

# Chimica Farmaceutica e Tossicologica 2

- patologie infettive;
- classificazione microorganismi patogeni;
- timeline antibiotici;
- ultrastruttura parete e membrana e biosintesi;
- fosfomicina, antibiotici peptidici.

# Origine della vita



- Habitat simile a quello terrestre di 2MD anni fa.
- Perenne, mite primavera: pigmenti di batteri fotosintetici (*Synechococcus* → fotosintesi aerobia; *Chloroflexus* → fotosintesi anaerobia), non-fotosintetici, termofili e acidofili (Archaea).

Opalescent Pool in  
Yellowstone National Park, Wyoming USA.



**Lynn Margulis-Endosimbiosi** (1967)

L.Margulis- D.Sagan, Microcosmo, Mondadori 1989

"la Vita non colonizzò il mondo attraverso il combattimento, ma per mezzo dell'interconnessione".

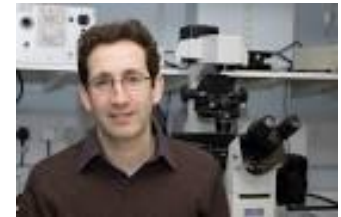


**David Baum**

Department of Botany,  
University of Wisconsin

**Buzz Baum**

MRC-Laboratory for  
Molecular Cell Biology,  
University College London



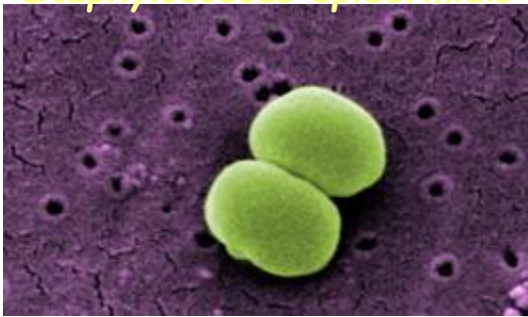
An **inside-out** origin for the eukaryotic cell. BMC Biology 2014, 12:76

# Batteri-Uomo: dalla relazione simbiotica alla patologia infettiva

## Associazioni Simbiotiche

- **Mutualismo:** lactobacilli (epitelio vaginale);
- **Commensalismo:** *Staphylococcus epidermidis* (prod. *Ac.lattico*), presente epidermide uomo;
- **Parassitismo:** organismo che si sviluppa facilmente in un ospite senza contribuire alla sopravvivenza di quest'ultimo (normale flora (microbiota indigeno)-preludio ad una patologia infettiva in immuno-depressi)

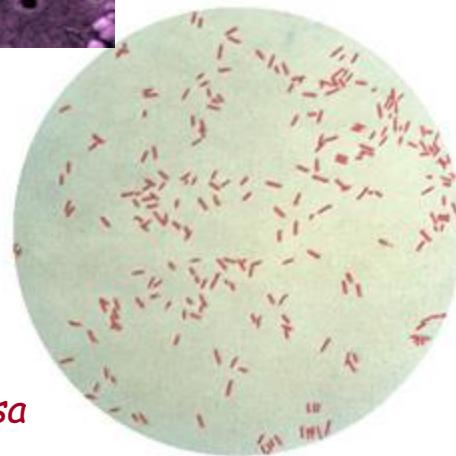
## *Staphylococcus epidermidis*



Lactobacilli in associazione con una cellula epiteliale vaginale

## Patogenesi Batterica

- **Patogeni potenziali;** *Staph. aureus*, *Strept. pneumoniae*, *Haem. influenzae*)
- **Patogeni opportunistici (ospite debilitato):** *Staph. aureus* o *E. coli*, *Pseud. aeruginosa* (organismo ambientale), carie dentali and periodontali.



*Pseudomonas aeruginosa*

## Infezione

- Se un batterio, componente o meno della normale flora, raggiunge e supera la superficie del corpo, sostiene un'infezione che non necessariamente evolve a patologia infettiva →
- "stato" delle difese dell'ospite;
- via di penetrazione e diffusione;
- concentrazione.



*Corynebacterium diphtheriae*

## Determinanti della Virulenza

- Elementi strutturali, biochimici o genetici;
- *Clostridium tetani* e *Corynebacterium diphtheriae* (produzione specifiche tossine);
- *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *Pseudomonas aeruginosa* possiedono una grande varietà di determinanti di virulenza.

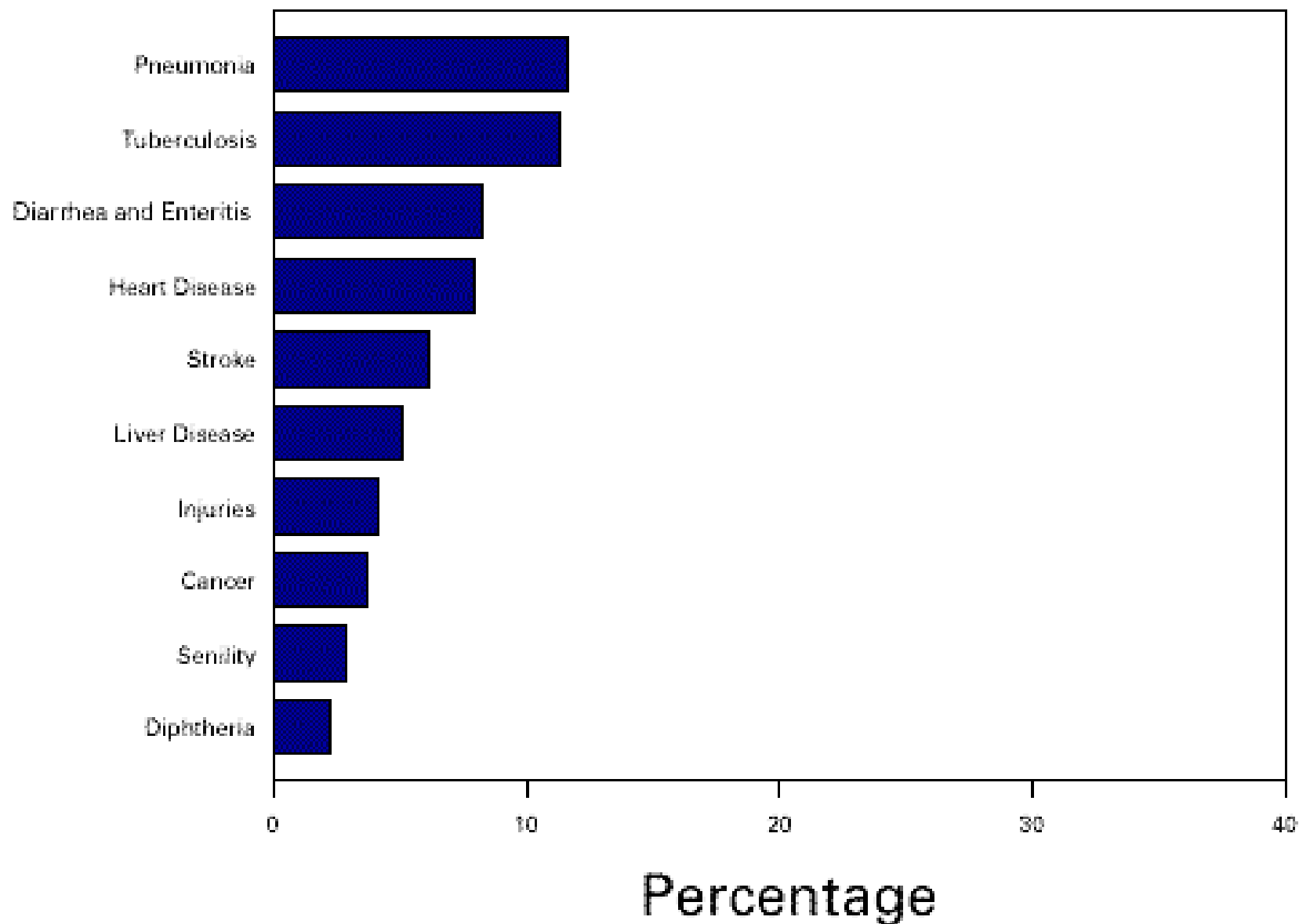
## Meccanismi di difesa dell'ospite:

- Difese innate (naturali o costitutive, non specifiche); barriere anatomiche e strutturali, infiammazione, fagocitosi e flora normale capaci di proteggere da colonizzazione, infezione e patologie;
- Difese inducibili (specifiche):
  - immunità acquisita o adattiva (risposta immunologica):
    - ✓ attiva: risposta immunitaria propria dell'ospite (← antigeni batterici, tossina tetanica, *bordetella pertussis*);
    - ✓ passiva: risposta immunitaria acquisita da fattori prodotti in altro ospite (breve durata)

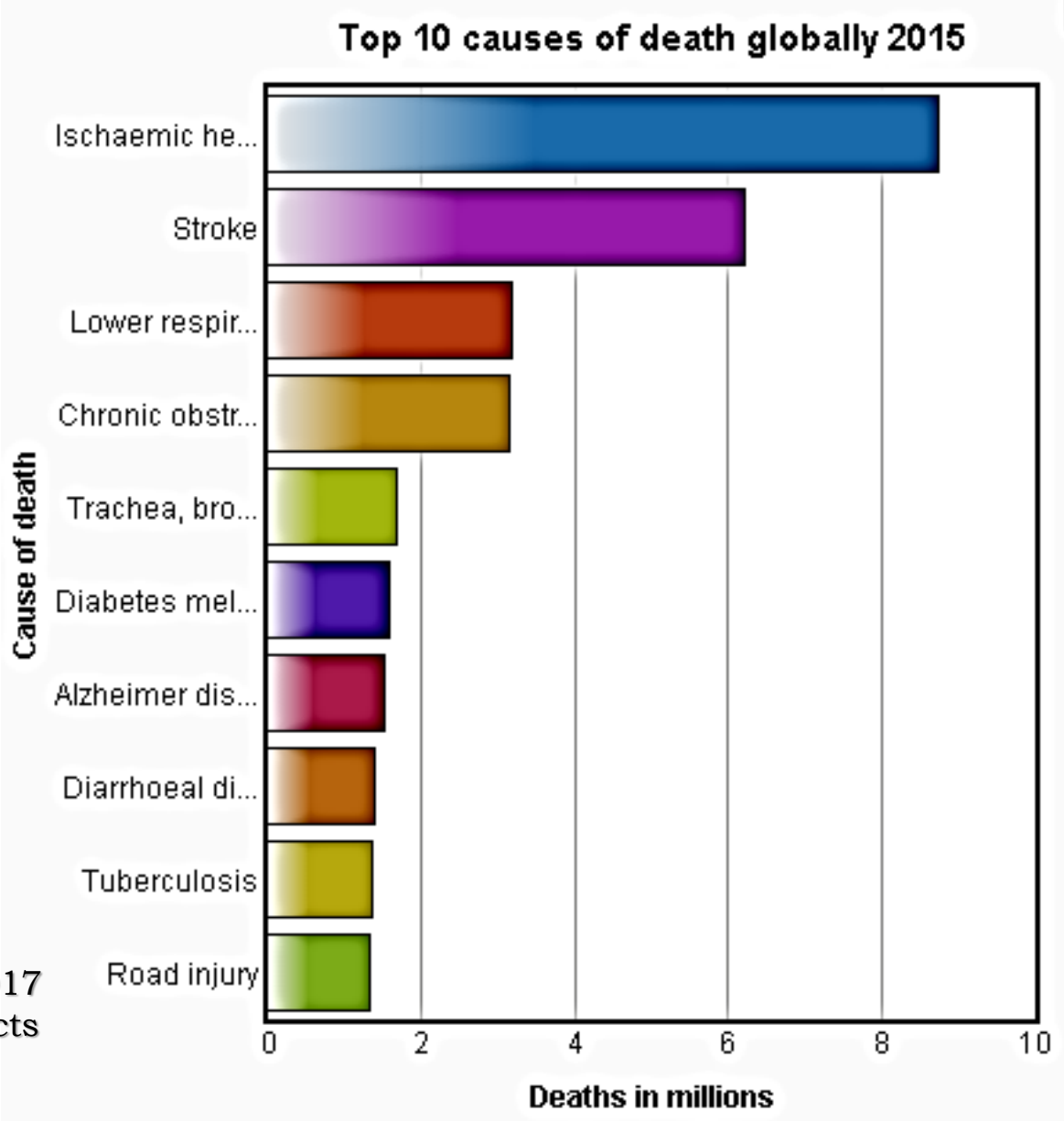


# The 10 leading causes of death as a percentage of all deaths — United States, 1900

1900

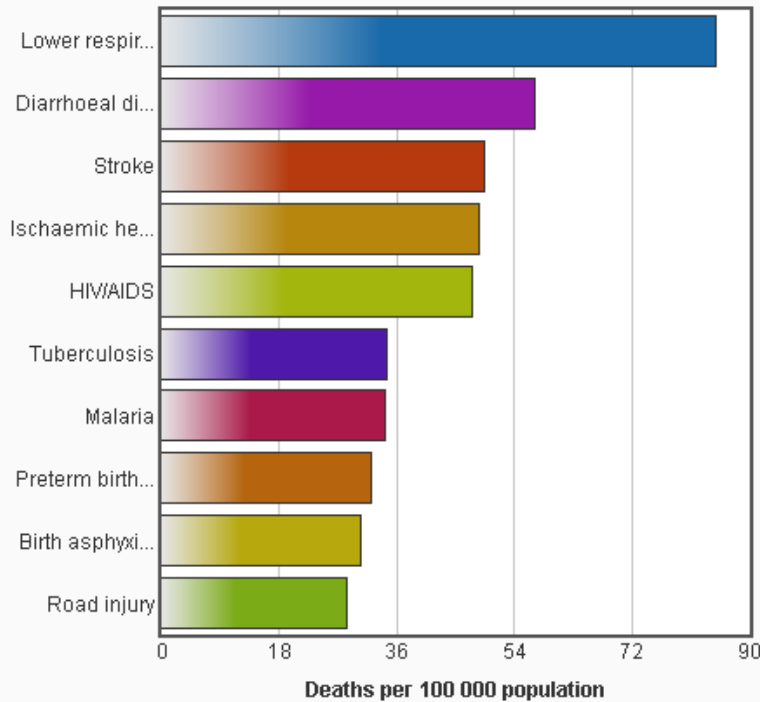


Of the 56.4 million deaths worldwide in 2015, more than half (54%) were due to the top 10 causes.



