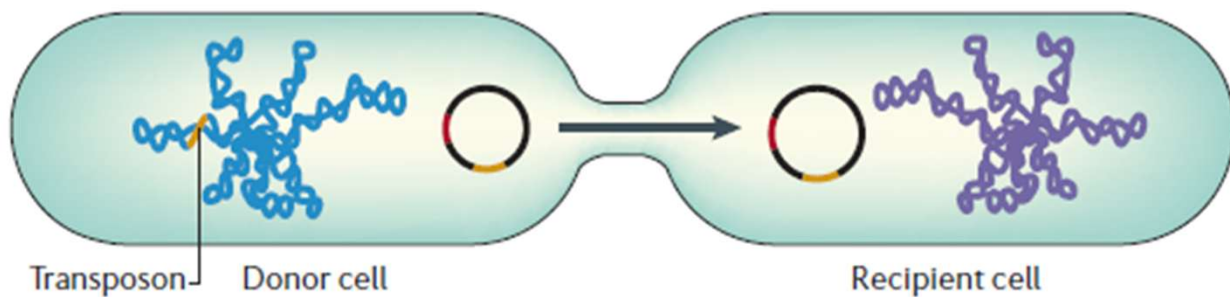
a Bacterial transformation



b Bacterial transduction



c Bacterial conjugation



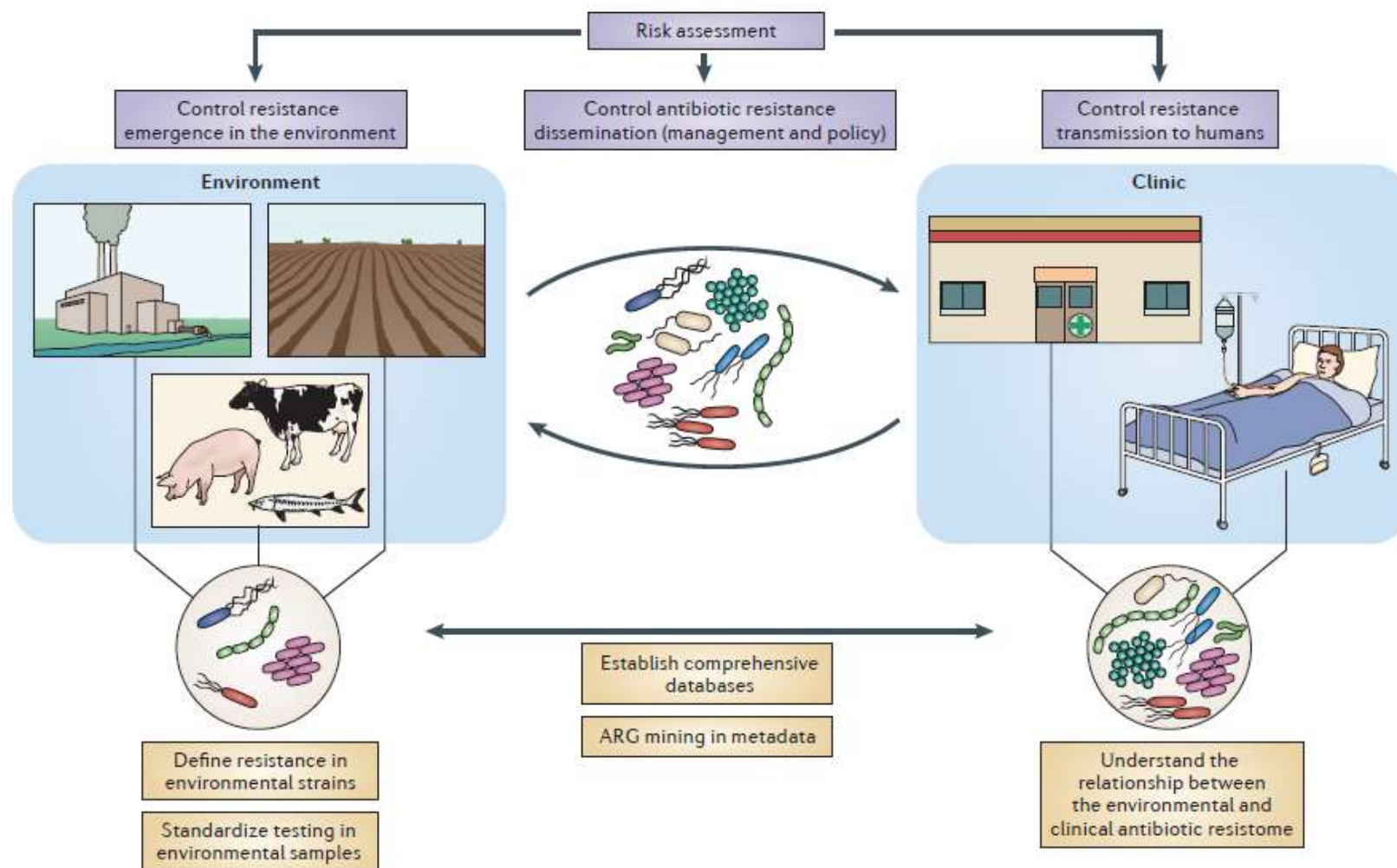


Figure 1 | Minimizing the spread of antibiotic resistance in the environment. The figure summarizes the current goals (purple boxes) in trying to minimize the emergence and spread of antibiotic resistance genes (ARGs) and antibiotic resistant bacteria (ARB) in the environment and their transmission into the clinic. The current needs and limitations that must be resolved to achieve these goals are also shown (yellow boxes). To evaluate the spread of antibiotic resistance in the environment, and the risk of transmission to humans, it is necessary to define what constitutes resistance in environmental bacterial strains and to standardize testing in environmental samples. This

improvement in the definition and testing of resistance should contribute to the establishment of more comprehensive databases that combine data from both environmental and clinical settings. These databases would contribute to the evaluation of the relationship between the antibiotic resistomes in both settings and facilitate the mining of ARGs in metadata. These strategies would improve the assessment of the risk of dissemination of ARB and ARGs in the environment and their transmission to humans, and they would potentiate the development of control strategies (management and policy) aimed at preventing the dissemination of antibiotic resistance.

TABLE 12.7 Strategies to Limit Drug Resistance of Microorganisms

Drug Usage

- Physicians have the responsibility for making an accurate diagnosis and prescribing the correct drug therapy.
- Compliance with physicians' guidelines: The patient should take the correct dosage, by the best route, for the appropriate period. This diminishes the selection for mutants that can resist low drug levels and ensures elimination of the pathogen.
- Combined therapy with two or more drugs together increases the chances that at least one of the drugs will be effective and that a resistant strain of either drug will not be able to persist.

Drug Research

- Research focuses on developing shorter-term, higher-dose antimicrobials that are more effective, less expensive, and have fewer side effects.
- Pharmaceutical companies continue to seek new antimicrobial drugs with structures that are not readily inactivated by microbial enzymes or drugs with modes of action that are not readily circumvented.

Long-Term Strategies

- Proposals to reduce the abuse of antibiotics range from educational programs for health workers to requiring justification for prescribing certain types of antibiotics.
- Especially valuable antimicrobials may be restricted in their use to only one or two types of infections.
- The addition of antimicrobials to animal feeds must be curtailed worldwide.
- Government programs that make effective therapy available to low-income populations should be increased.
- Vaccines should be used whenever possible to provide alternative protection.