

BLOQUE TEMÁTICO 6.- Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

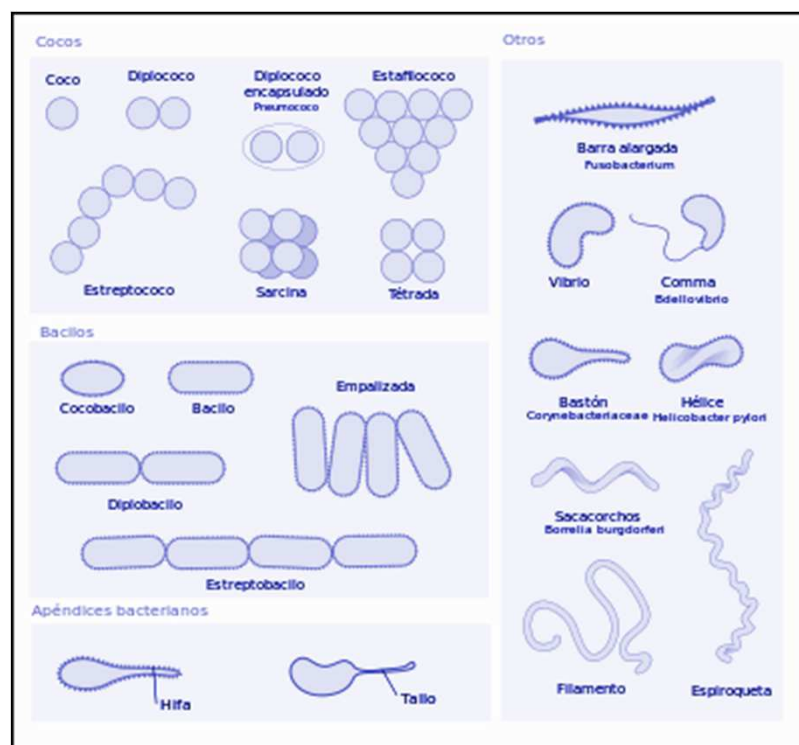
Daniel Collado Martín

Departamento de Química Orgánica

Facultad de Ciencias

Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

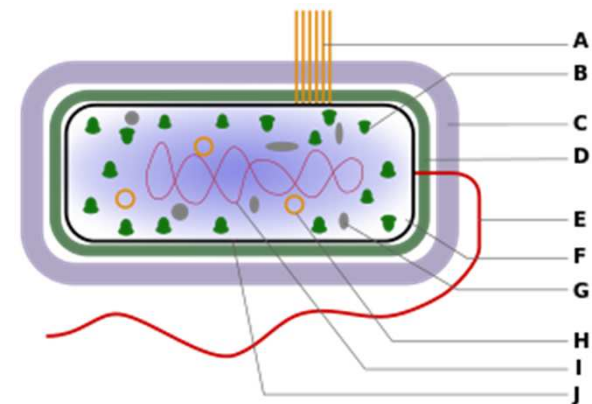
Las bacterias son microorganismos unicelulares que presentan un tamaño de algunos micrómetros de largo (entre 0,5 y 5 μm , por lo general) y diversas formas incluyendo cocos (esferas), bacilos (barras) y espirilos (hélices). Las bacterias son procariotas y, no tienen el núcleo definido y poseen una pared celular.



Tipos y formas de bacterias.
Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/>

Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Las bacterias fueron identificadas en 1670 por Van Leeuwenhoek después de la invención del microscopio. Sin embargo, no fue hasta el siglo XIX que su relación con ciertos tipos de enfermedades fue establecida a partir de los estudios de Pasteur con diferentes cepas de bacterias. En la segunda mitad del siglo XIX, Koch pudo identificar los microorganismos responsables de enfermedades como la tuberculosis, cólera, y tifoidea.

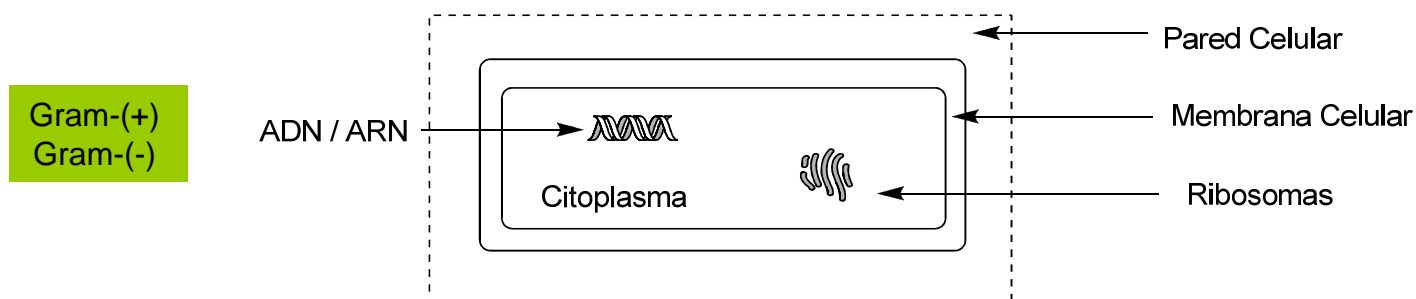


Estructura de la célula bacteriana. A-Pili; B-Ribosomas; C-Cápsula; D-Pared celular; E-Flagelo; F-Citoplasma; G-Vacuola; H-Plásmido; I-Nucleoide; J-Membrana citoplasmática. Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/>

quimioterapia

un producto químico puede interferir directamente en la proliferación de microorganismos a concentraciones toleradas por el hospedador

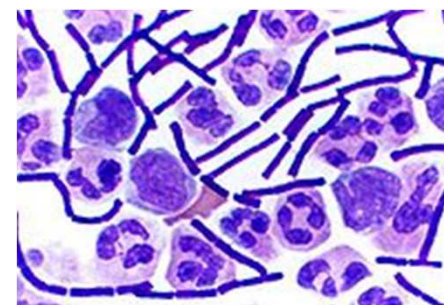
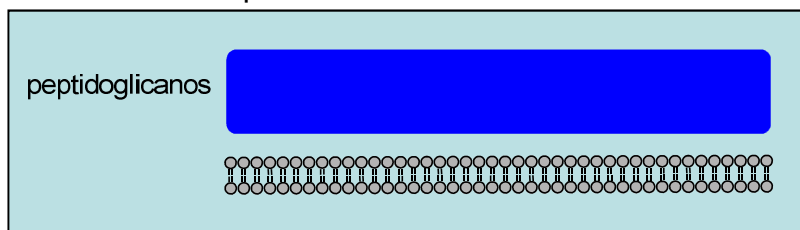
La cubierta más externa de esta pared celular está formada por carbohidratos y ciertas proteínas que juntas establecen el determinante antigénico que difiere de una especie a otra y causa adherencia a ciertas células diana.



