

ANTIMICROBIANOS INIBIDORES DA SÍNTESE PROTEICA BACTERIANA

ANTIMICROBIALS INHIBITORS OF BACTERIAL PROTEIN SYNTHESIS

¹OVÇAR, E.C.;¹PETRIS, L.L.; ¹ARAGÃO, M.J.R.;²MOMESSO, L. S.

¹Discente do Curso de Farmácia – Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

²Docente do Curso de Farmácia – Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

RESUMO

O objetivo da terapia farmacológica antimicrobiana é a toxicidade seletiva, isto é, a inibição de vias ou alvos que são essenciais para sobrevivência e replicação de patógenos sem causar danos ao hospedeiro. A síntese de proteínas ocorre de forma semelhante nos seres humanos e nas bactérias, acaba diferenciando-se em ambos na medida em que são utilizados, para essa síntese, ribossomos de tamanhos distintos e diferentes RNA's ribossômicos e proteínas. As células eucarióticas possuem ribossomos 80S; as células procarióticas têm ribossomos 70S, sendo estes constituídos pelas unidades 50S e 30S. Sendo essa diferença na constituição dos ribossomos o motivo pelo qual os antimicrobianos conseguem executar sua função sem causar grandes danos ao hospedeiro.

Palavras-chave: Antibacterianos. Antibióticos, Antimicrobianos. Bactéria. Síntese Proteica Bacteriana.

ABSTRACT

The aim of antimicrobial drug therapy is selective toxicity, inhibition of pathways or targets that are essential for survival and replication of pathogens without causing damage to the host. The synthesis of proteins occurs in a similar way in humans and bacteria, ends up differing in both in that for this synthesis, ribosomes of different sizes and different ribosomal RNA's and proteins are used for this synthesis. Eukaryotic cells have 80S ribosomes; prokaryotic cells have 70S ribosomes, these consisting of the 50S and 30S units. Since this difference in the constitution of ribosomes is the reason why antimicrobials can perform their function without causing great damages to the host.

Keywords: Antibacterial. Antibiotic. Antimicrobial. Bacterium. Bacterial Protein Synthesis.

INTRODUÇÃO

As bactérias são organismos unicelulares, identificados pela primeira vez por Van Leeuwenhoek por volta dos anos 1670, após a invenção do microscópio. Porém, somente no século XIX a possibilidade destes micro-organismos serem causadores de processos infecciosos começou a ser aventada. O grande marco no tratamento das infecções bacterianas ocorreu com a descoberta da penicilina, por Alexander Fleming, em 1928. A atividade da penicilina era superior à das sulfas e a demonstração que fungos produziam substâncias capazes de controlar a proliferação bacteriana motivou uma nova frente de pesquisas na busca de antibióticos: a prospecção em culturas de microrganismos, especialmente fungos e actinobactérias. (GUIMARÃES et al., 2010)

O termo antibiótico se refere estritamente a substâncias que são de origem biológica, enquanto que o termo agente quimioterapêutico se refere a um agente químico sintético. A distinção entre esses termos tem sido obscurecida porque muitos

dos nossos mais novos “antibióticos” são na verdade produtos biológicos quimicamente modificados ou mesmo produtos biológicos sintetizados quimicamente. Os termos genéricos para referir a antibióticos ou a agentes quimioterapêuticos são agentes antimicrobianos. Entretanto, o termo antibiótico é frequentemente usado para referir a todos os tipos de agentes antimicrobianos. (MAYER, 2015)

Existem várias classes de fármacos antimicrobianos que possuem mecanismos de ação distintos entre si, esses fármacos segundo o mecanismo de ação, os antibióticos podem ser classificados em: 1- antibióticos de ação superficial que interferem no transporte ativo através da membrana: gramicidina, polimixina; 2- antibióticos que inibem a biossíntese de membrana: bacitracina, penicilina; 3- antibióticos que bloqueiam a biossíntese protéica: cloranfenicol; 4- antibióticos que impedem a ação de cofatores enzimáticos: tetraciclina. (HARAGUCHI, 2015)

Com base nessas informações, os objetivos do presente estudo consistem em descrever sobre as características dos principais fármacos antimicrobianos inibidores da síntese proteica bacteriana.