Fact sheet Updated January 2017  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>

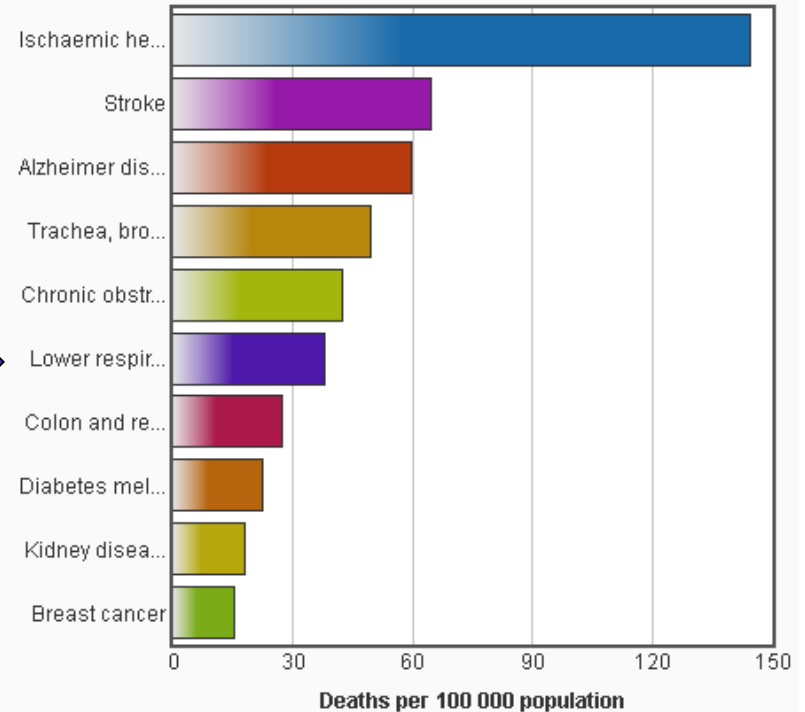
The top 10 causes of death in low-income economies 2015



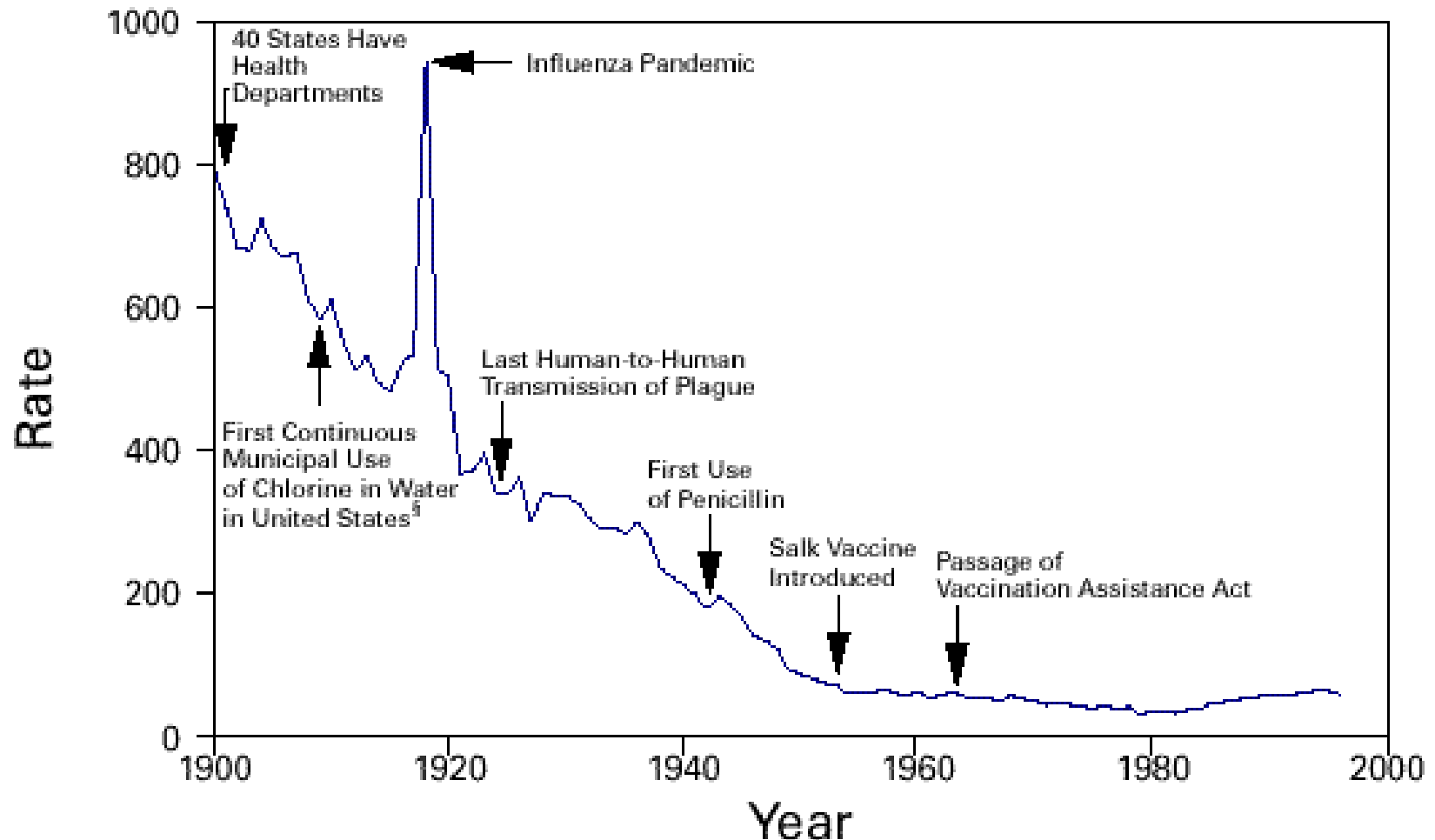
← 1 ^

6 ^ →

The top 10 causes of death in high-income economies 2015



## Crude death rate\* for infectious diseases — United States, 1900–1996<sup>†</sup>



\*Per 100,000 population per year.

<sup>†</sup>Adapted from Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA* 1999;281:61–6.

<sup>‡</sup>American Water Works Association. Water chlorination principles and practices: AWWA manual M20. Denver, Colorado: American Water Works Association, 1973.





## batteri patogeni e patologie riconosciute o riemergenti sin dal 1977

<i>Legionella pneumophila</i> (G neg)	Legionellosi
<i>Listeria monocytogenes</i> (G pos)	Listeriosi
<i>Campylobacter jejuni</i> (G neg)	Gastroenteriti
<i>Staphylococcus aureus</i> (G pos)	Sindrome da shock tossico
<i>E. coli</i> O157:H7 (G neg)	Coliti emorragiche; sindrome emolitico-uremica
<i>Borrelia burgdorferi</i> (G neg)	Malattia di Lyme (borreliosi)
<i>Helicobacter pylori</i> (G neg)	Gastriti e ulcere duodenali
<i>Ehrlichia chaffeensis</i> (G neg)	Erlichiosi
<i>Clostridium difficile</i> (G pos)	Diarrea da antibiotici; coliti pseudomembranose
<i>Vibrio cholerae</i> O139 (G neg)	Colera
<i>Salmonella enterica</i> (Typhimurium) (G neg)	Salmonellosi

<i>Bartonella henselae</i> (G neg)	cat scratch fever
<i>Streptococcus pyogenes</i> (G pos)	Fascite necrotizzante Sindrome da shock tossico
<i>S. aureus</i> MDR (e.g. MRSA) (G pos)	Infezioni ospedaliere
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (G neg)	Polmonite atipica
<i>Clostridium botulinum</i> (G pos)	botulismo
<i>Vibrio vulnificus</i> (G neg)	Setticemia (ferite infette)
<i>Parachlamydia</i> (G neg)	Polmonite
<i>Corynebacterium amycolatum</i> (G pos)	Endocarditi ospedaliere
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (G neg)	Polmonite
( <i>E. faecalis</i> and <i>E. faecium</i> ) (G pos)	Infezioni ospedaliere
<i>Acinetobacter baumannii</i> (G neg)	Infezioni ospedaliere

<b>Tipizzazione no Gram</b>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	TB (tuberculosi)
<i>Mycobacterium leprae</i>	Lebbra
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Clamidia, linfogranuloma venereo, tracoma
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Polmonite
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Polmonite atipica
<i>Rickettsias</i>	Richettsiosi, tifo, RMSF
<i>Treponema pallidum</i>	Sifilide
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Malattia di Lyme*

# RESISTENZA BATTERICA

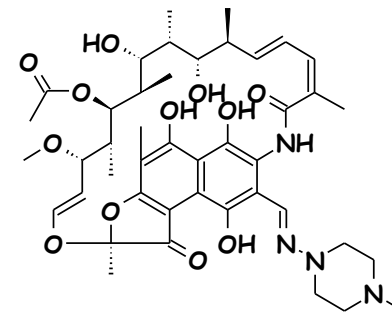
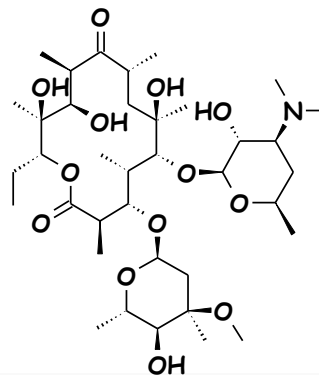
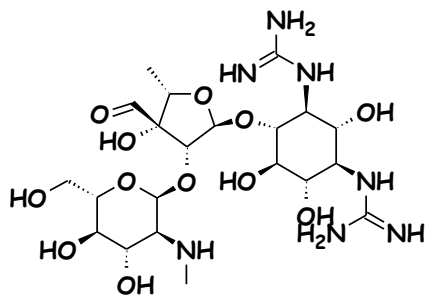
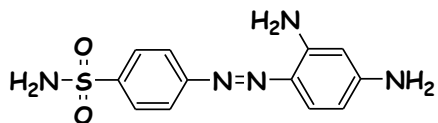
## Inattivazione degli antibiotici: Strategie Enzimatiche

Reazione	Tipologia	Antibiotici sensibili
Idrolisi		$\beta$ -lattami-Macrolidi
Trasferimento di gruppi	Acile	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aminoglicosidi</li> <li>Cloramfenicolo</li> <li>Streptogramina A</li> </ul>
	Fosforile	
	tiolo	Fosfomicina
	Nucleotidile	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aminoglicosidi</li> <li>Lincosamina</li> </ul>
	ADP-ribosile glicosile	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rifamicina</li> <li>Macrolidi</li> <li>Rifamicina</li> </ul>
Altro	Redox	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tetracicline</li> <li>Rifamicine</li> <li>Streptogramina A</li> </ul>
	Liasi	Streptogramina B

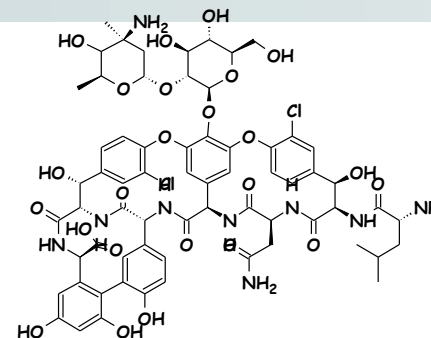
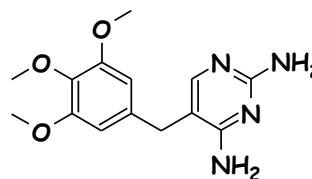
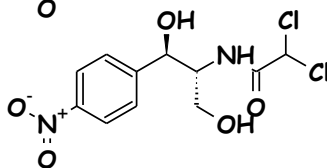
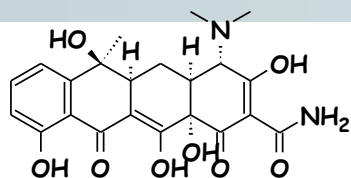
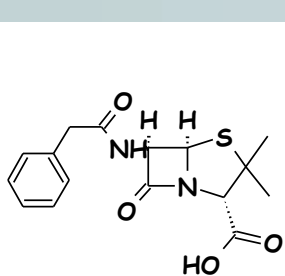
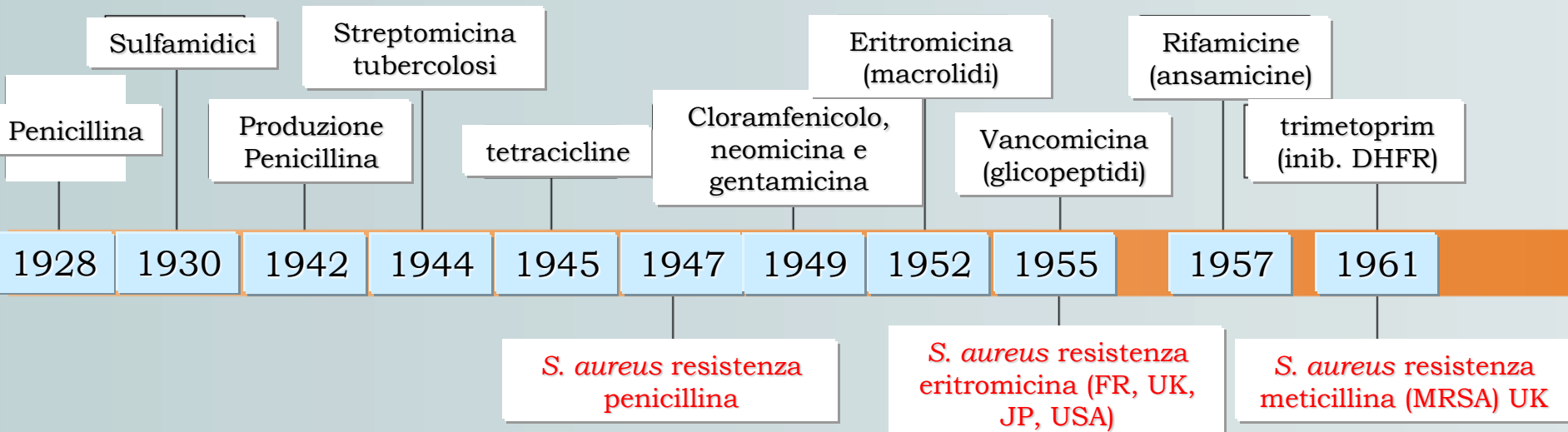
1. Produzione di enzimi inattivanti
2. Modifiche di permeabilità
3. Alterazione del recettore o dell'enzima bersaglio
4. Alterazione di vie metaboliche (*by-pass*)
5. Sovraproduzione (*over-expression*) dell'enzima o recettore bersaglio
6. Multi-drug resistance (efflux pump)