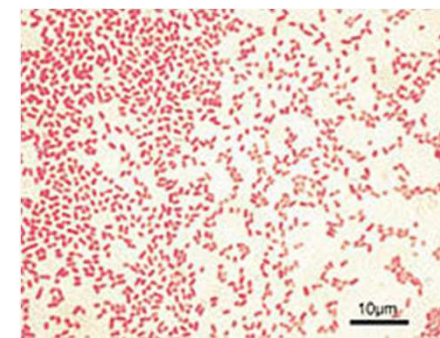
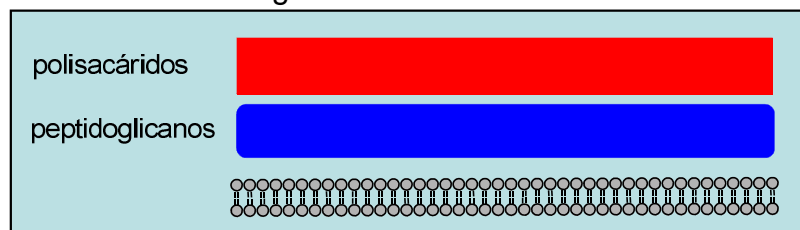
Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

La estructura tridimensional de la pared celular está formada por entrecruzamiento de peptidoglicano. La formación de estos enlaces está catalizada por la enzima transpeptidasa.

Bacteria Gram positiva



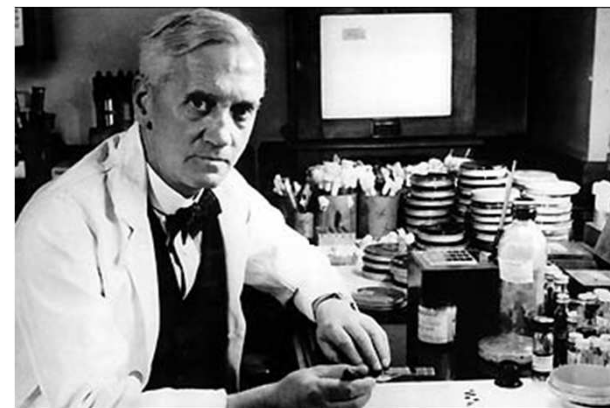
Bacteria Gram negativa



Bacteria Gram positiva (arriba) y Gram negativa (abajo). Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/>

Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

En 1877, Pasteur y Joubert descubrieron que ciertos mohos podían producir sustancias tóxicas que causaban la muerte de bacterias. En 1928, Fleming descubrió que una colonia de hongos producía una sustancia antibacteriana. Esta cepa de hongos resultó ser *Penicillium*. Fleming pasó varios años de su vida investigando la sustancia antibacteriana y mostró que era no tóxica en humanos. Sin embargo la sustancia era inestable y Fleming no pudo aislarla ni purificarla llegando a la conclusión de que eran demasiado inestables para su uso clínico.



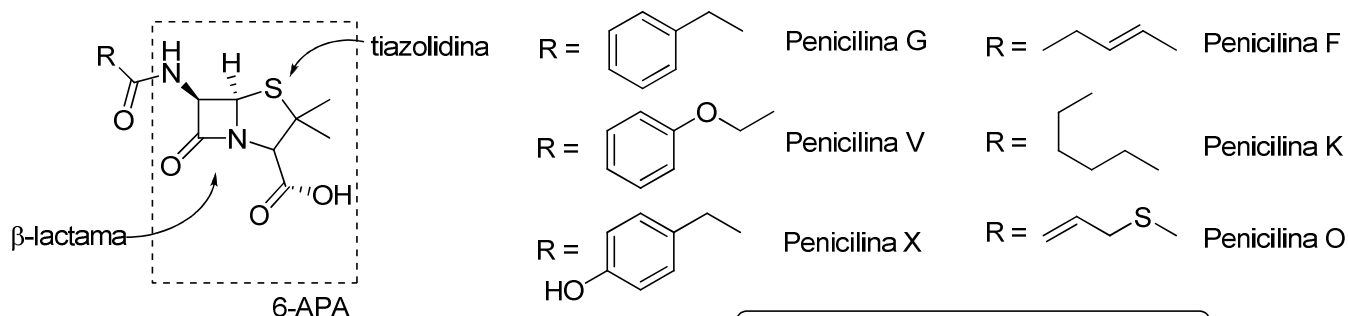
Alexander Fleming. Fuente: <http://es.wikipedia.org/wiki/>

1938.- El problema del aislamiento y purificación de la penicilina se resolvió mediante un proceso conocido como liofilización.

1941.- se pudieron hacer los primeros ensayos clínicos con los crudos de los extractos.

1945.- La estructura química se determinó finalmente a partir del análisis de rayos X de cristales de penicilina.

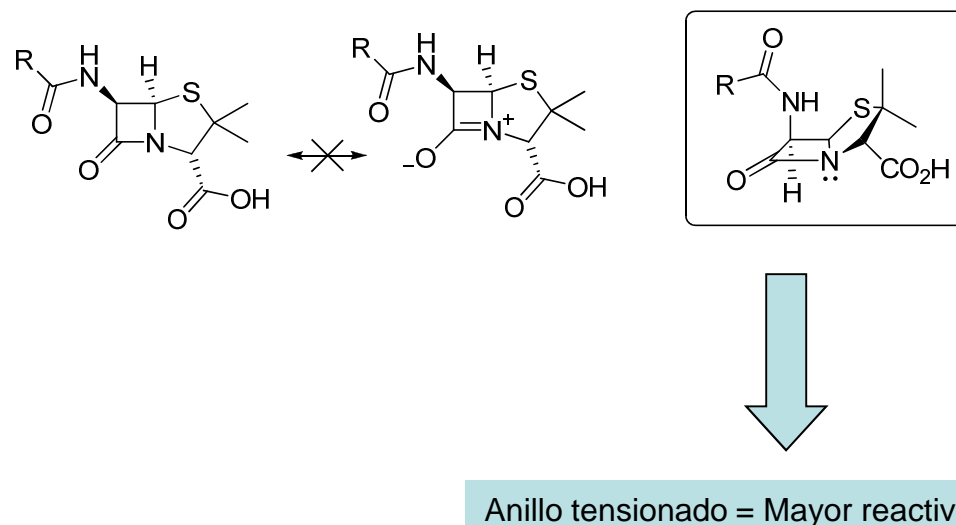
1957.- Síntesis total (1% rendimiento)