METODOLOGIA

Consiste em um estudo retrospectivo e descritivo a respeito dos fármacos antimicrobianos inibidores da síntese proteica bacteriana. Para tanto, foram realizadas buscas nas bases de dados científicas nacionais e internacionais, Google acadêmico, SciELO e LILACS, bem como no acervo bibliográfico da biblioteca das FIO, utilizando-se para a pesquisa os unitermos antibiótico, antimicrobiano, antibacteriano, bactericida e bacteriostático.

Como critérios de inclusão, foram selecionados apenas as publicações referentes aos antimicrobianos com mecanismo de ação inibidor da síntese proteica bacteriana. Foram excluídas as demais publicações que descreviam os demais mecanismos de ação antibacteriana dos medicamentos.

DESENVOLVIMENTO

Todos os agentes antimicrobianos clinicamente eficientes exibem toxicidade seletiva dirigida à bactéria e não ao hospedeiro. É essa característica que distingue antibióticos de desinfetantes. A base da seletividade varia dependendo do antibiótico em particular. Quando a seletividade é elevada os antibióticos são normalmente não

tóxicos. Entretanto, mesmo antibióticos altamente seletivos podem ter efeitos colaterais. (MAYER, 2015)

As drogas antimicrobianas podem ser classificadas como bactericidas e bacteriostáticas, sendo que as bactericidas atuam eliminando os microrganismos diretamente enquanto as bacteriostáticas inibem o crescimento e a multiplicação bacteriana, possibilitando que as defesas imunológicas do hospedeiro eliminem o patógeno. Classificam-se também essas drogas de acordo com seu principal mecanismo de ação, sendo esses, inibição da síntese da parede celular; inibição da síntese de proteínas; desestabilização da membrana da célula bacteriana; interferência na síntese de ácido nucléico e inibição da síntese de folato. (NOGUEIRA et al., 2016)

O objetivo da terapia farmacológica antimicrobiana é a toxicidade seletiva, isto é, a inibição de vias ou alvos que são críticos para sobrevivência e replicação de patógenos em concentrações do fármaco abaixo das necessárias para afetar as vias do hospedeiro. A seletividade pode ser obtida ao atacar: (1) alvos exclusivos do patógeno, não presentes no hospedeiro; (2) alvos presentes no patógeno semelhantes, mas não idênticos, aos do hospedeiro; e (3) alvos no patógeno compartilhados pelo hospedeiro, mas que variam quanto à sua importância entre o patógeno e o hospedeiro, conferindo, assim, seletividade. (GOLAN et al., 2014)

Alvos para ação dos antimicrobianos

Os principais alvos para ação dos medicamentos antimicrobianos são as proteínas microbianas atingidas pelos antibióticos são componentes essenciais das reações bioquímicas do microrganismo e a interferência com esses processos fisiológicos resultam na sua destruição. Os processos bioquímicos geralmente inibidos, no que diz respeito às bactérias, incluem a síntese das paredes celulares das bactérias, as sínteses da membrana celular e das subunidades ribossômicas 30S e 50S, o metabolismo dos ácidos nucléicos. (BRUNTON et al., 2012)

Como a síntese de proteínas é comum a todas as células, sejam procarióticas ou eucarióticas, esse processo pareceria um alvo improvável para a toxicidade seletiva. Porém existe uma diferença notável entre procariotos e eucariotos, que é a estrutura de seus ribossomos. As células eucarióticas possuem ribossomos 80S; as células procarióticas têm ribossomos 70S, sendo estes constituídos pelas subunidades 50S e 30S. A abreviatura S significa unidade Svedberg, que descreve a

taxa de sedimentação relativa em uma centrífuga de alta velocidade. Sendo essa diferença na estrutura ribossômica a razão da toxicidade seletiva dos antimicrobianos que afetam a síntese de proteínas. (TORTORA, FUNKE, CASE, 2012)