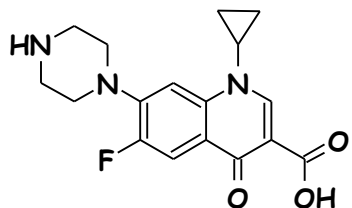
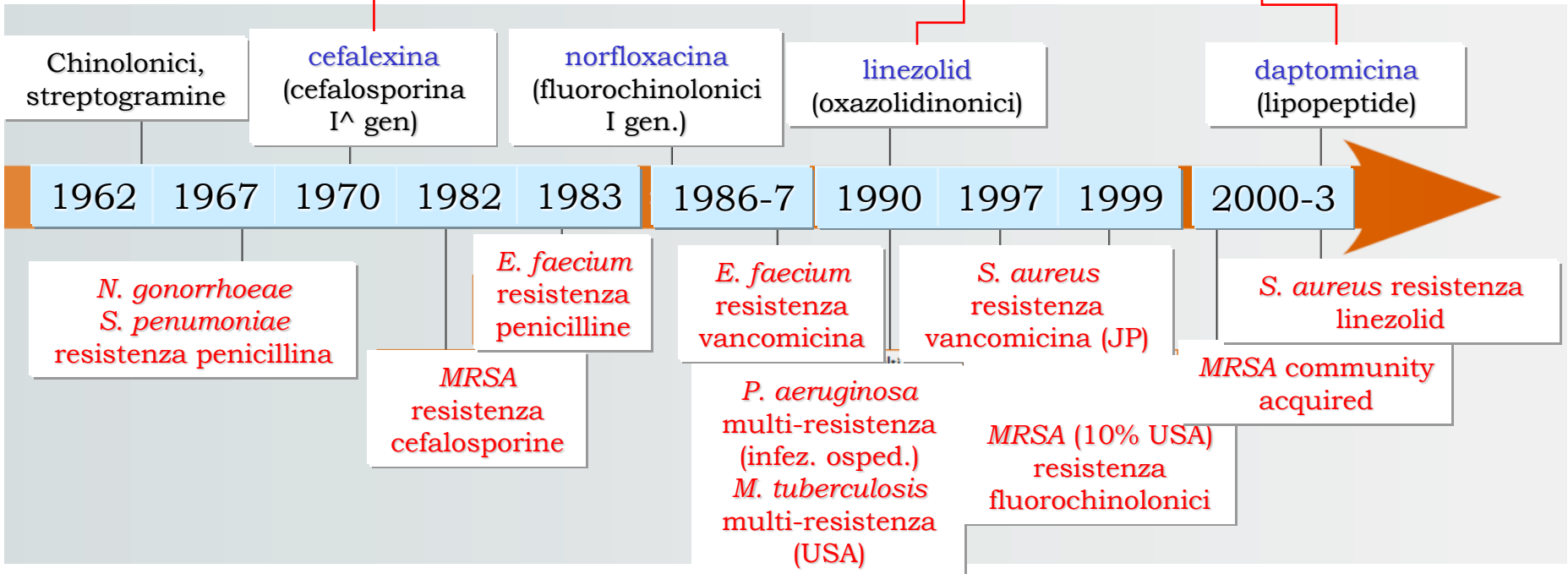
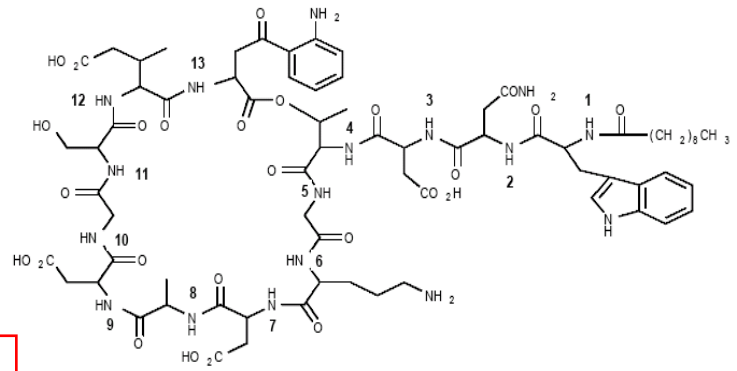
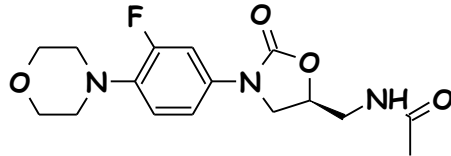
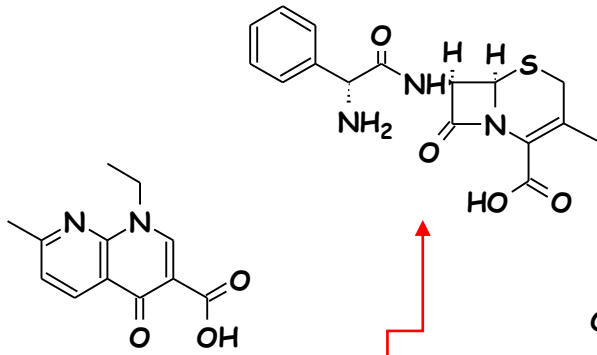
- 6000 batteri resistenti agli antibiotici (progetto "Patologie Gravi e Farmacoresistenza" ISS);
- 1/4 batteri responsabili di polmoniti, endocarditi, ascessi, infez. chirurgiche sono resistenti ad uno o più antibiotici.
- Resistenza penicilline (*Staf*) ~80% (osp. Ter. Intens. 90%);
- 1/3 enterobacter (sepsi osp.) è resistente a cefalosporine e fluoroquinolonici;
- *Stenotrophomonas maltophilia* resistenti a penicilline, fluoroquinolonici, imipenem >90%.
- Contraffazione



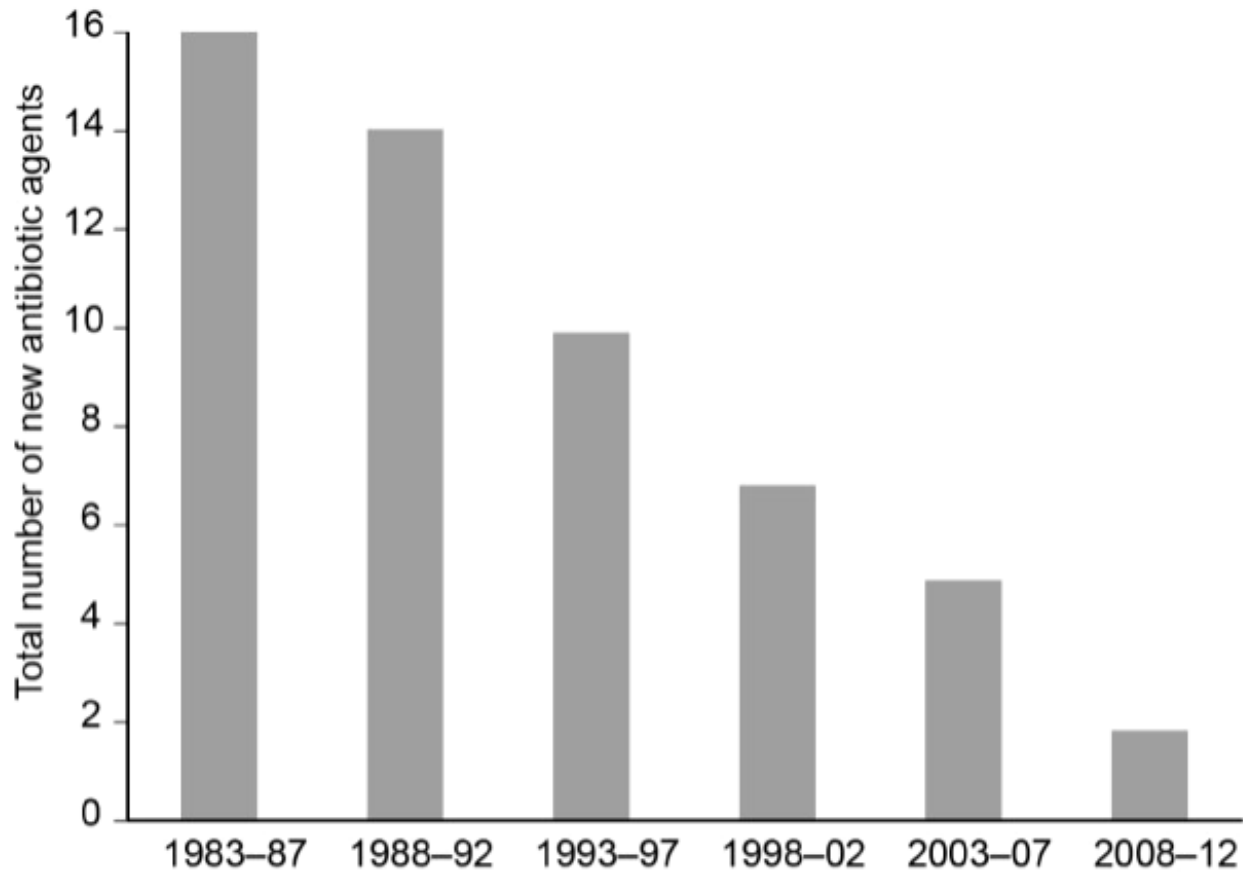


Timeline | Race against time: the introduction of new antibiotic classes and the emergence of resistance





ciprofloxacina



Number of New Molecular Entities Approved by the FDA per 5-year period through March 2011

From Spellberg et al. 2011 "Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives"

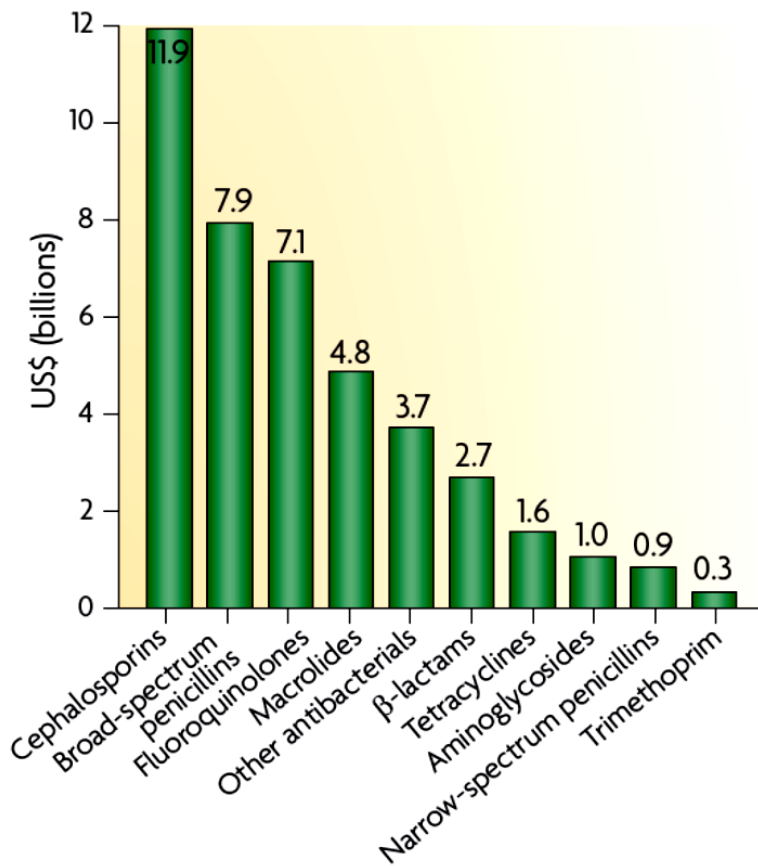


Figure 1 | **Antibiotics sales by class in 2009 in US\$ billions.** Source: IMS Health<sup>1</sup>.

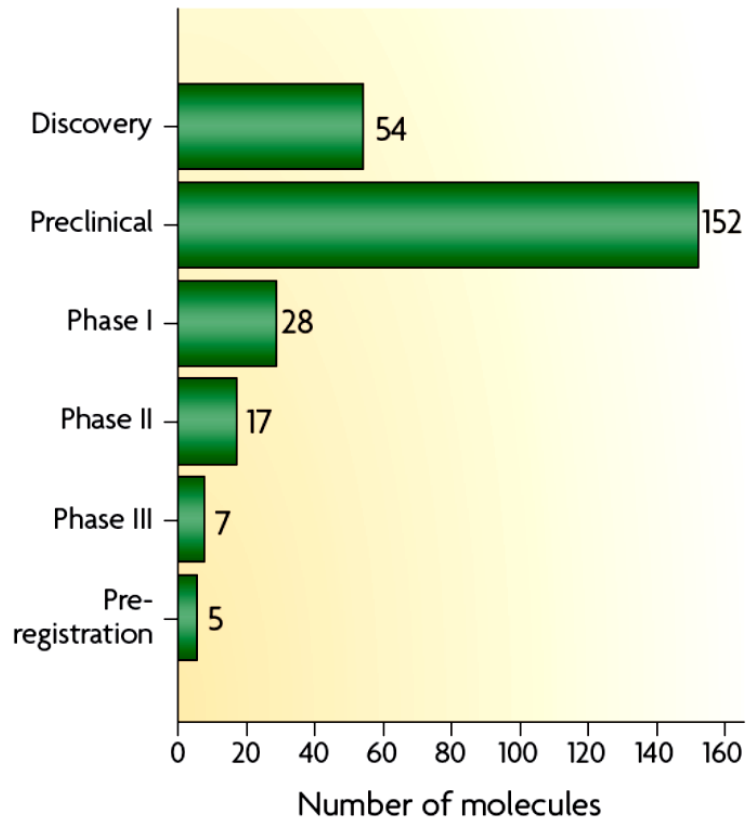
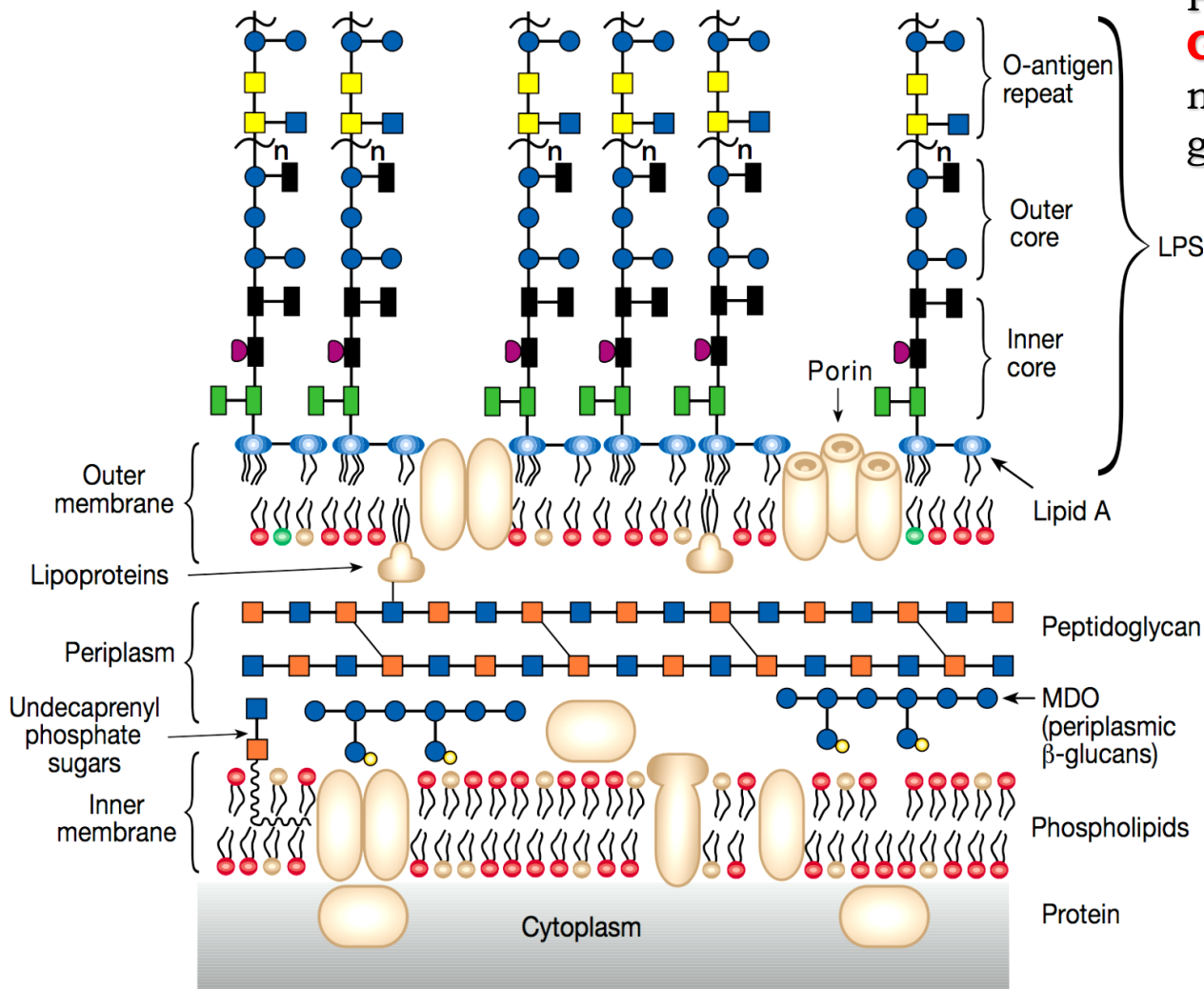


Figure 2 | **Current status of antibiotic R&D activity at each development stage.** Source: IMS Health<sup>6</sup>.