Penicilinas obtenidas por fermentación

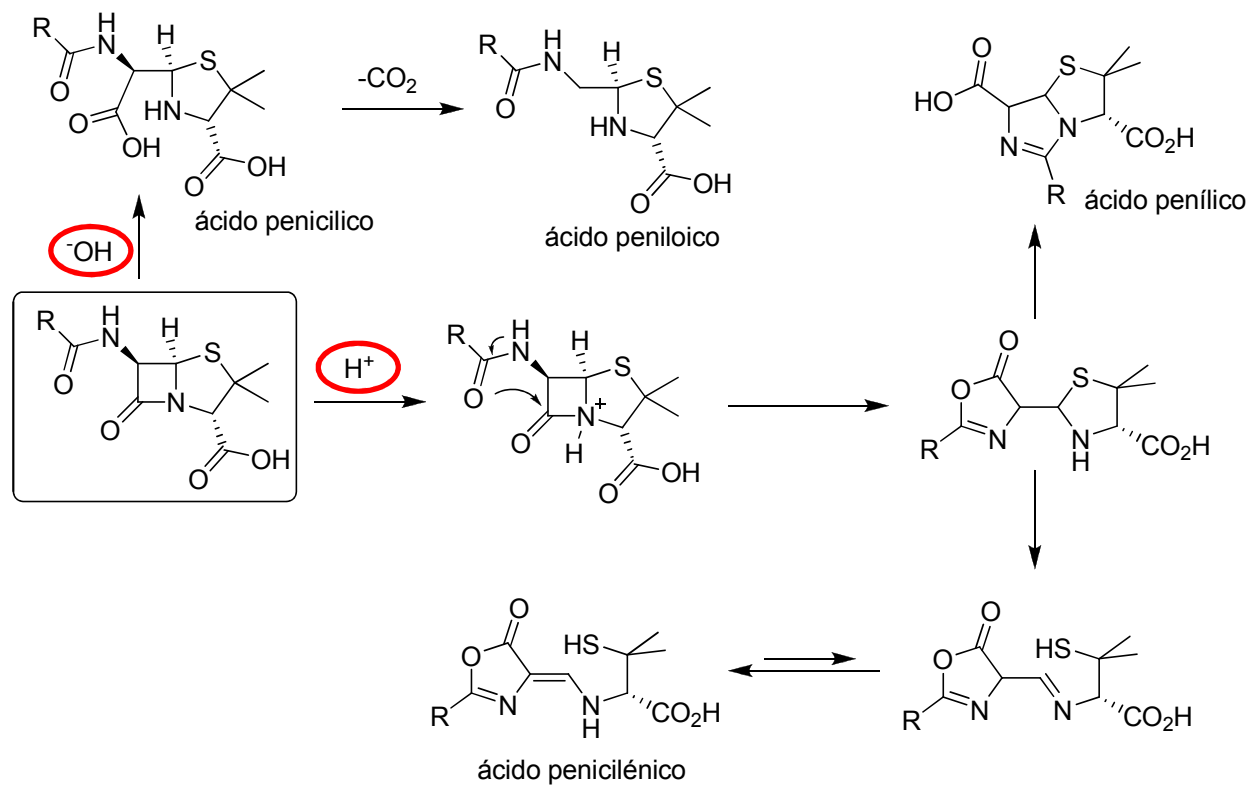
Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

La estructura tridimensional de las penicilinas pone de manifiesto algunos aspectos esenciales de su reactividad. Así, adoptan una estructura en forma de «libro semiabierto» en la que no es posible la coplanaridad entre el sistema π del grupo carbonilo de la posición 7 y el par de electrones no compartido del átomo de nitrógeno de la posición cabeza de puente. De este modo, no es posible la estabilización por resonancia de la amida, lo que explica la mayor reactividad del sistema de la β -lactama en comparación con las lactamas de mayor tamaño.



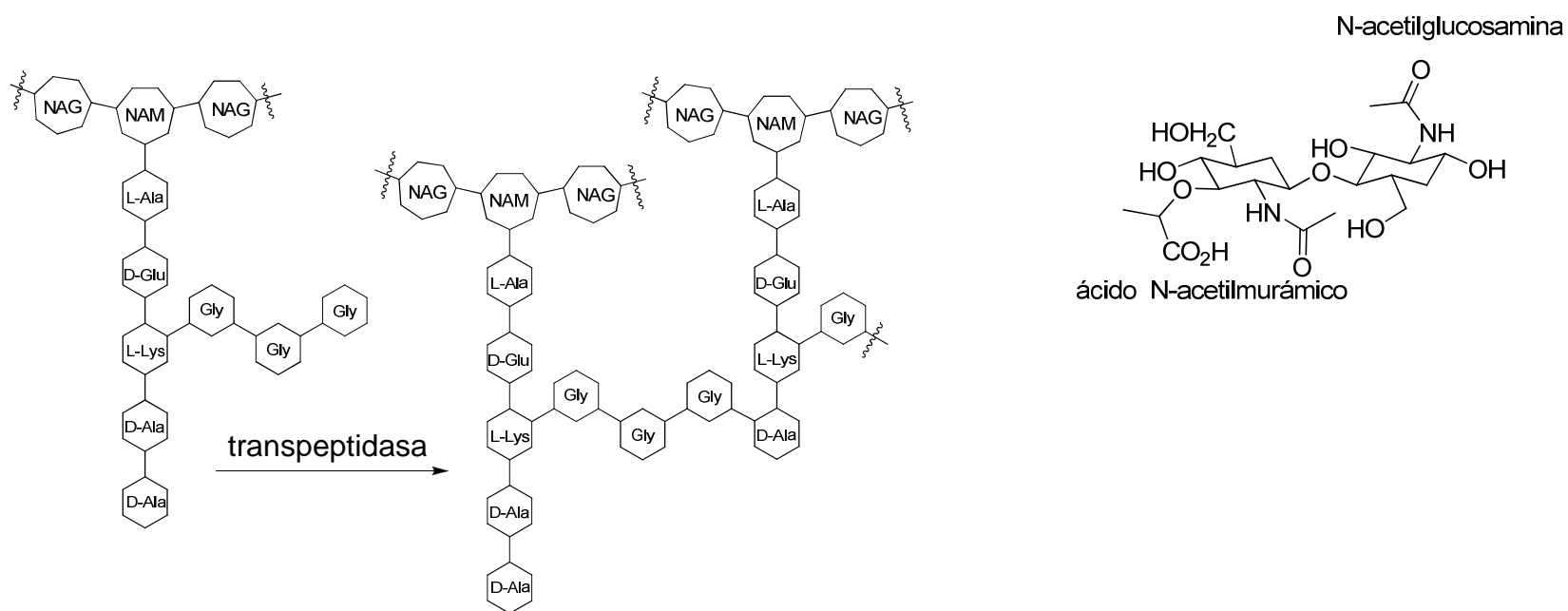
Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Sensibilidad de las β -lactamas, a la hidrólisis en medio ácido y en medio básico