O dogma central da biologia molecular começa com a estrutura do DNA, macromoléculas que transportam a informação genética. Para que esta seja completamente transmitida de uma célula para duas células filhas, o DNA parental precisa ser copiado em sua totalidade (replicação), e as duas cópias resultantes devem ser segregadas, uma para cada célula filha. Para expressar os genes que se encontram no DNA, essas porções específicas são copiadas (transcrição) em RNA. A seguir, ocorre leitura de algum RNA (mRNA) (translação) pela maquinaria de síntese proteica para a produção de proteínas. Outros RNA, como RNA transferidor (tRNA) e RNA ribossomal (rRNA), desempenham funções complexas, essenciais a síntese de proteínas. (GOLAN et al., 2014)

Síntese de proteínas bacterianas

O ribossomo de uma bactéria representativa, *Escherichia coli*, tem coeficiente de sedimentação de 70S e é constituído de uma subunidade 30S e uma 50S. A subunidade 30S contém um pedaço da molécula de rRNA com 16S e 21 proteínas diferentes, enquanto a subunidade 50S contém dois pedaços de rRNA, rRNA com 23S e rRNA com 5S e 34 proteínas diferentes. É o rRNA, em vez dos componentes proteicos do ribossomo, o elemento responsável por atividades chave do ribossomo: decodificação do mRNA, ligação dos aminoácidos uns aos outros e translocação do processo de translação. No ribossomo 70S há dois sítios que se ligam aos tRNA durante a translação: o sítio P ou peptidil, que contém a cadeia peptídica em crescimento, e o sítio A ou aminoacil (também conhecido como sítio aceptor), que se liga as moléculas de tRNA que chegam, transportando os diversos aminoácidos. Existe também um sítio E ou de saída (exit), que se liga aos tRNA utilizados durante a translação antes de serem ejetados do ribossomo. (GOLAN et al., 2014)

A translação, como a transcrição, pode ser dividida em três etapas. Durante a iniciação os componentes do sistema de translação são montados. Primeiro, o mRNA une-se a subunidade 30S do ribossomo bacteriano e uma molécula específica de tRNA ligada a *metionina formilada*, o primeiro aminoácido codificado por todo mRNA bacteriano. A molécula de tRNA-metionina formilada (fMet-tRNA) liga se ao seu códon

de iniciação (AUG) no mRNA. A seguir a subunidade 50S une-se a subunidade 30S para formar o ribossomo 70S completo. (GOLAN et al., 2014)

Convém ressaltar três aspectos gerais relativos à translocação bacteriana: em primeiro lugar, as duas subunidades ribossômicas demonstram funções isoladas: a subunidade 30S é responsável pela decodificação exata da mensagem do mRNA, enquanto a subunidade 50S catalisa a formação das ligações peptídicas. Entretanto, a translocação parece envolver ambas. Em segundo lugar, o mecanismo catalítico reside no componente RNA do ribossomo, e não nas proteínas ribossômicas. Em outras palavras, é o rRNA que executa o trabalho. Em terceiro lugar, os inibidores da síntese proteica bloqueiam o processo de translação em diferentes etapas. (GOLAN et al., 2014)