Parete cellulare di batteri  
**Gram-negativi:**  
 molti strati di polisaccaridi e  
 glico coniugati



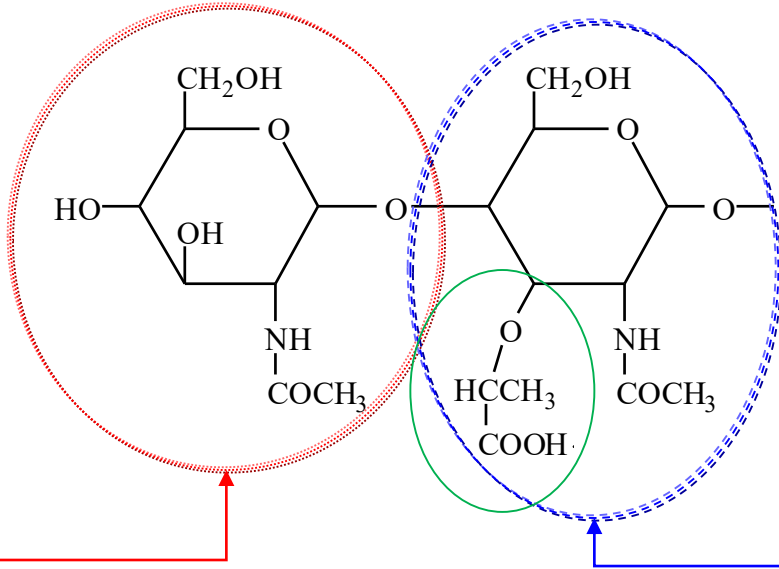
MDO (oligosaccaridi  
 derivati di membrana)

Essentials of *Glycobiology*

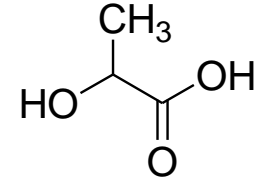
- MurNAc    ■ GalNAc    ■ Kdo    ● PEtn, PG, or Succinate    ■ Kdo<sub>2</sub>-Lipid A
- GlcNAc    ● Gal    ● PPEtn    ■ Endotoxin
- Glc    ■ Heptose

■ Phosphatidylethanolamine; ■ phosphatidylglycerol; (Kdo) 3-deoxy-d-mannooctulosonic acid; (heptose) 1-glycero-d-manno-heptose; (n) variable number of O-antigen repeats; (PPEtn) pyrophosphoethanolamine

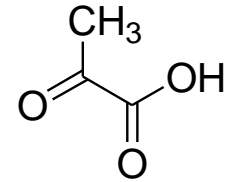




Disaccaride del peptidoglicano



acido lattico

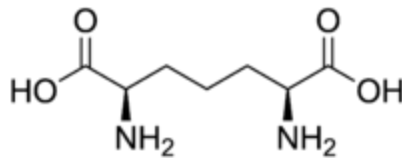


acido piruvico

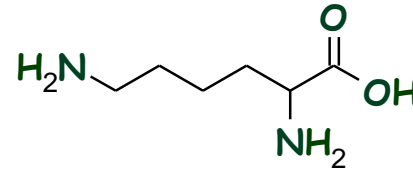
Acido N-acetil muramico **NAMA**

N-acetil glucosamina **NAG**

*E. coli*

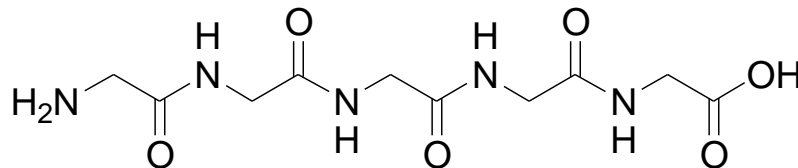


acido diaminopimelico



lisina

*Staphylococcus*



pentaglicina

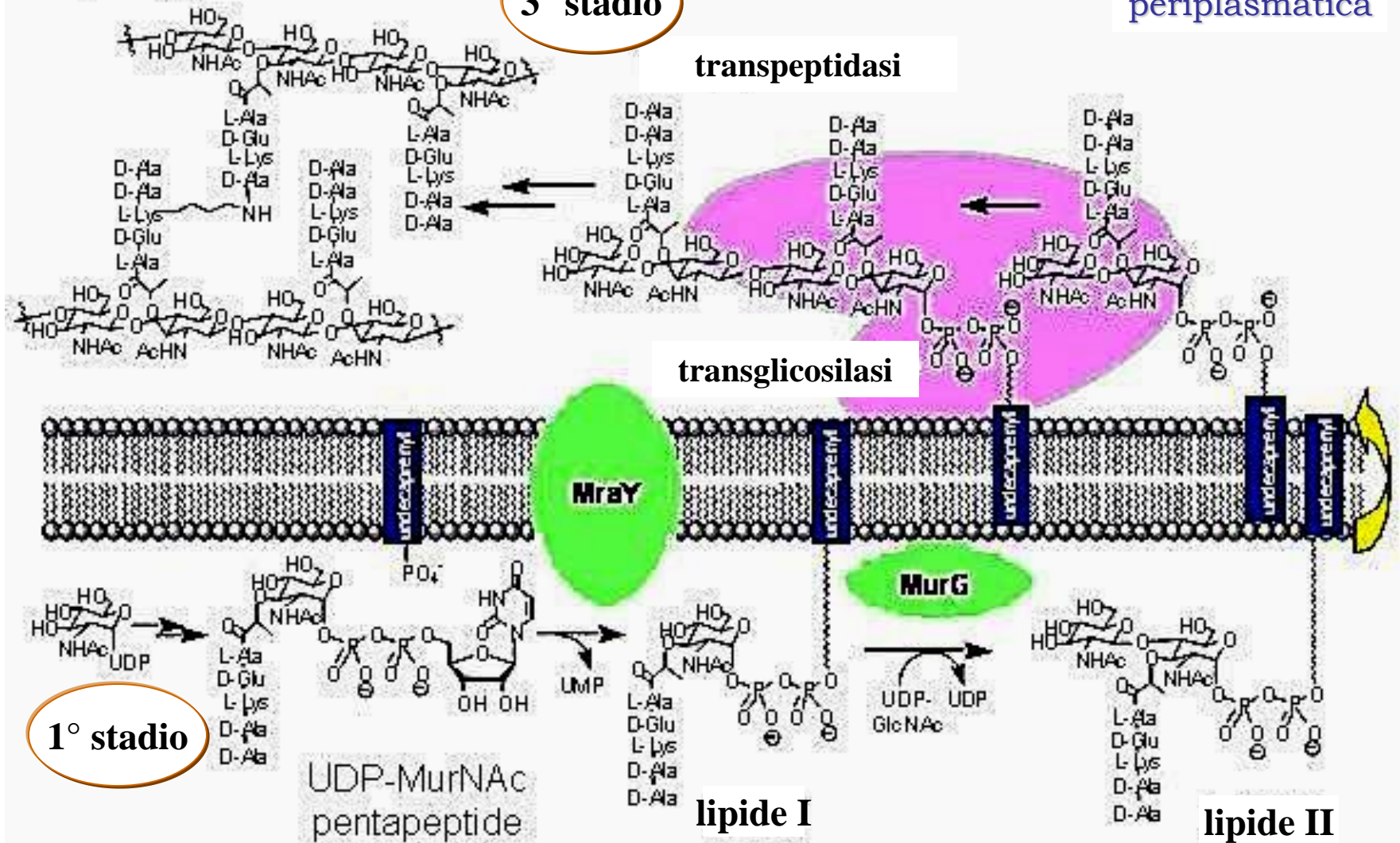
# Peptidoglicano (mureina)

3° stadio

Regione periplasmatica

transpeptidasi

transglicosilasi



1° stadio

UDP-MurNAc pentapeptide

lipide I

lipide II

2° stadio

Regione citoplasmatica



enolpiruvil etere

lactil etere

**NAMA (specifico)**

**MurA** UDP-*N*-acetilglucosamina 1-carbossiviniltransferasi

**MurB** UDP-*N*-acetilmuramato deidrogenasi

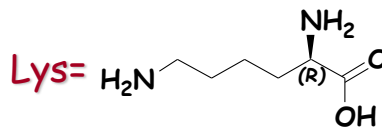
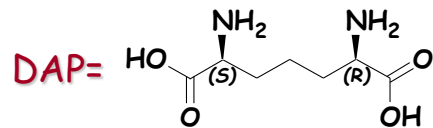
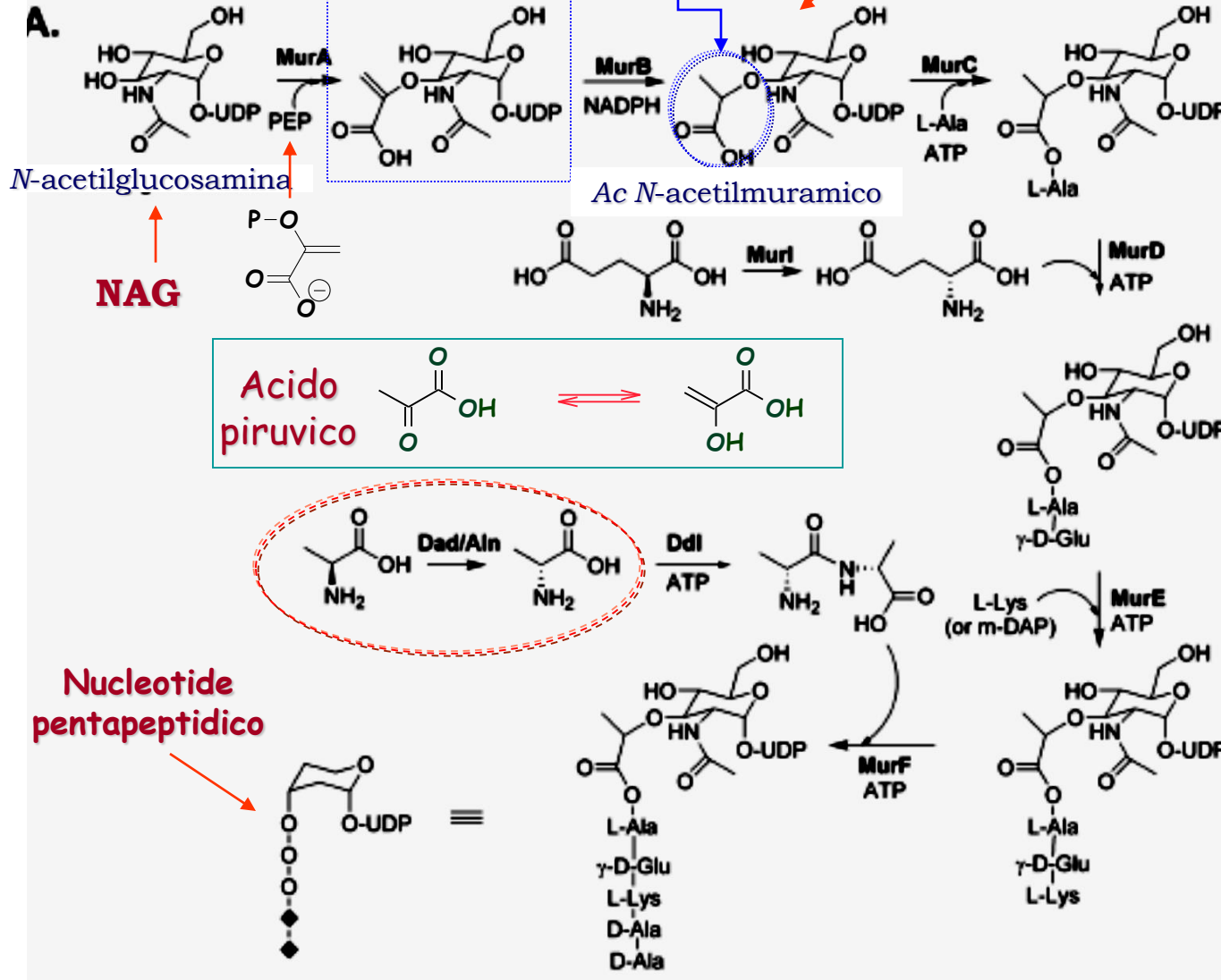
**MurC** UDP-*N*-acetilmuramato-*L*-alanina ligasi

**MurD** UDP-*N*-acetilmuramoil-*L*-alanina-*D*-glutamato ligasi

**MurE** UDP-*N*-acetilmuramoil-*L*-alanil-*D*-glutamato *L*-lisina ligasi

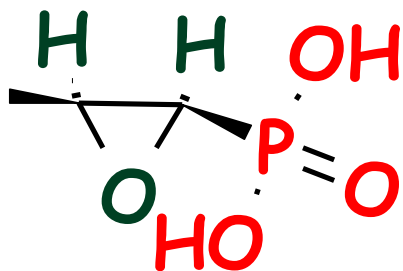
**EC 6.3.2.13** UDP-*N*-acetilmuramoil-*L*-alanil-*D*-glutamato-**2,6-diamino pimelato** ligasi

**MurF** UDP-*N*-acetilmuramoil-tripeptide-***D*-alanil-*D*-alanina** ligasi



# FOSFOMICINA (*Monuril; Fosfocin*)

Acido [(2*R*,3*S*)-3-metilossiran-2-il]fosfonico

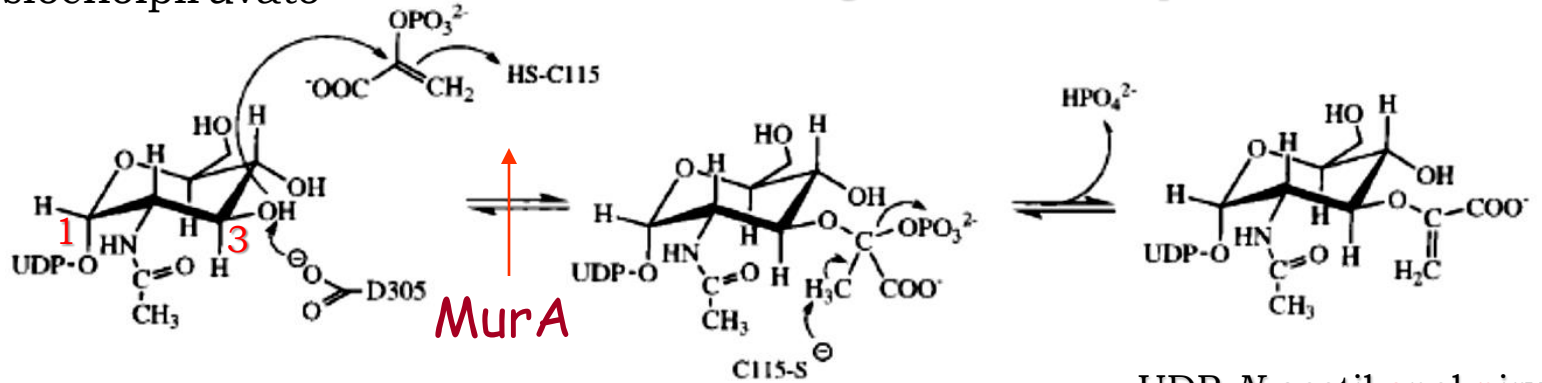


Sale disodico (i.m.), Sale di calcio (os). Sale di trometamina (os, > assorbimento) Trometamina: NH<sub>2</sub>-C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub>

- Prodotto dalla fermentazione di *Streptomyces fradiae*; *Process for the preparation of intermediates for the synthesis of fosfomicin US 4937367 A (Castaldi, Giordano 1990)*
- Analogo strutturale di Ac. Lattico e Ac. Piruvico
- Meccanismo di azione: inibisce la piruvato-UDP-NAG transferasi (reattività alchilante del ciclo epossido-formazione di un legame covalente con l'enzima)
- *Spettro antibatterico ampio (battericida), Prot., Pseudom. Salmon. Trattamento di infezioni sostenute da E.coli e Ent. Faecalis non complicate del tratto urinarie (cistite acuta) ;*
- Altamente polare: utilizza il sistema di trasporto dell' L- $\alpha$ -glicerofosfato per attraversare la membrana cellulare.