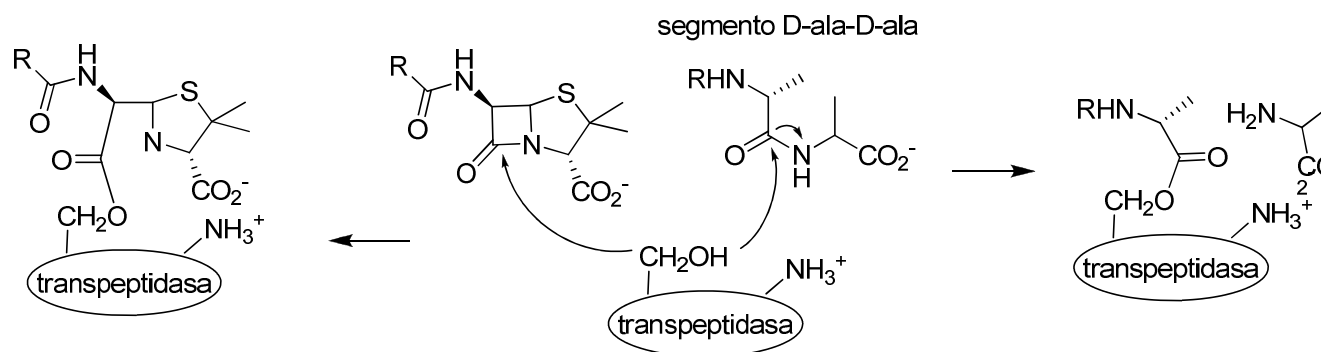
Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Las penicilinas actúan durante la formación de la estructura tridimensional de peptidoglicano. La presencia de numerosos restos de aminoácidos de la serie D en esta estructura. Uno de los enlaces esenciales de este entramado molecular de la pared celular bacteriana es el formado entre un resto de glicina (Gly) y uno de D-alanina (D-Ala). La formación de este enlace está catalizada por la enzima transpeptidasa. Uno de los mecanismos de acción más aceptados para las penicilinas es el basado en su similitud estructural con la conformación adoptada por el fragmento D-Ala-D-Ala que interviene en la formación de los enlaces cruzados.



Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Las penicilinas son reconocidas erróneamente como sustrato de la transpeptidasa, cuyo centro activo queda acilado por reacción con el sistema de β -lactama. Esta acilación depende, esencialmente, de dos factores: la reactividad de la β -lactama y su orientación adecuada para permitir el ataque de un resto nucleófilo del centro activo de la enzima.

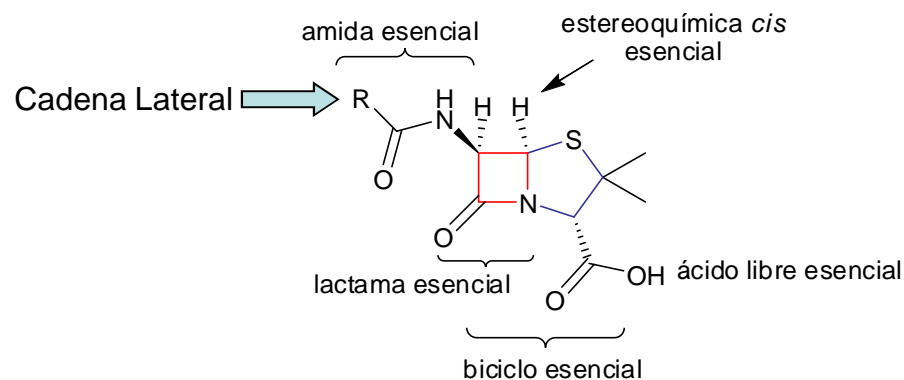


Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Las bencilpenicilinas tienen una serie de propiedades:

- 1) son activas frente a bacterias Gram-(+) (por ejemplo, estafilococo, meningitis, gonorrea) y pocas Gram-(-).
- 2) no son tóxicas.
- 3) no son activas frente a un amplio espectro de bacterias.
- 4) son ineficaces cuando se toman oralmente. Penicilina G solo se puede administrar mediante inyección. Son sensibles al ácido al medio ácido.
- 5) son sensibles a las β -lactamasas producidas por las bacterias resistentes a las penicilinas.
- 6) pueden producir en ciertos pacientes reacciones alérgicas.

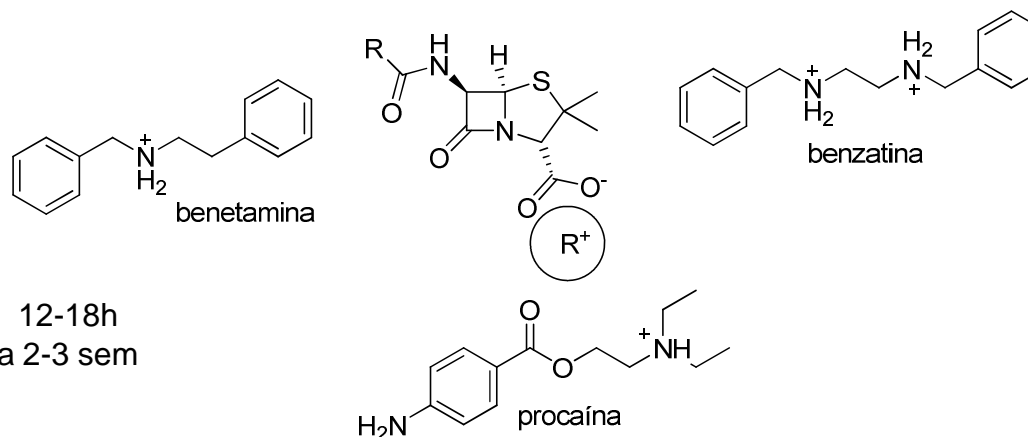
Estudios SAR



Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Modulación farmacológica: aumento de la absorción

la formación de sales que, administradas por vía parenteral, permitieran la acumulación del antibiótico en los tejidos grasos y su liberación sostenida. De este modo, es posible una menor dosificación con pautas más espaciadas, ya que la vida media plasmática del antibiótico aumenta considerablemente.