Inibidores da síntese proteica cujo alvo é a subunidade ribossômica 30S

Aminoglicosídeos

São utilizados principalmente no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas. Ligam-se ao rRNA 16S da subunidade 30S e produzem efeitos sobre a síntese proteica que dependem da concentração do fármaco. Em baixas concentrações induzem ribossomos a lerem incorretamente o mRNA durante o alongamento, levando a síntese de proteínas que contêm aminoácidos incorretos. A partir desse efeito, é lógico inferir que os aminoglicosídeos interferem na função de decodificação da subunidade 30S do mRNA. Estruturas cristalinas de complexos 30S-aminoglicosídeos ajudam enormemente a elucidar o processo de decodificação. O modo como influenciam esse processo é mais bem compreendido em se tratando de paromomicina, cuja ligação a subunidade 30S provoca modificação conformacional na subunidade 16S do rRNA que simula a alteração provocada pela ligação do anticódon correto do tRNA ao códon do mRNA. Acredita-se que essa mudança de conformação faça com que a subunidade 30S sinalize a subunidade 50S a formar uma ligação peptídica, mesmo com tRNA incorreto no sítio A. Em concentrações mais altas, aminoglicosídeos inibem a síntese proteica por completo. Ainda não existe a compreensão de como isso acontece, embora haja evidências *in vitro* de que pelo menos alguns inibam a translocação e na verdade, estimulem o movimento do tRNA no sentido oposto. Em bactérias tratadas, os ribossomos ficam retidos nos códons de iniciação AUG do mRNA. Por fim, o acúmulo desses complexos de iniciação anormais

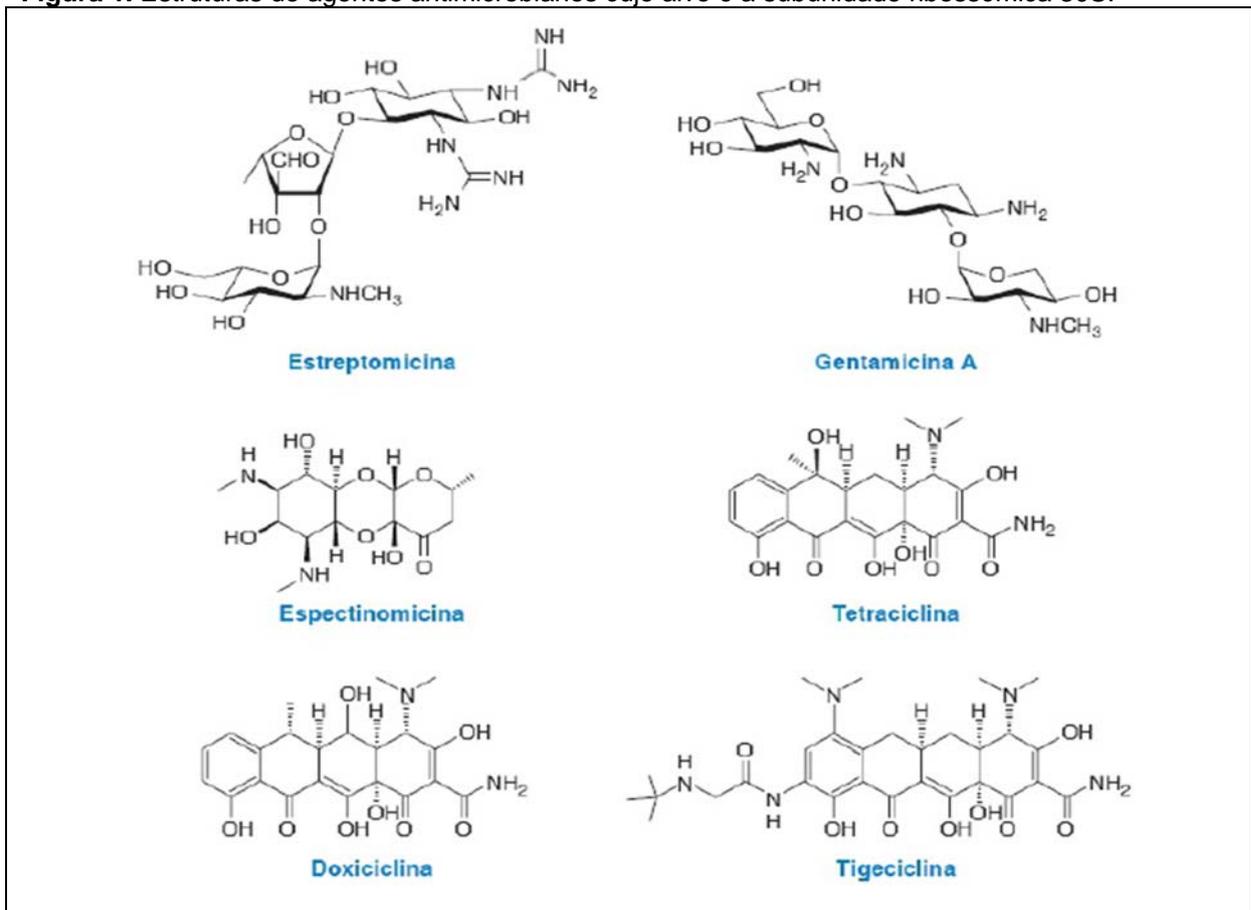
interrompe a translação, a despeito dos ribossomos que não estão ligados ao fármaco. (GOLAN et al., 2014)