fosfoenolpiruvato

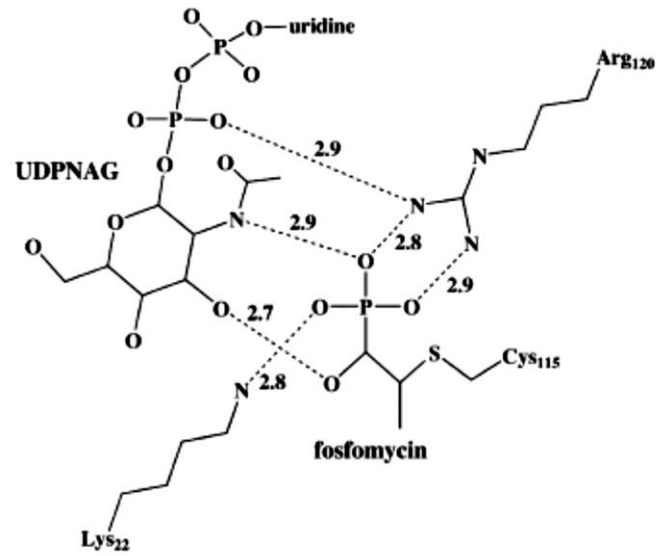
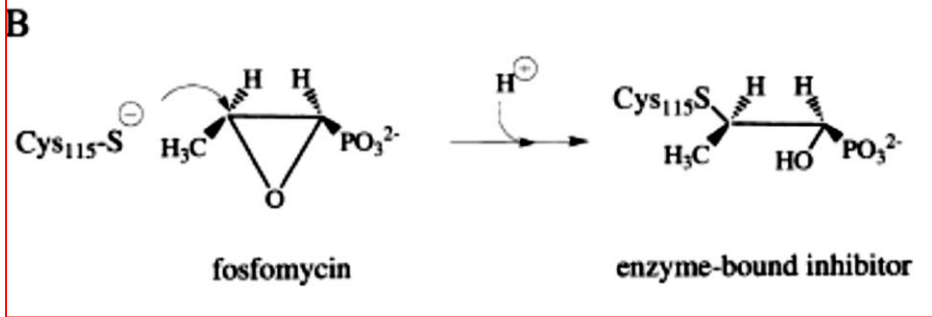
MurA= UDP-N-acetilglucosamina enolpiruvil transferasi



UDP-N-acetilglucosamina (UDPNAg)

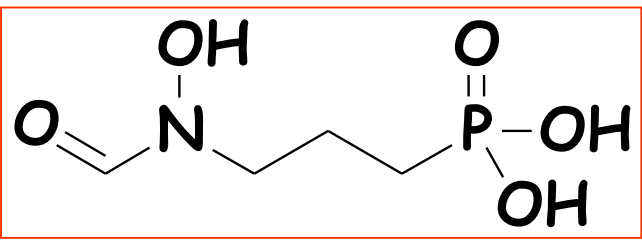
Intermedio tetraedrico

UDP-N-acetil enol piruvil glucosamina (EP-UDPNAg)



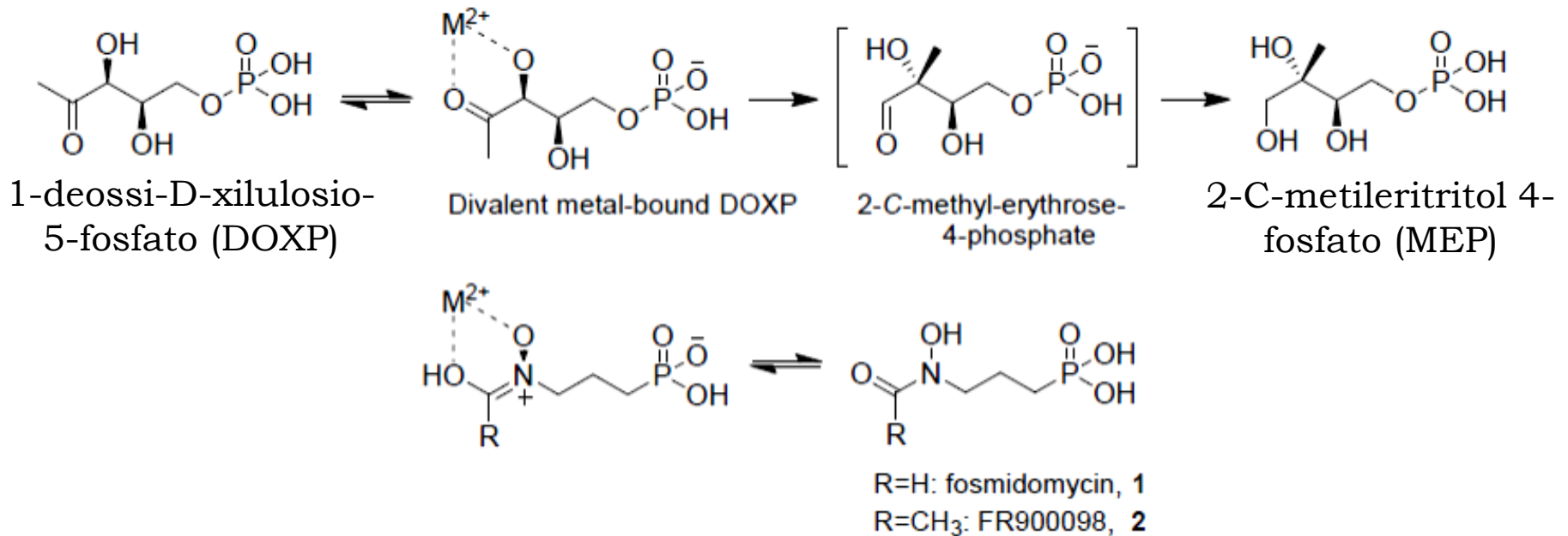
Eur. J. Biochem. 271, 2682-2690 (2004) FEBS 2004

Biochemistry 2001, 40, 1550-1559

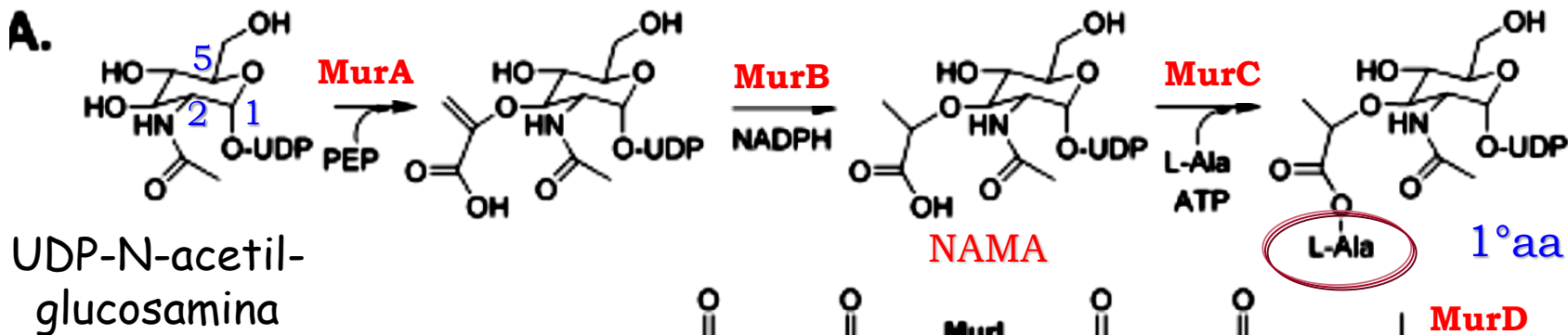


**FOSMIDOMICINA** (Sale sodico; ampio spettro, in particolare vs. Gram neg; Malaria)

Promettente attività in combinazione con la clindamicina; trials clinici in Gabon e Thailandia (2004); emivita e biodisponibilità sfavorevoli ne hanno impedito la definitiva approvazione.



Inibizione conversione 1-deossi-D-xilulosio-5-fosfato (DOXP)  $\rightarrow$  2C-metil-D-eritritolo-4-fosfato (MEP), Dxr-catalizzata (1-deossi-d-xilulosio-5-fosfato reductasi): **processo di biosintesi unità isopreniche non-mevalonato**. *Synthetic Fosmidomycin Analogues with Altered Chelating Moieties Do Not Inhibit 1-Deoxy-D-xylulose 5-phosphate Reductoisomerase or Plasmodium falciparum Growth In Vitro. Molecules 2014, 19, 2571-2587;*

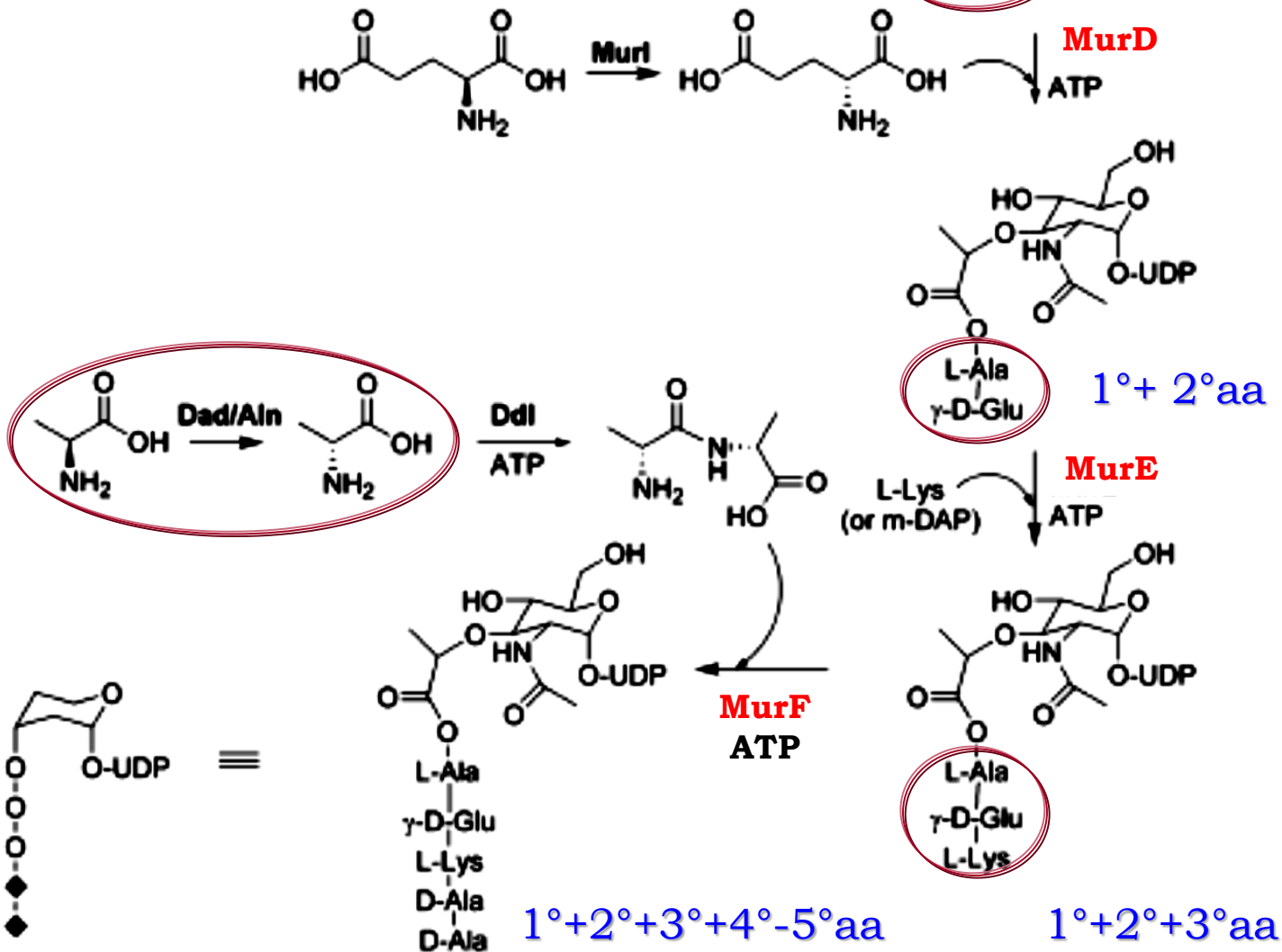


**MurC** UDP-N-acetylmuramato-L-alanina ligasi

**MurD** UDP-N-acetylmuramoil-L-alanina-D-glutamato ligasi

**MurE** UDP-N-acetylmuramoil-L-alanil-D-glutamato-L-lisina ligasi

**MurF** UDP-N-acetylmuramoil-tripeptide-D-alanil-D-alanina ligasi



EC 5.1.1.1

**alanina racemasi;**

(L-alanina racemasi)

Classe **Isomerasi**

**Racemasi e epimerasi**

Agiscono su AA e deriv.

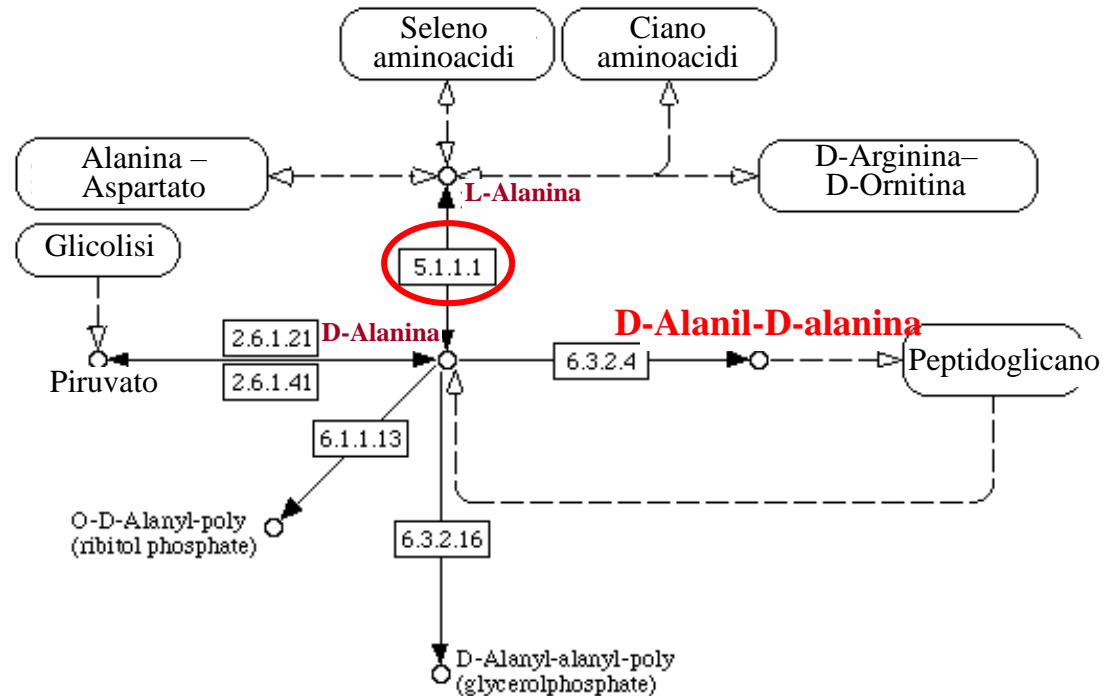
Substrato **L-alanina**

Prodotto **D-alanina**

Cofattore **Piridossale fosfato** (forma attiva Vit. B6)

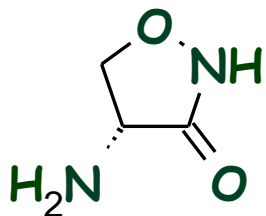
Inibitore **3-Fluoro-D-alanina**

## Metabolismo della D-Alanina



00473 7/4/97

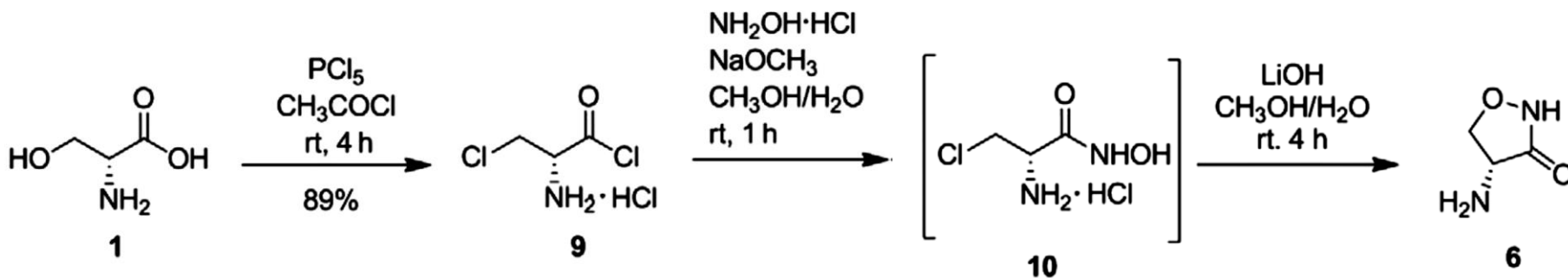
**tioredoxina riduttasi**



## Cicloserina

- Prodotta da *Streptomyces lavendulae*, *garyphalus*, *orchidaceus*;
- Meccanismo di azione: inibisce la Ala racemasi e la D-Ala-DAla sintasi;
- Attiva su alcuni Gram +, diversi Gram- e su micobatteri (mdr-Tbc, xdrTb) terapia prolungata (18 mesi);
- Agonista parziale recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) al sito della glicina (psicoterapia, disordini ossessivo-compulsivi).