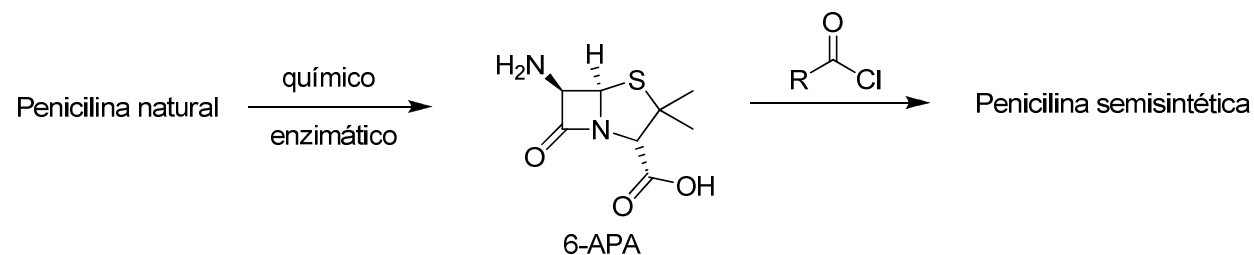


- Penicilina G procaína 12-18h
- Penicilina G benzatina 2-3 sem

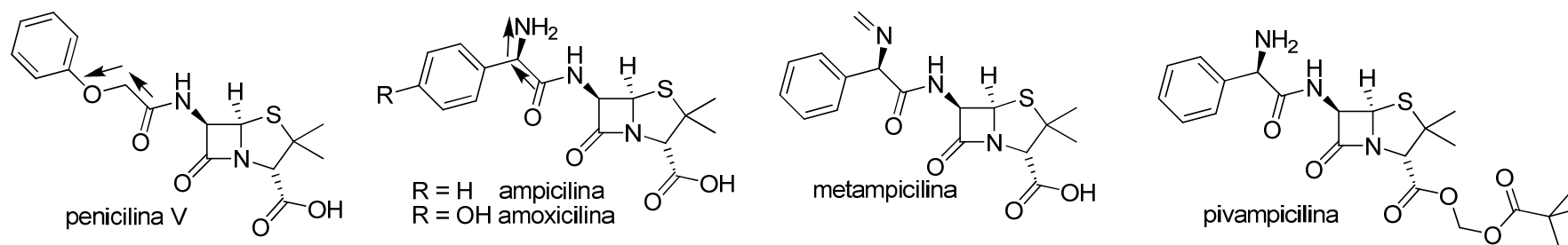
Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Modulación farmacológica: resistencia a la hidrólisis en medio ácido

Las penicilinas semisintéticas difieren de la penicilina natural, o de las procedentes de fermentación, en la naturaleza de la cadena lateral.



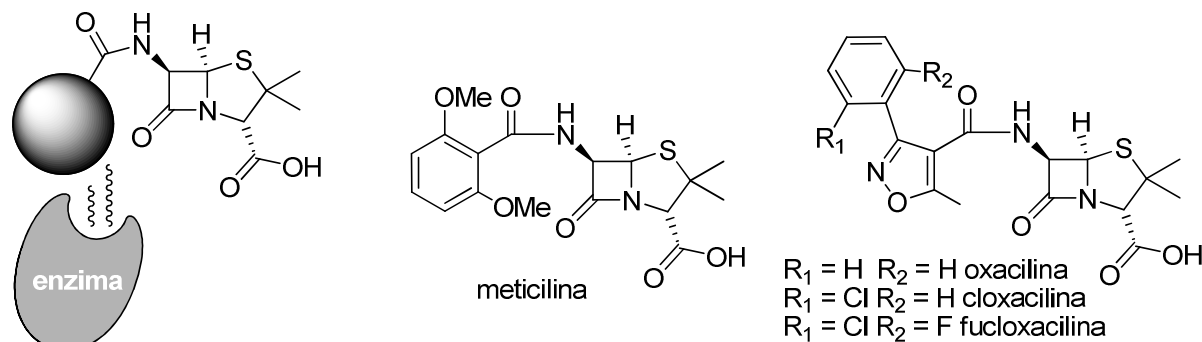
El diseño racional de penicilinas resistentes a los ácidos se ha basado en la incorporación de sustituyentes atrayentes de electrones por efecto inductivo en posición α del grupo carbonilo de la cadena lateral de manera que queda así reducido el carácter nucleófilo de dicho grupo.



Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Modulación farmacológica: resistencia a la β -lactamasas

La estrategia empleada en el diseño de penicilinas resistentes a las lactamasas pasó por introducir grupos voluminosos en la cadena lateral que impidieran la aproximación de la enzima. Las isoxazolilpenicilinas representan uno de los grupos de antibióticos β -lactámicos más eficaces en este sentido ya que, además del volumen del sustituyente de la cadena lateral, el carácter atrayente de electrones del anillo de **isoxazol** confiere a estos análogos suficiente estabilidad frente a los ácidos como para permitir su administración por vía oral.

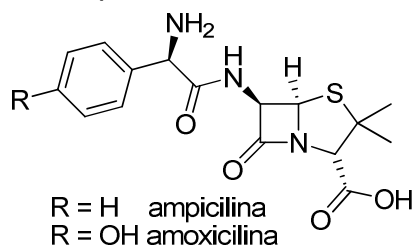


Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Modulación farmacológica: amplio espectro

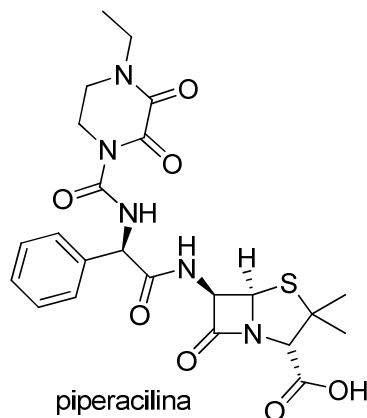
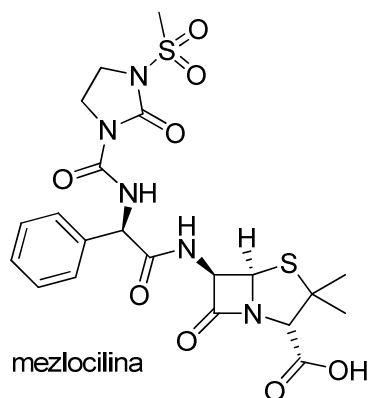
Uno de los problemas que plantea el uso de penicilinas es una escasa actividad frente a las bacterias Gram(-). Son varias las razones de esta baja actividad.

a) Aminopenicilinas: La amoxicilina, la ampicilina y sus derivados constituyen los ejemplos más representativos.



1. Amplio espectro
2. Poco sensibles a ácidos
3. Sensibles a β -lactamasas

b) Ureidopenicilinas: Pertenecen a este grupo la mezlocilina y la piperacilina.