Tetraciclinas

São antibióticos bacteriostáticos de amplo espectro que inibem a síntese proteica. Penetram nos microrganismos em parte por difusão passiva, em parte, por um processo de transporte ativo dependente de energia. Os organismos suscetíveis concentram o medicamento no nível intracelular. (KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014)

As tetraciclinas vêm sendo utilizadas clinicamente há muitos anos. Nos EUA dispõe-se de sete: Clortetraciclina, Oxitetraciclina, Tetraciclina, Demeclociclina, Metaciclina, Doxiciclina e Minociclina. Ligam-se de modo reversível ao rRNA 16S da subunidade 30S e inibem a síntese proteica por bloqueio de ligação do aminoacil tRNA no sítio A do complexo mRNA-ribossomo. Essa ação impede a adição de outros aminoácidos ao peptídeo nascente. Entretanto, a inibição da síntese proteica não explica totalmente a alta seletividade de tetraciclinas para bactérias, visto que esses fármacos também podem interromper a síntese proteica eucariótica *in vitro* em concentrações muito mais elevadas. Penetram nas bactérias gram-negativas, como *Bacillus anthracis*, ocorre de modo semelhante, por sistema de transporte dependente de energia. Em contrapartida células dos mamíferos carecem desse sistema ativo encontrado nas bactérias suscetíveis. Uma importante característica farmacológica das tetraciclinas consiste em sua interação com alimentos ricos em cálcio, com laticínios, e com medicamentos que contêm cátions divalentes e trivalentes, como antiácidos. (GOLAN et al., 2014)

Figura 1. Estruturas de agentes antimicrobianos cujo alvo é a subunidade ribossômica 30S.



Inibidores da síntese proteica cujo alvo é a subunidade ribossômica 50S

Macrolídeos

São assim denominados por seus grandes anéis de lactona, aos quais estão fixados um ou mais desoxiaçúcares, um exemplo desse tipo de antimicrobiano é a Eritromicina. São antibióticos bacteriostáticos seu mecanismo de ação se faz pela inibição da síntese proteica bacteriana pela ligação ao receptor 23S do rRNA, que faz parte da subunidade 50S do ribossomo bacteriano. (AMORIM et al., 2009)

O uso de macrolídeos é complicado pelo problema de resistência, habitualmente codificada por plasmídeos. Um mecanismo empregado pelas cepas resistentes consiste na produção de esterases que hidrolisam os macrolídeos. A modificação do sítio de ligação ribossômica por cromossomo representa outro mecanismo de resistência. Algumas bactérias reduzem a permeabilidade de sua membrana aos macrolídeos ou aumentam o efluxo ativo do fármaco. A produção de metilase responde a maior parte da resistência a macrolídeos observadas em microrganismos gram-positivos. A metilase modifica o alvo ribossômico do mesmo,

resultando em diminuição da ligação do fármaco. A produção constitutiva dessa enzima também confere resistência a compostos estruturalmente não relacionados, porém semelhantes quanto a seu mecanismo, como Clindamicina e Estreptogramina B. (GOLAN et al., 2014)