(4R)-4-amino-1,2-oxazolidin-3-one



D-serina

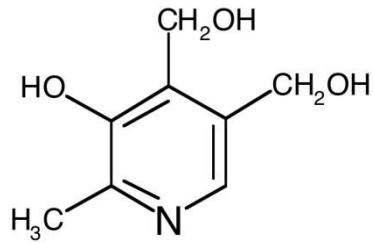
Cloruro acido D-2-amino-3-cloropropionico

acido idrossamico intermedio

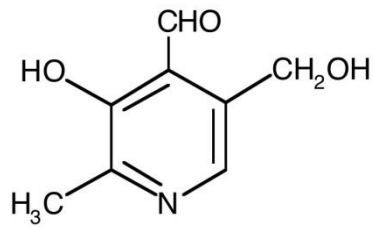
one-pot operation  
overall yield 71%



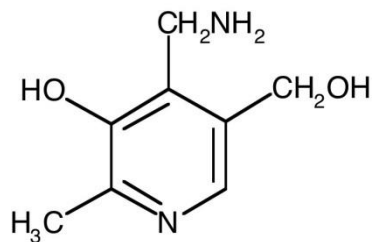
**Coenzimi:** piccole molecole organiche, di natura non proteica o uno ione metallico, che si associano all'enzima e ne rendono possibile l'attività catalitica. (SAM, S-adenosilmetionina donatrice Me; ATP, donatore gruppi fosfato; CoA, attivatore trasferimenti gruppi acile



piridossina

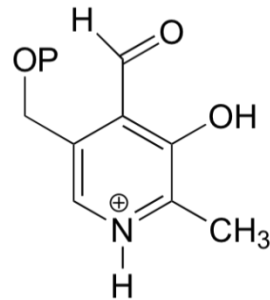


piridossale

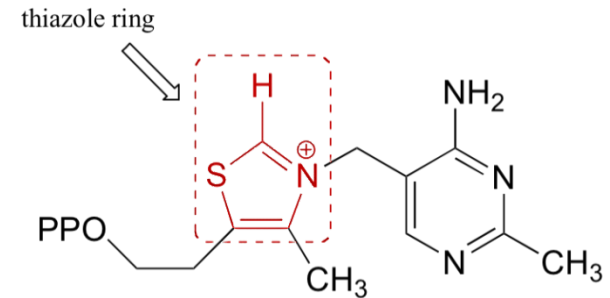


piridossamina

### Vitamina B6

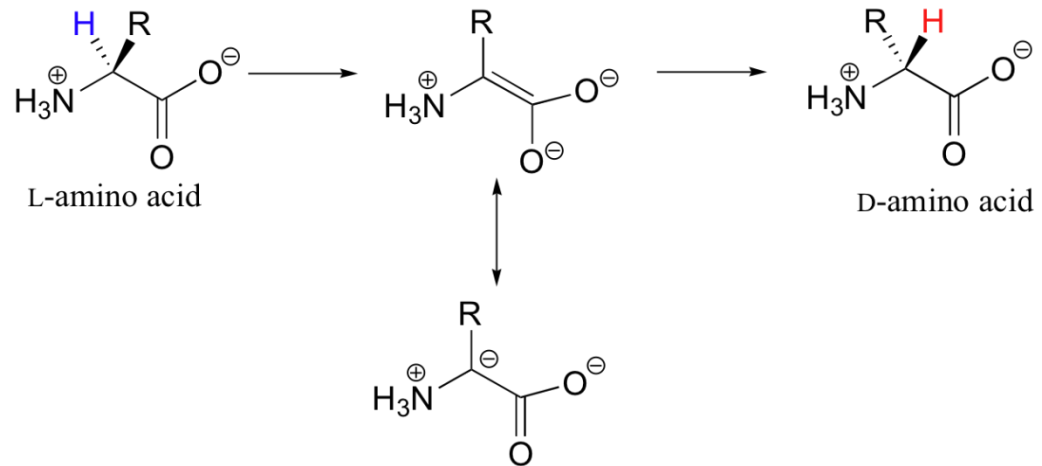


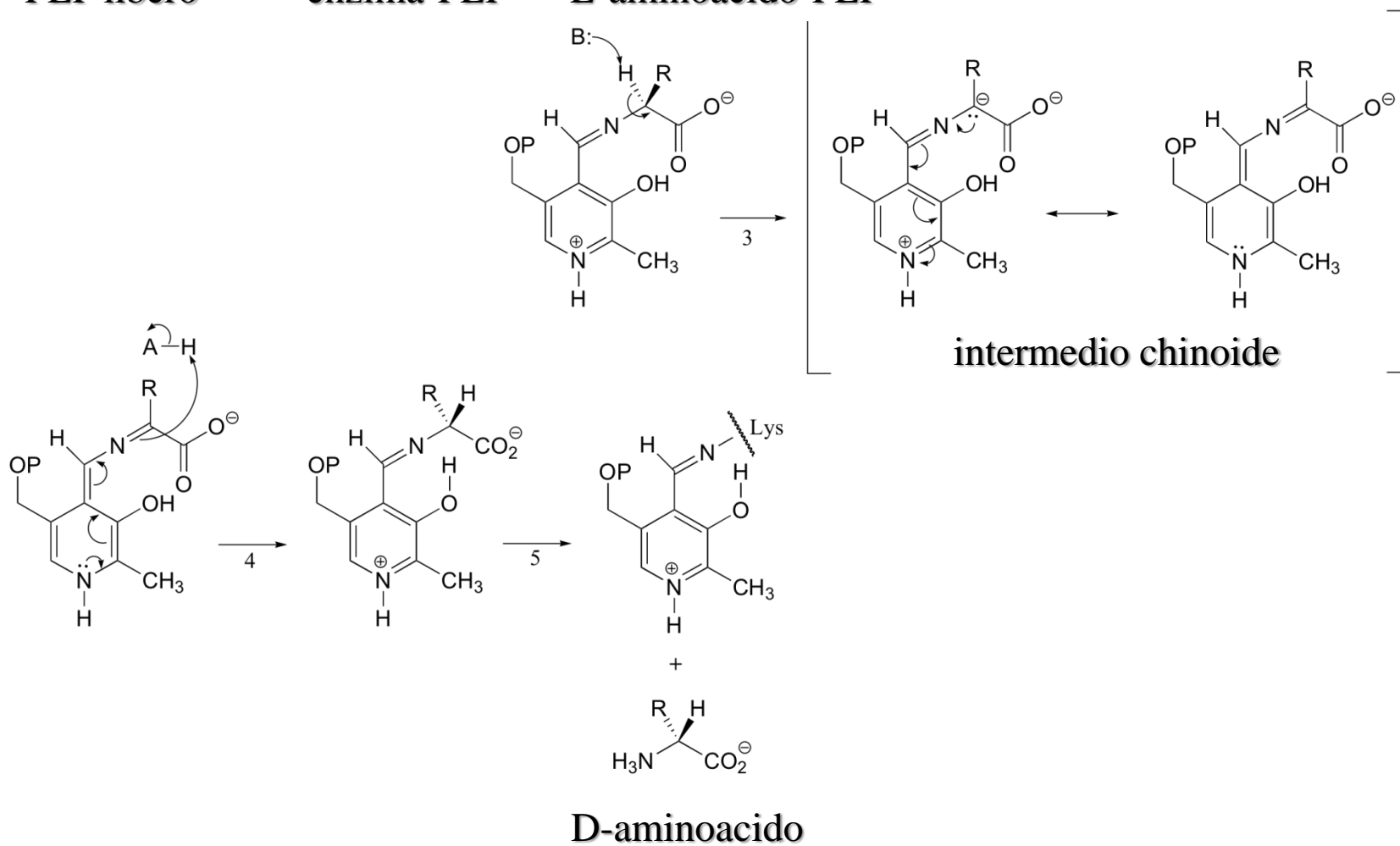
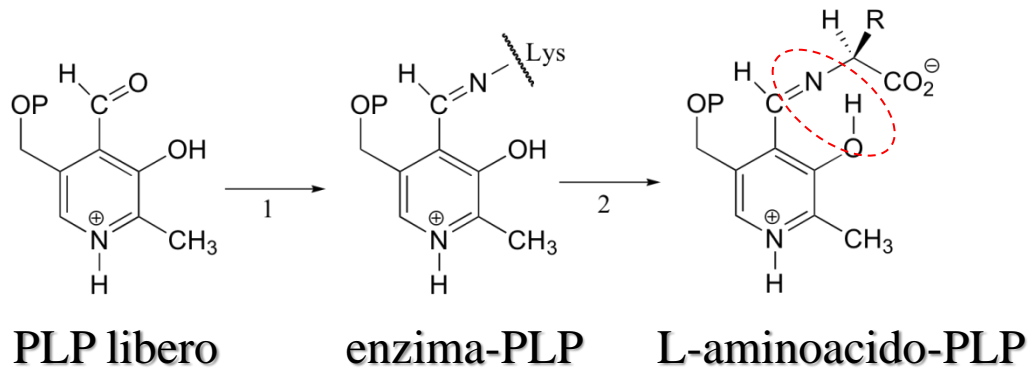
pyridoxal phosphate (PLP)



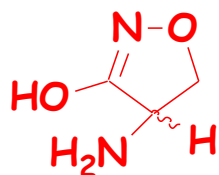
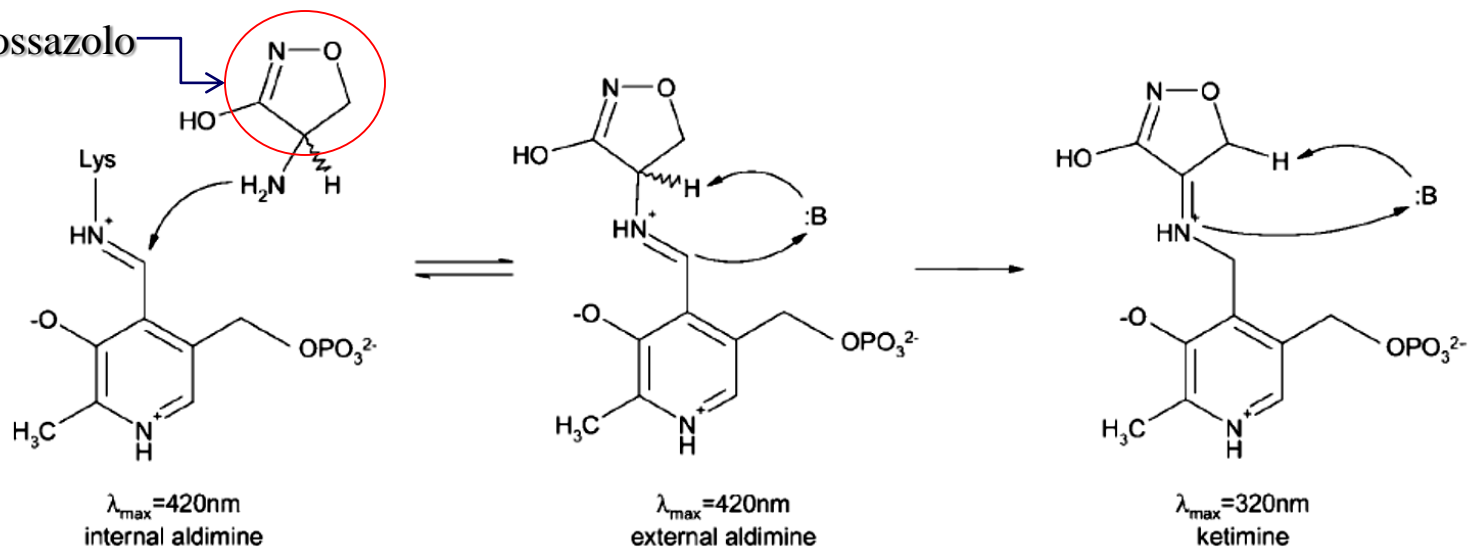
thiamine diphosphate (TPP)

### Vitamina B1

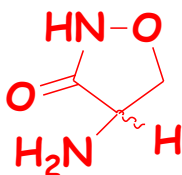




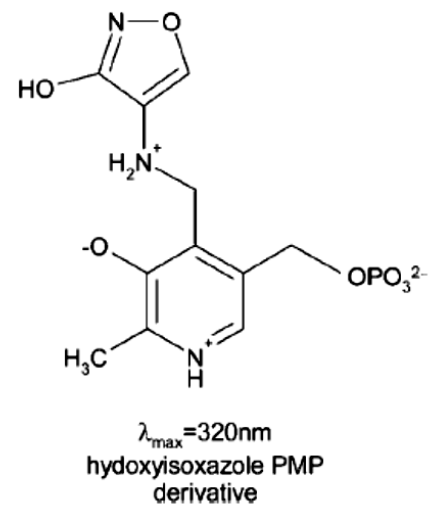
diidroisossazolo



Forma lattimica



Forma lattamica

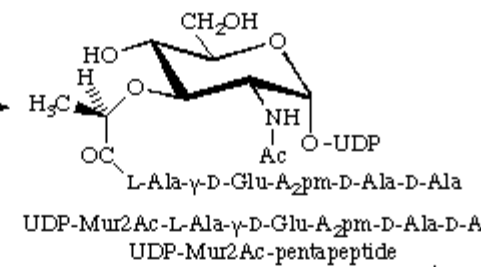


Timothy D. Fenn et al. *Biochemistry* **2003**, 42, 5775-5783;