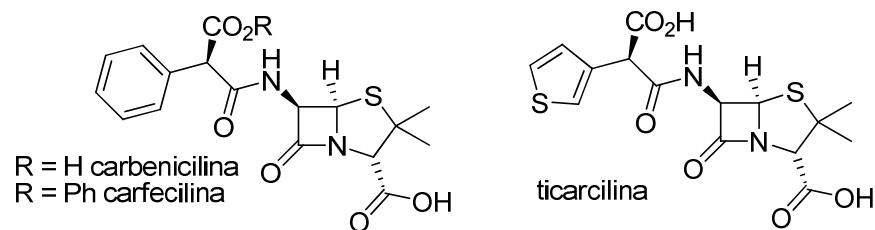
1. Amplio espectro
2. sensibles a ácidos
3. Sensibles a β -lactamasas

Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Modulación farmacológica: amplio espectro

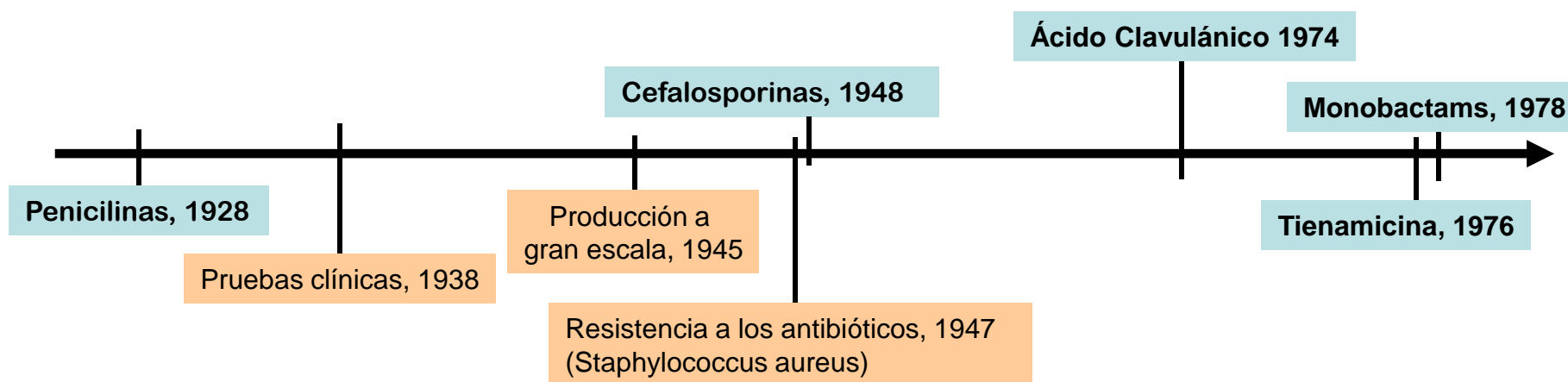
c) Carboxipenicilinas: La carbenicilina, la calfecilina y la ticarcilina pertenecen a este grupo. Son penicilinas selectivas frente a bacterias Gram(-), por lo que complementan el espectro de acción de las penicilinas procedentes de fermentación.

1. Amplio espectro
2. Sensibles a ácidos
3. Sensibles a β -lactamasas



Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Línea temporal de los antibióticos betalactámicos



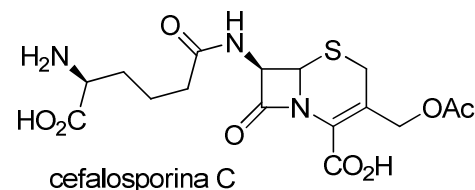
Los **antibióticos betalactámicos** son una amplia clase de antibióticos que tienen un anillo de betalactama, básicamente cualquier agente antibiótico que contenga un anillo β -lactámico en su estructura molecular. Incluyendo derivados de:

1. penicilinas,
2. cefalosporinas,
3. monobactams,
4. tienamicinas,
5. inhibidores de la β -lactamasa

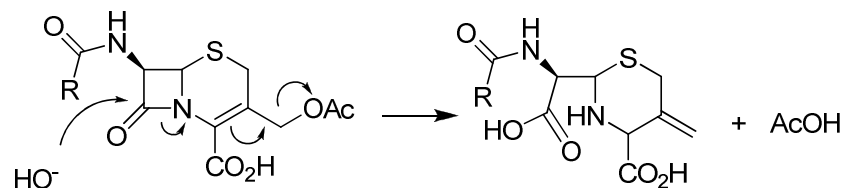
Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Cefalosporinas

constituyen el segundo mayor grupo de antibióticos β -lactámicos. Estructuralmente, difieren de las penicilinas en la naturaleza del sistema bicíclico fusionado con la β -lactama, que en las cefalosporinas es un derivado de la dihidrotiazina. La primera que se aisló fue la cefalosporina C.



Las cefalosporinas inhiben la biosíntesis de la pared celular bacteriana mediante un mecanismo idéntico al de las penicilinas.



Inconvenientes

- Presenta una absorción oral escasa (naturaleza altamente polar)
- Cefalosporinas C es 1.000 veces menos potente que penicilina G.

Ventajas

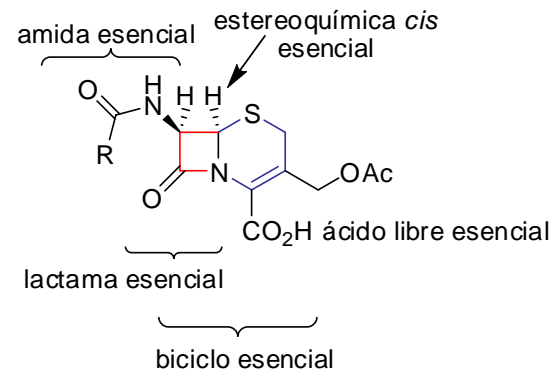
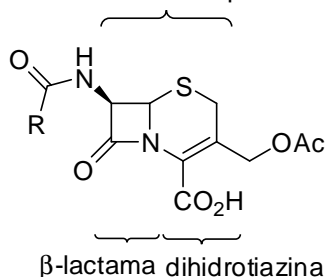
- Un espectro antibacteriano más amplio,
- una mayor resistencia frente a las β -lactamasas,
- mayor estabilidad en medio ácido
- menor alergenicidad.

Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Cefalosporinas

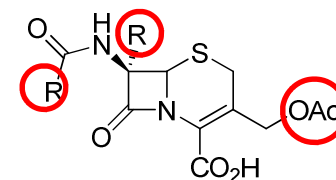
Se sintetizaron análogos de cefalosporinas C y los **estudios de relación estructura-actividad** demostraron:

ácido 7-aminocefalosporínico (7-ACA)



Estas conclusiones son similares a las obtenidas para las penicilinas y limitan los lugares donde se pueden introducir modificaciones en la estructura química. Estas modificaciones moleculares llevadas a cabo sobre la cefalosporina C se han centrado a tres niveles:

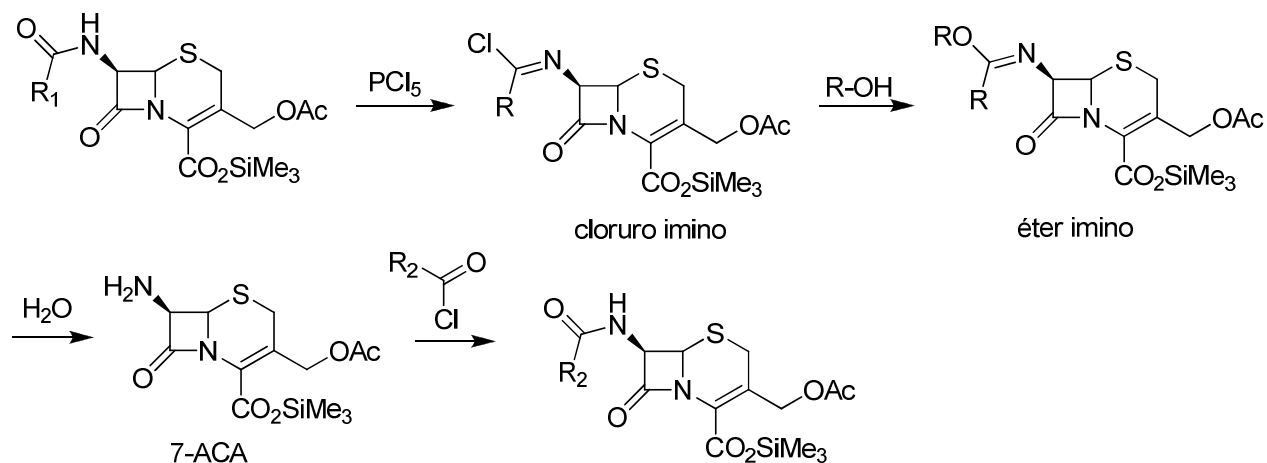
- modificaciones de la cadena lateral de 7-acilamino;
- modificación simultánea de la cadena lateral de 3-acetoximetilo y de 7-acilamino
- introducción de sustituyentes sobre la posición 7 α .



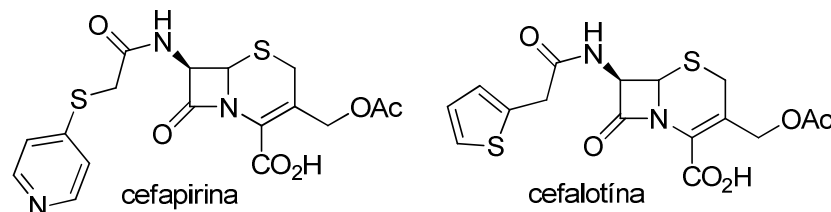
Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Cefalosporinas

A diferencia de las penicilinas no es posible obtener análogos de cefalosporinas mediante fermentación. Tampoco se conoce ningún sistema enzimático que degrade selectivamente la cadena lateral de las cefalosporinas lo que reduce la síntesis a la hidrólisis química de la cefalosporinas C para dar a lugar al producto de partida 7-ACA.



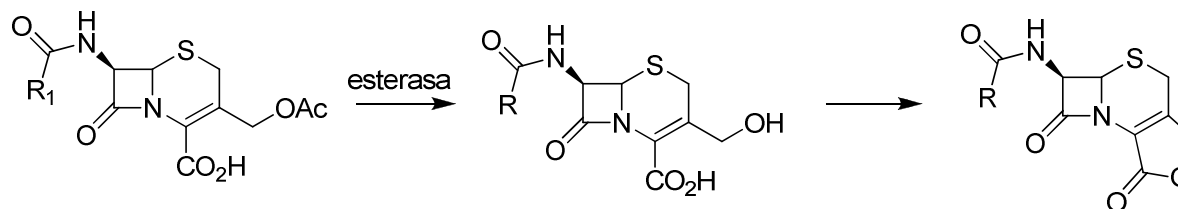
Al igual que ocurre en las penicilinas la introducción de grupo atrayentes de electrones cercanos a la función amida en C7, mejora la resistencia frente a la hidrolización.



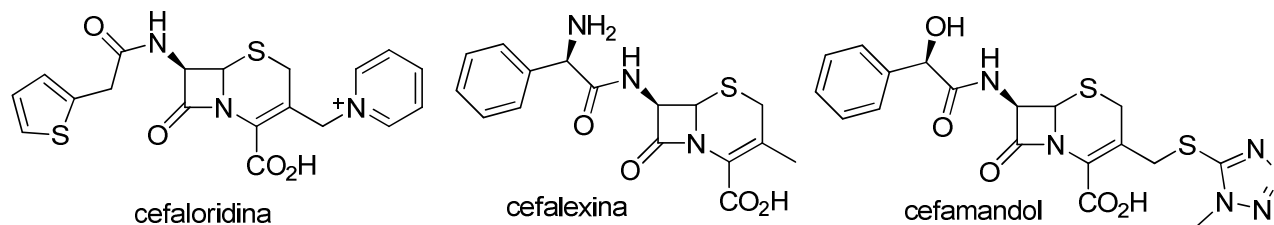
Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Cefalosporinas

Las cefalosporinas presentan una ruta metabólica que involucra la hidrólisis de la función C3-acetoxilo mediante esterasas. El hidroxilo resultante puede dar a lugar a procesos de lactonización intramolecular y a una inactivación del fármaco.



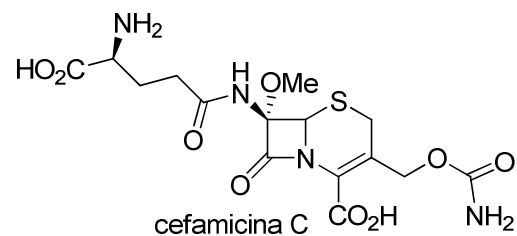
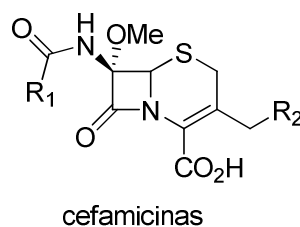
Las modificaciones sobre la posición 3 se han orientado hacia la obtención de análogos metabolitamente más estables. Este grupo de análogos comprende la mayor parte de las cefalosporinas con interés terapéutico.



Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Cefalosporinas

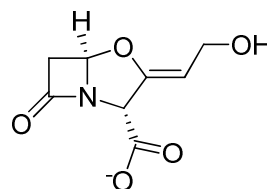
La introducción de sustituyentes en la posición 7a da lugar a un conjunto de fármacos denominado **cefamicinas**. El primer compuesto aislado de esta familia fue la cefamicina C, procedente de cultivos de ciertas especies de *Streptomyces*. Aunque su absorción oral es escasa, el interés terapéutico de las cefamicinas radica en su mayor resistencia frente a las β -lactamasas como consecuencia de la presencia del metoxilo en posición 7 α .



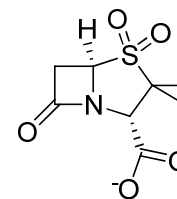
Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Inhibidores de la β -lactamasa

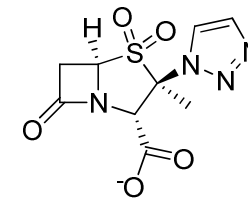
Comprenden un grupo de derivados β -lactámicos, tanto de origen natural como sintético con escasa actividad antibiótica. Sin embargo, dada su capacidad para inhibir las β -lactamasas, se administran en asociación con penicilinas sensibles a aquéllas lo que permite aumentar el espectro de acción.



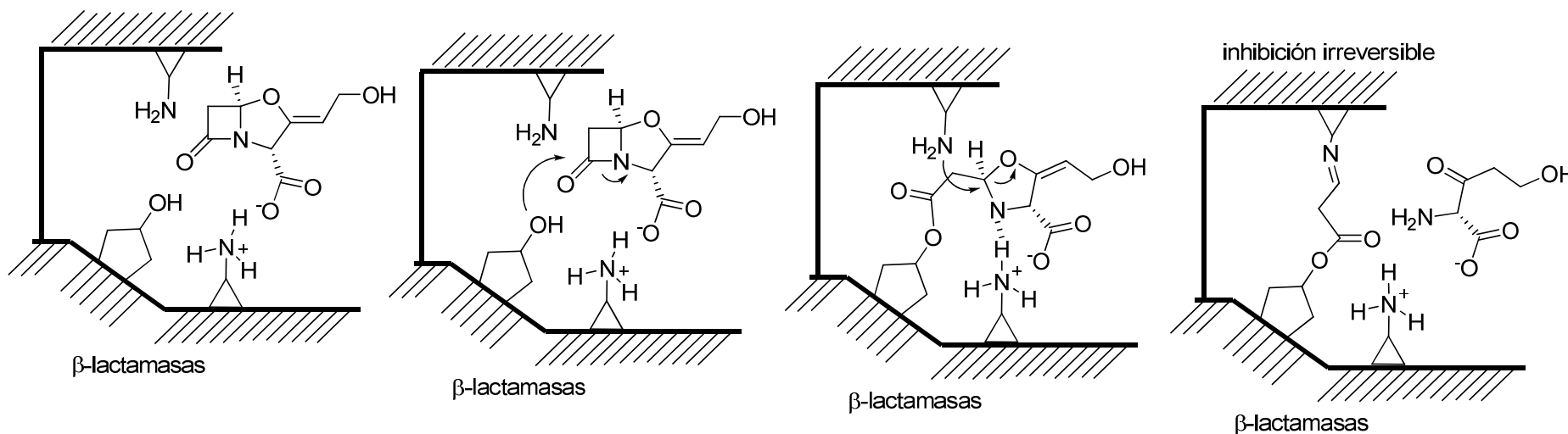
ácido clavulánico



sulbactam



tazobactam



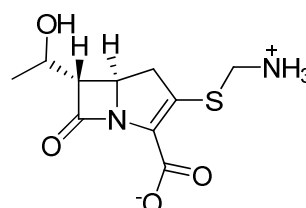
Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Tienamicinas

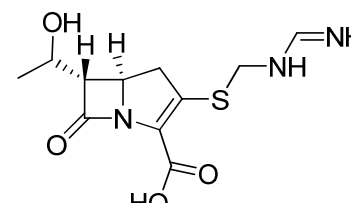
(penemos)

La tienamicina es un producto natural aislado de cultivos de *Streptomyces cattleya* en 1976. Presenta un amplio espectro de acción y es resistente frente a las β -lactamasas, lo que se atribuye al impedimento estéreo de la cadena lateral en posición 6 α .

Muy resistente a las beta-lactamasas



tienamicina



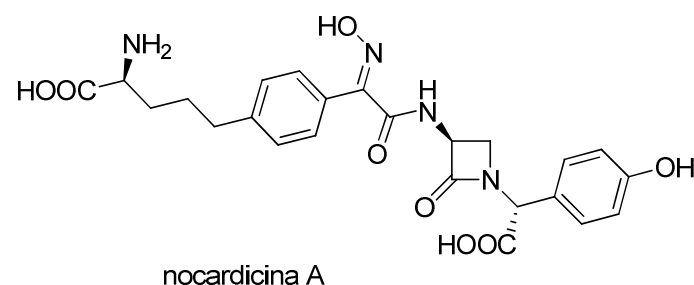
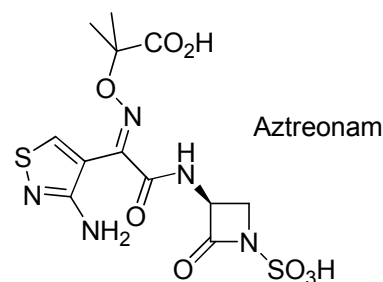
imipenem

Uno de los problemas asociados a este antibiótico es el de su baja absorción oral, así como su escasa estabilidad química y metabólica.

Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Monobactamas

También conocidas como **nocardinas** constituyen un grupo de productos naturales con una acción moderada frente a un grupo reducido de bacterias Gram(-). Descubiertas en el año 1978, solo presentan un ciclo de β -lactama. Dada su singularidad estructural y su espectro de acción, claramente distinto del de los restantes antibióticos β -lactámicos,



Ventajas

- 1) es un bactericida resistente a las beta-lactamasas generadas por bacterias Gram(-)
- 2) tiene un amplio espectro de acción

Inhibidores Enzimáticos de la Pared Celular

Otros inhibidores enzimáticos no β -lactámicos

Cicloserina: La D-(+)-cicloserina es un producto natural aislado de *Streptomyces gariphalus*, cuyo mecanismo de acción se basa en la capacidad de actuar como antimetabolito de la D-alanina en la biosíntesis de la pared celular bacteriana.