Cloranfenicol

É um potente inibidor da síntese de proteínas microbianas, e em um menor grau pode também inibir a síntese proteica das células eucarióticas, penetra rapidamente nas células bacterianas, provavelmente por um processo de difusão facilitada. É um antimicrobiano de espectro relativamente amplo, sendo predominantemente bacteriostático atua em microrganismos gram positivos, gram negativos, riquetsias, clamídias e micoplasmas. Por apresentar baixo peso molecular é absorvido rápida e completamente pelo trato gastrointestinal, de 30 a 50% dele encontra-se ligadas à proteínas no plasma sanguíneo e sofre biotransformação hepática, onde é conjugado com o ácido glicurônico, sendo em seguida excretado na forma inativa pelos rins. (DEL FIOLE, AVALLONE, 2005)

Liga-se ao rRNA 23S e inibe a formação de ligações peptídicas, aparentemente ao ocupar um sítio que interfere no posicionamento correto do componente aminoacil do tRNA no sítio A. Microrganismos desenvolveram resistência a cloranfenicol mediante dois mecanismos principais. Surgiu resistência de baixo nível em grandes populações sensíveis a cloranfenicol por meio da seleção de mutantes com permeabilidade diminuída ao fármaco. O tipo mais clinicamente significativo de resistência desenvolveu-se em decorrência da disseminação de acetiltransferases específicas codificadas por plasmídeos, as quais inativam o fármaco. O mecanismo fundamental subjacente é toxicidade do cloranfenicol parece envolver a inibição da síntese proteica mitocondrial. Uma manifestação dessa toxicidade é a síndrome do bebê cinzento, que pode ocorrer quando se administra cloranfenicol em altas doses a recém-nascidos. Como estes carecem de mecanismo efetivo de conjugação com ácido glicurônico para degradação e detoxificação de cloranfenicol, o fármaco pode se acumular até alcançar níveis tóxicos. (GOLAN et al., 2014)

Efeitos adversos causados pelo cloranfenicol com outros fármacos têm interesse especial. A semelhança dos macrolídeos, cloranfenicol aumenta as meias-vidas de certos fármacos, como fenitoína e varfarina, inibindo as enzimas do citocromo P450 que os metabolizam. Cloranfenicol também antagoniza efeitos

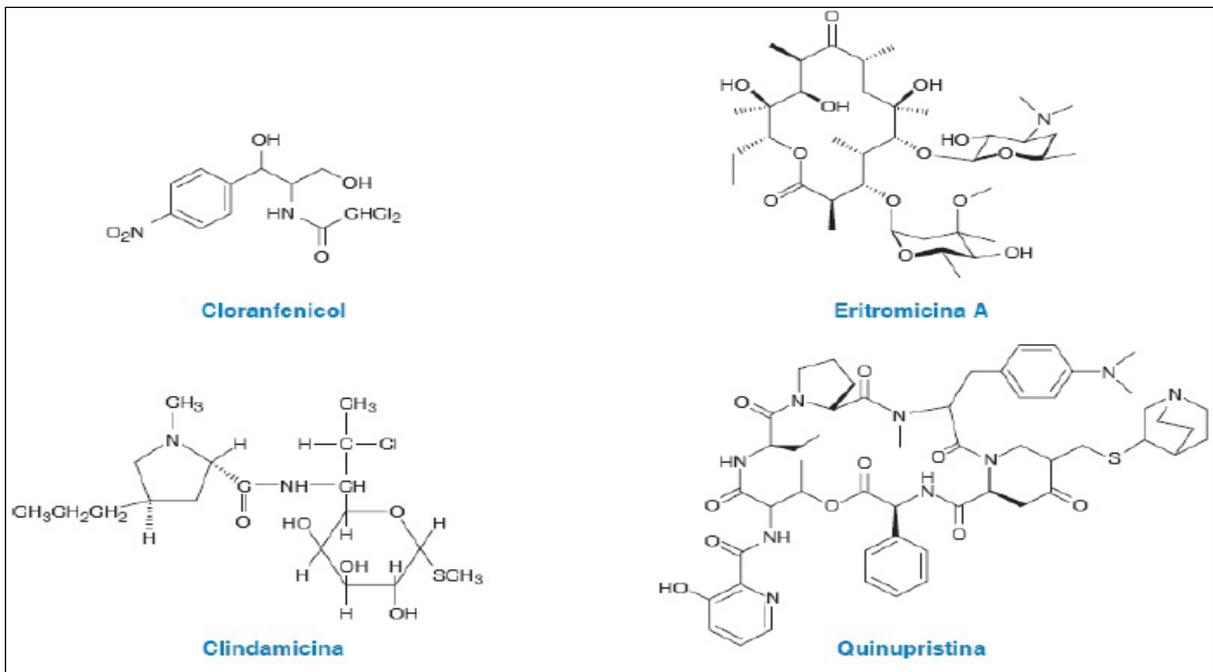
bactericidas de penicilinas e aminoglicosídeos da síntese proteica microbiana. (GOLAN et al., 2014)