Gareth A. Prosser and Luiz P. S. de Carvalho *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 1233-1237

# Biosintesi del Peptidoglicano (Parte 2)

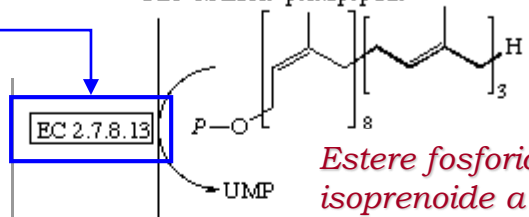
primi stadi



**MurY** phospho-N-acetylmuramoyl-pentapeptide-transferase

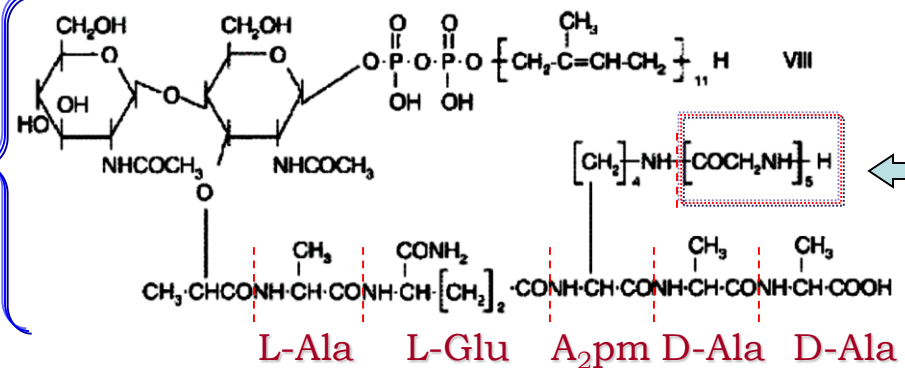
**MurG** undecaprenyldiphospho-muramoylpentapeptide  $\beta$ -N-acetylglucosaminyltransferase

Biosintesi UDP-N-acetil-D-glucosamina



*Estere fosforico di un alcol isoprenoide a 55 atomi di C (bactoprenolo-pirofosfato)\**

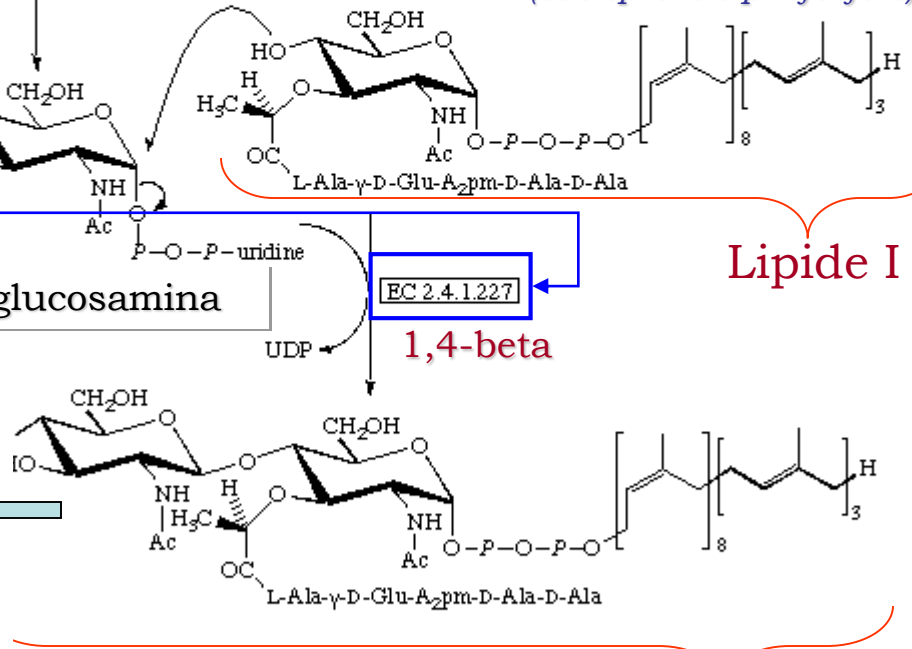
disaccaride decapeptide (Gram+)



UDP-N-acetil-D-glucosamina

EC 2.4.1.227  
1,4-beta

Lipide I



stadi successivi

Lipide II

\* *Catene polisaccaridiche antigene Salmonella e lipopolisaccaridi Gram neg. Acidi teicoici e polisaccaridi di parete Gram pos.*

# Biosintesi del Peptidoglicano (Parte 3)

regione periplasmatica

Lipide II

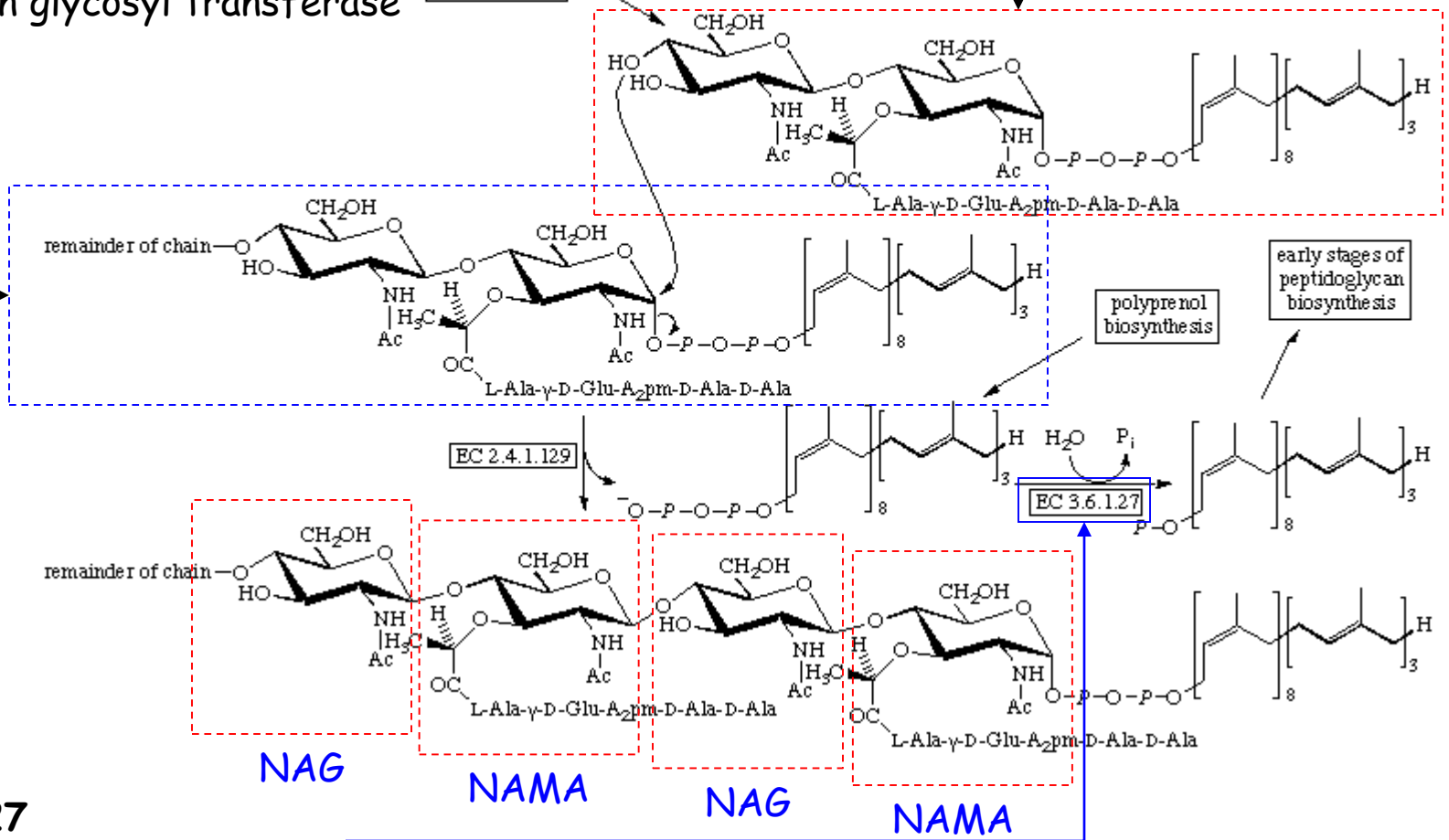
donatore

early stages of peptidoglycan biosynthesis

EC 2.4.1.129

peptidoglycan glycosyl transferase

accettore



early stages of peptidoglycan biosynthesis

EC 2.4.1.129

EC 3.6.1.27

EC 3.6.1.27

undecaprenyl-diphosphatase

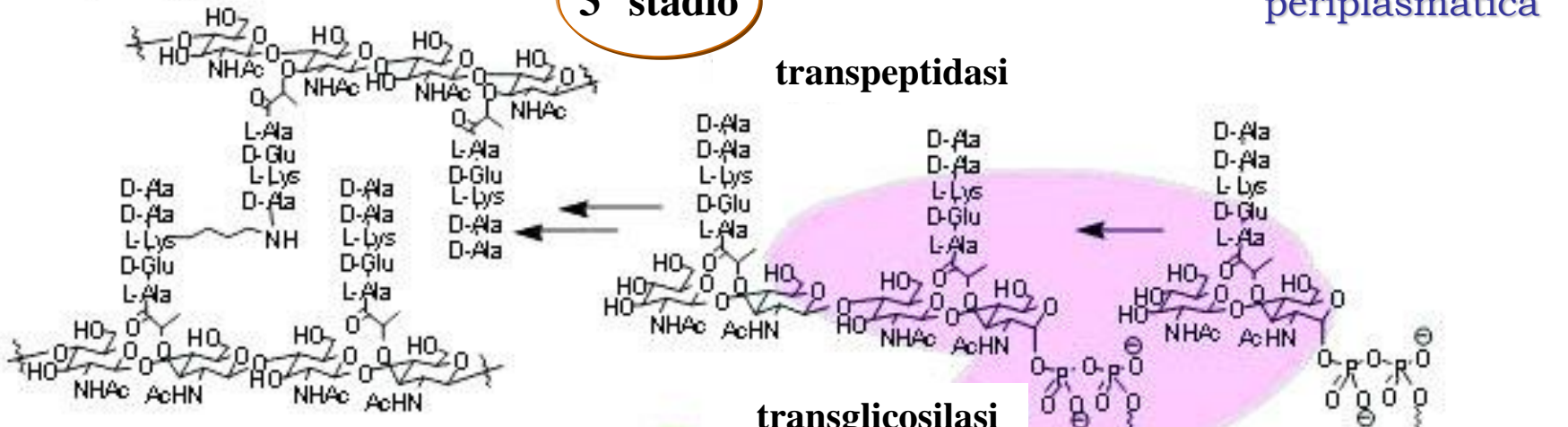
Peptidoglicano (mureina)

Regione periplasmatica

3° stadio

transpeptidasi

transglicosilasi



1° stadio

MraY

MurG

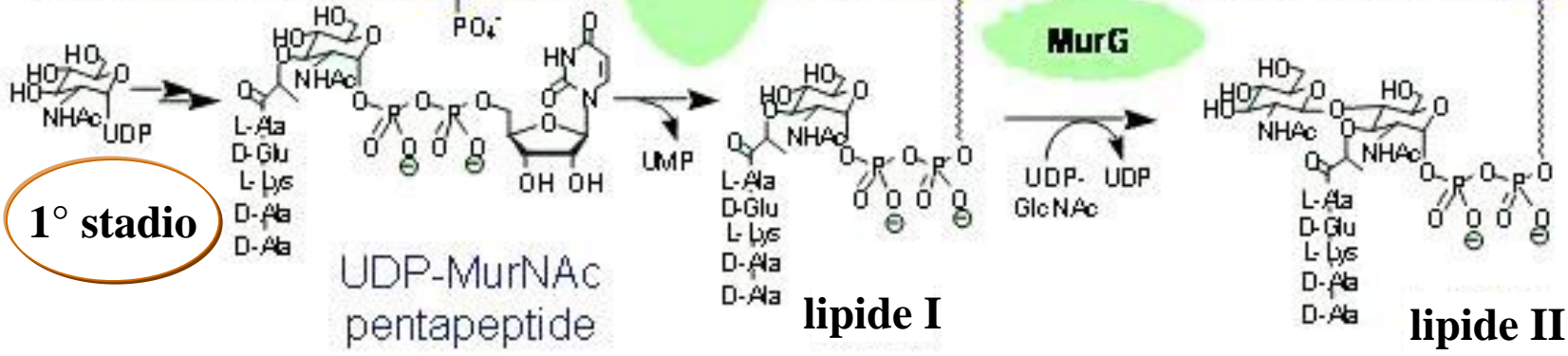
UDP-MurNAc pentapeptide

lipide I

lipide II

2° stadio

Regione citoplasmatica

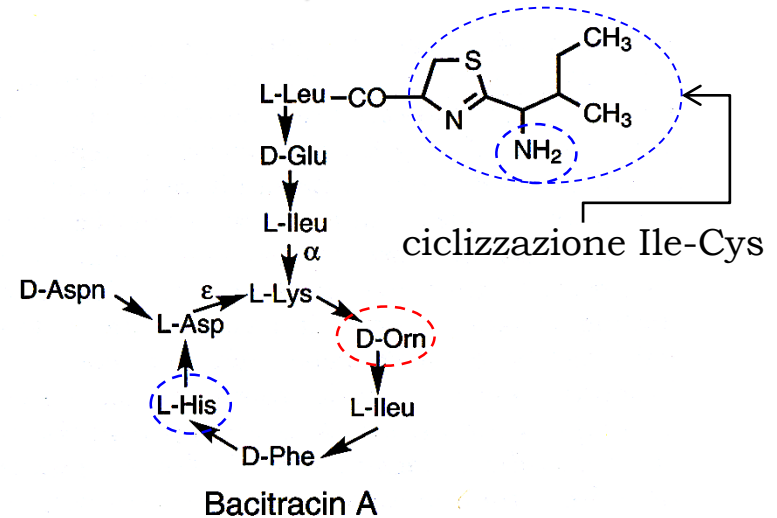
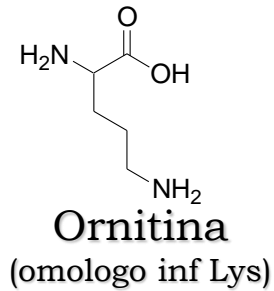
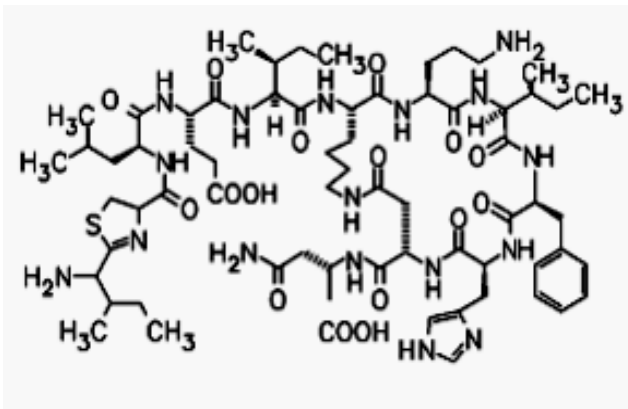




# BACITRACINA (1945)

(+neomicina: *Bimixin, Orobiocin*) (+polimixina B: *Cicatrene*)

Miscela di diversi polipeptidi simili (A, B, C, D, E, F), in cui predomina il componente A, prodotti da *Bacillus licheniformis* var. Tracy (*B. subtilis*, Gram pos.)