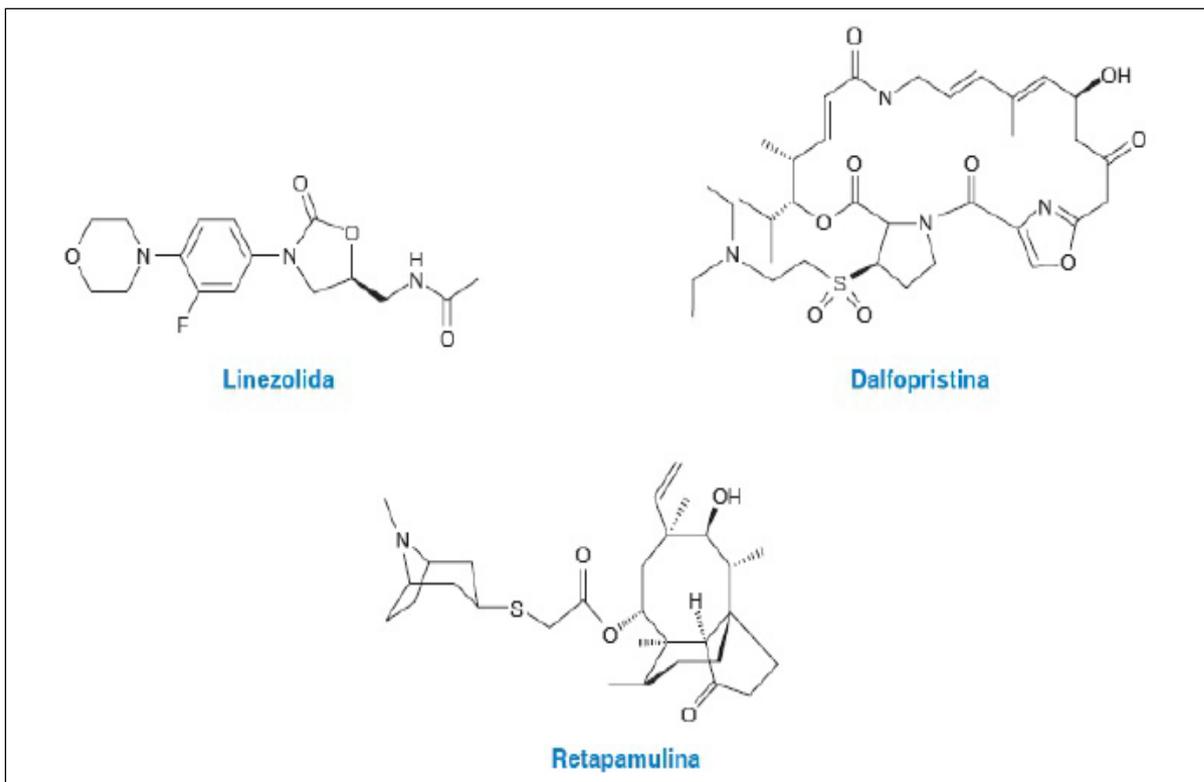
Oxazolidinonas

Esses foram de início denominados como “verdadeiramente a primeira classe de agentes antibacterianos a chegar ao mercado em várias décadas”. Elas inibem a síntese proteica das bactérias por meio de um mecanismo inovador. (RANG; DALE, 2016). Elas atuam inibindo a síntese proteica bacteriana em um estágio inicial, apresentando assim um mecanismo de ação completamente diferente dos demais antimicrobianos, ela atua bloqueando a formação do complexo de iniciação, ou seja, o processo de translação bacteriana. (KAISER et al., 2007)

Seu sítio de ligação único, localizado no RNA ribossomal 23S da subunidade 50S, resulta em ausência de resistência cruzada com outras classes de fármacos. A resistência é causada por mutações do sítio de ligação da linezolidina no RNA ribossomal 23S. (KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014)

Figura 2. Estruturas de agentes antimicrobianos cujo alvo é a subunidade ribossômica 50S.





CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os antimicrobianos inibidores da síntese proteica bacteriana, assim como qualquer outra classe de antimicrobianos apresentam vantagens e desvantagens, sendo assim pode-se citar como uma desvantagem dessa classe de fármacos o fato de ocasionalmente eles poderem causar também, além da inibição dos ribossomos bacterianos, a inibição dos ribossomos mitocondriais, ribossomos citosólicos de mamíferos, sendo que essa inibição dos ribossomos do hospedeiro pode vir a causar o aparecimento de efeitos adversos. Porém, a grande maioria dos fármacos dessa classe limita-se seletivamente a inibição dos ribossomos bacterianos.

Deve-se ressaltar que somente a inibição completa da síntese proteica não é suficiente para matar uma bactéria, elas possuem vários mecanismos de resposta a tratamentos que inibem o seu crescimento, alguns desses mecanismos possibilitam que as bactérias permaneçam em um estado dormente até a finalização do tratamento, sendo assim essa classe de fármacos pode ser considerada, em sua maioria, como bacteriostática, com exceções como os aminoglicosídeos.

Alguns fármacos dessa classe, como os aminoglicosídeos, macrolídeos e lincosamidas, apresentam a vantagem de também possuírem eficácia contra

microrganismos eucarióticos, como os parasitos protozoários, que podem causar infecções oportunistas em indivíduos imunocomprometidos.

REFERÊNCIAS

AMORIM, D. M. R., et al. Resistência induzível à clindamicina entre isolados clínicos de *Staphylococcus aureus*. **O Mundo da Saúde**. v.33, n.4, p.401-405, 2009.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. 2112 p.

DEL FIOL, F. S., AVALLONE, A. M. Uso de Cloranfenicol na Gestação. **Revista Eletr nica de Farmácia**, v.2, n.1, p.31-37, 2005.

GOLAN, D. E., et al. **Princípios de Farmacologia**. A base fisiopatológica da farmacologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GUIMARÃES, D. O., MOMESSO, L. S., PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v.33, n.3, p.667-679, 2010.

HARAGUCHI, T. Antibióticos: classifica o geral. Disponível em <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=69>. Acesso em: 10 out 2017.

KAISER, C. R. et al. Oxazolidinonas: uma nova classe de compostos no combate à tuberculose. **Rev. Bras. Farm.** v.88, n 2, p 83-88, 2007.

KATZUNG, B. G., MASTERS, S. B., TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. 1228 p.

MAYER, G. **Antibióticos: Síntese de proteínas, síntese de ácidos nucléicos e metabolismo**. University of South Carolina School of Medicine. Disponível em URL: http://www.microbiologybook.org/Portuguese/chapter_6_bp.htm. Acesso em: 31 ago 2017.

NOGUEIRA, H. S. et al. Antibacterianos: principais classes, mecanismos de a o e resistência. **Montes Claros**, v.18, n.2, p.96-108, 2016.

RANG, H. P. et al. **Rang & Dale: Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

TORTORA, G. J., FUNKE, B. R., CASE, C. L. **Microbiologia**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. 934 p.