- **Spettro AB:** attiva su **Gram+** (*Streptococcus pyogenes*), inattiva contro Gram - e funghi
- **Meccanismo d'azione:** binding all'**isoprenil-PP**
- **Tossicità:** **Nefrotossica** per via parenterale
- **Uso:** Scarso assorbimento orale. Per os trova impiego in caso di diarrea enteropatogenica e soprattutto contro *Clostridium difficile* o per il trattamento post-operatorio dell'intestino. Per via i.m. contro stafilococchi resistenti agli altri agenti. Essenzialmente uso topico (dermatiti, ferite superficiali). Integratore in zootecnia.

## Bacitracina A

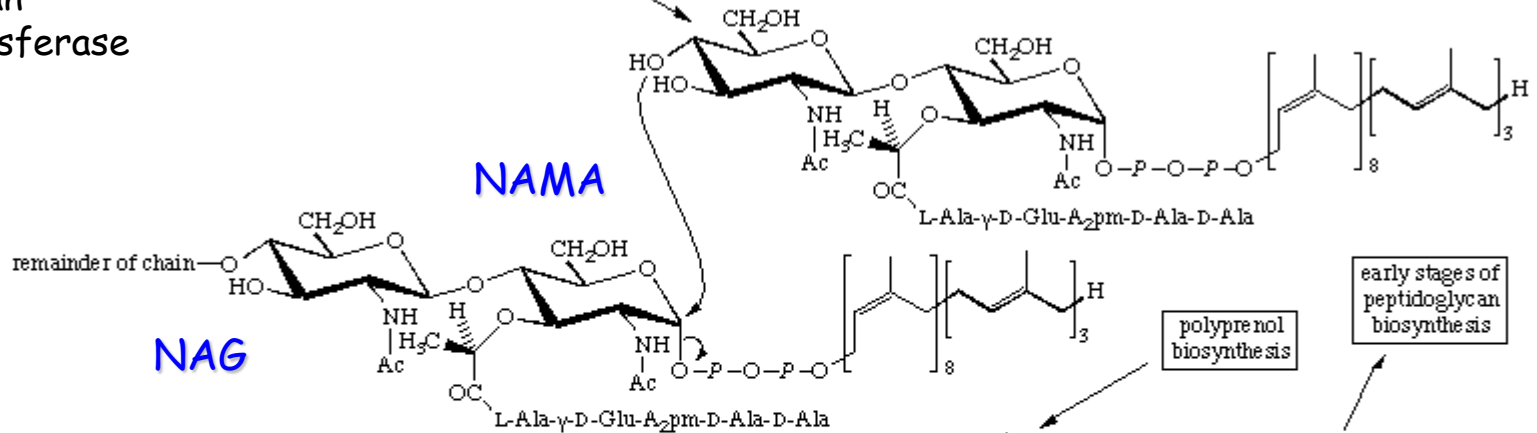
12 aa, ciclopeptide; molto solubile acqua, MeOH, EtOH, stabile (acq) ambiente acido, instabile pH>9 (trasf. A→F inattiva)



# Peptidoglycan Biosynthesis (Part 3)

**EC 2.4.1.129**  
peptidoglycan  
glycosyltransferase

early stages of  
peptidoglycan  
biosynthesis



**EC 3.6.1.27**  
undecaprenyl-  
diphosphatase

**Bacitracina**

EC 2.4.1.129

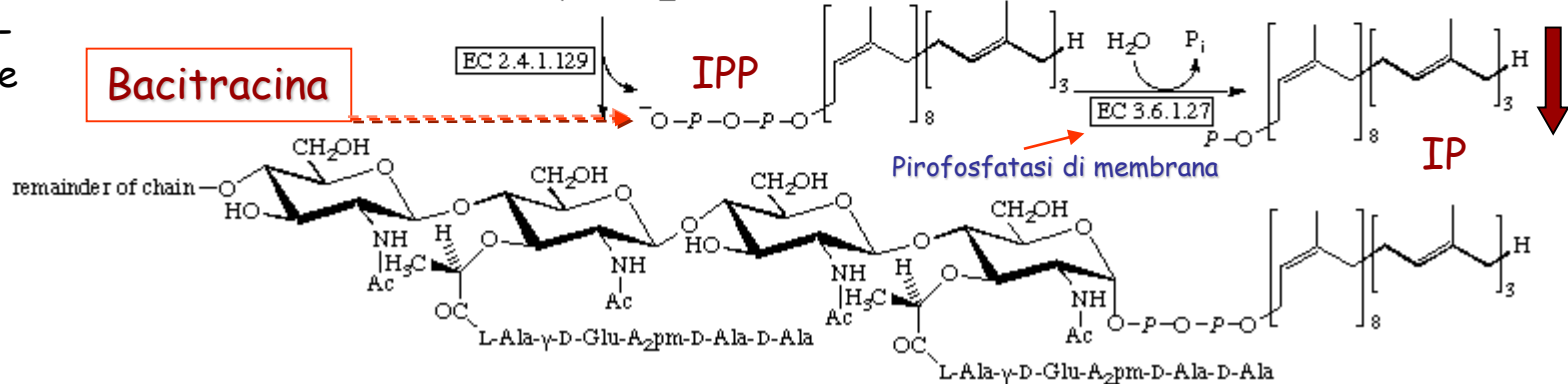
IPP

H<sub>2</sub>O P<sub>i</sub>

EC 3.6.1.27

Pirofosfatasi di membrana

IP



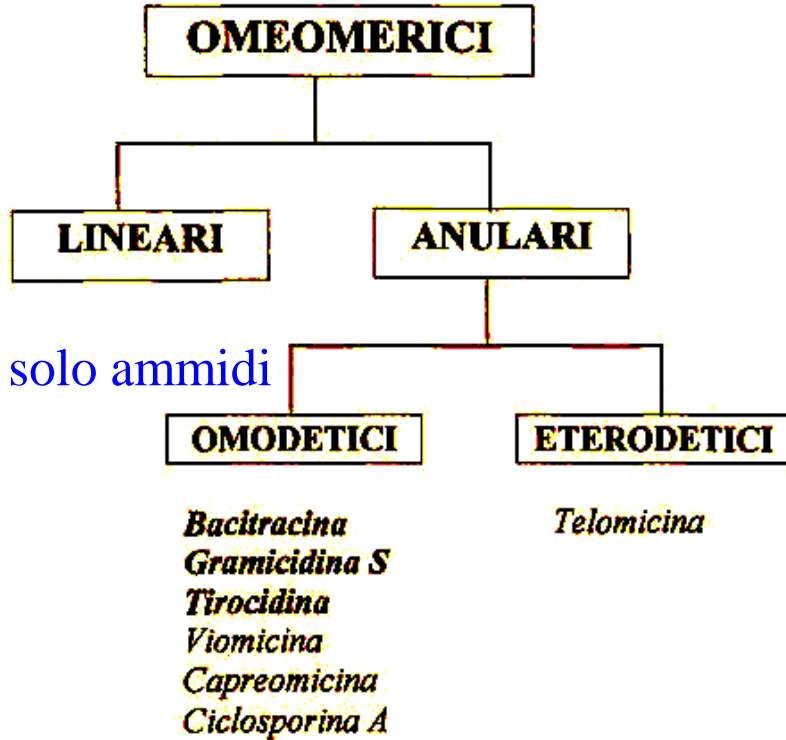
Bacitracina lega IPP prevenendo l'azione della pirofosfatasi che attiva IPP con conseguente riduzione di questo carrier.

L'uso o.s. è potenzialmente utile nella eradicazione dal tratto gastrointestinale di enterococchi vancomicina resistenti (VRE), ma anche possibilità di resistenza acquisita da *Str. mutans*.

# ANTIBIOTICI POLIPEPTIDICI (CICLOPEPTIDI)

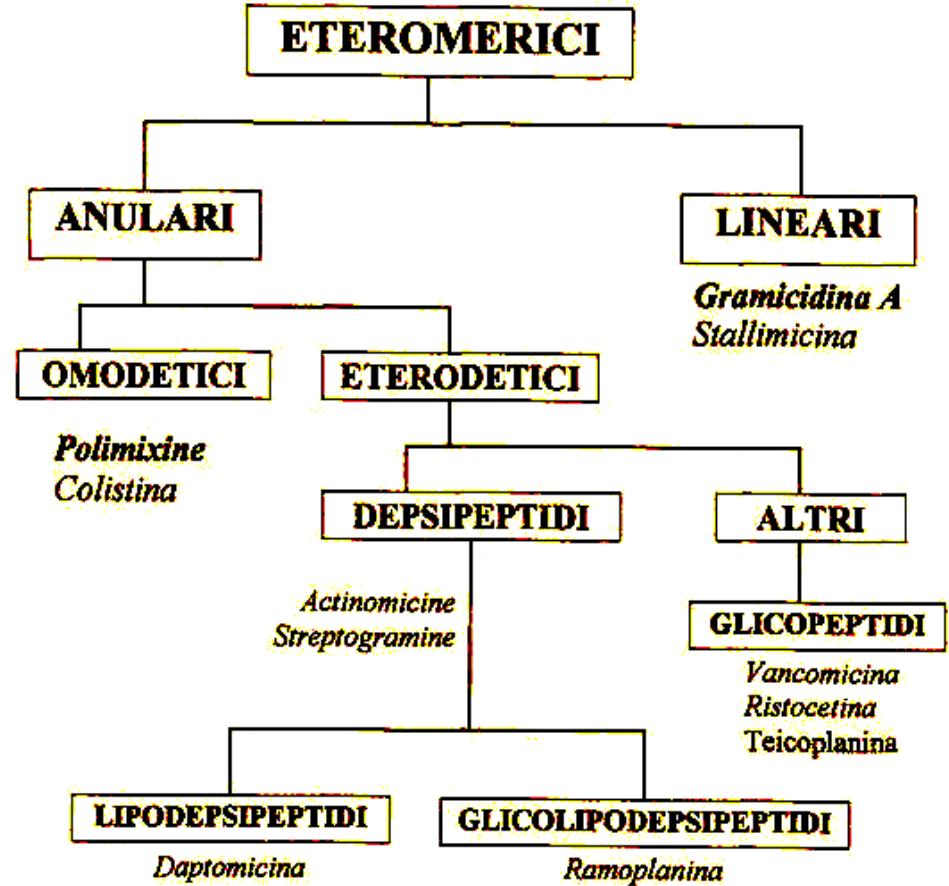
- Numerose specie batteriche producono **miscele di peptidi ciclici dotati** di proprietà antibiotiche, contenenti **D-aa**,  **$\beta$ -aa**, **gruppi imminici**, **zolfo**; spesso portano una catena laterale costituita da un **acido grasso**.
- Di conseguenza **non sono facilmente metabolizzabili** (resistenti all'azione di proteasi e peptidasi): somministrazione per os
- **Idrosolubili** e gravemente letali per i batteri suscettibili.
- Aderiscono alla **membrana batterica**, modificandone la permeabilità e causando l'uscita di metaboliti essenziali e l'ingresso di sostanze indesiderate
- Notevolmente **tossici per l'uomo**; riservati per situazioni particolarmente gravi.
- I batteri sviluppano **difficilmente resistenza**
- Stabilità: le soluzioni devono essere **protette da luce, calore e pH estremi**

solo a.a.



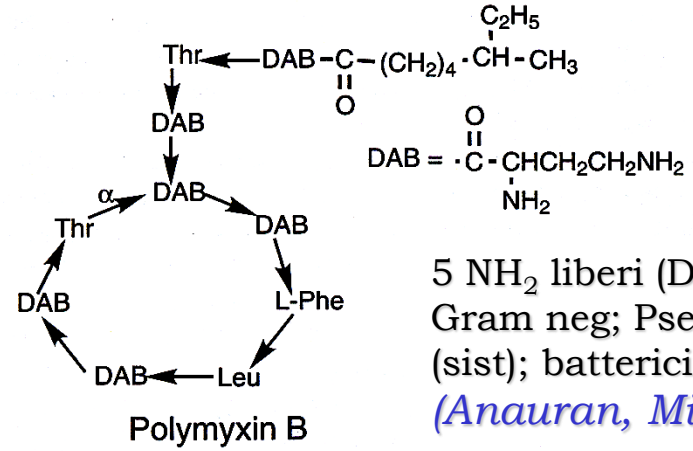
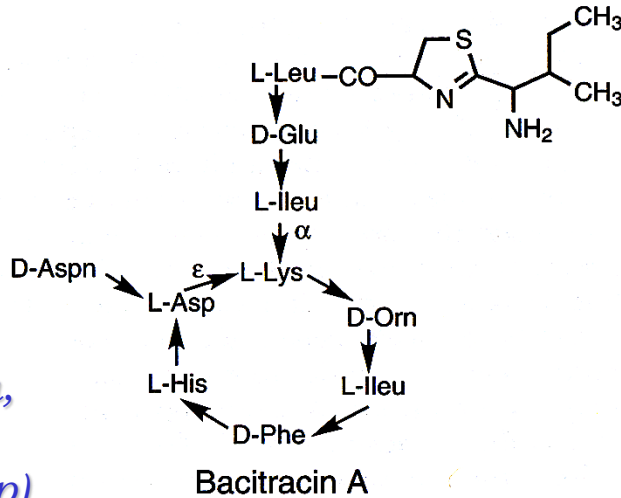
solo ammido

a.a. + altre unità

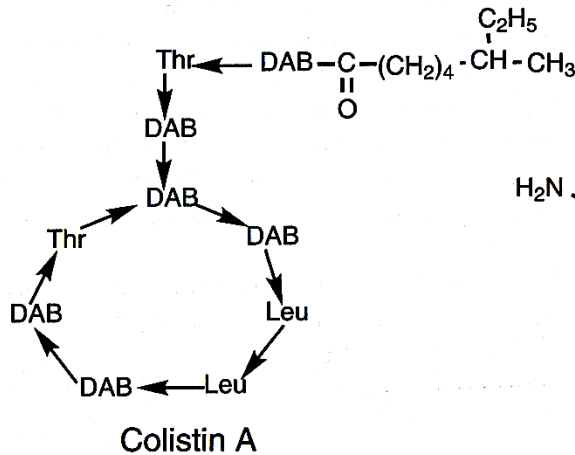


# Antibiotici polipeptidici ciclici

*(Orobiocin,  
Bimixin  
Enterostop)*

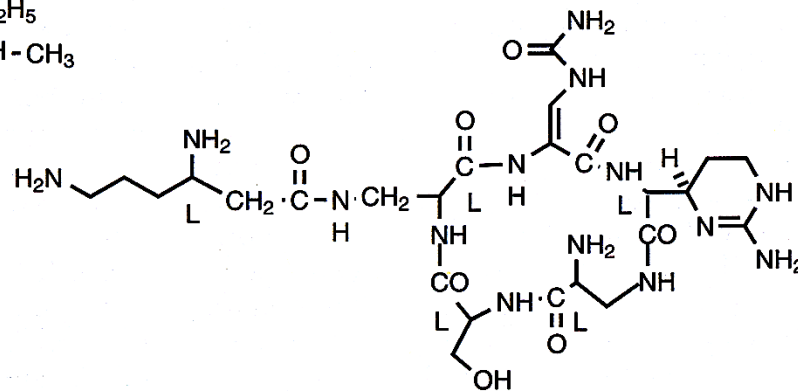


5 NH<sub>2</sub> liberi (DAB)  
Gram neg; Pseudomonas  
(sist); battericida topico  
*(Anauran, Mixotone)*



GIGKFLHSAKKFGKAFVGEIMNS

Magainin II

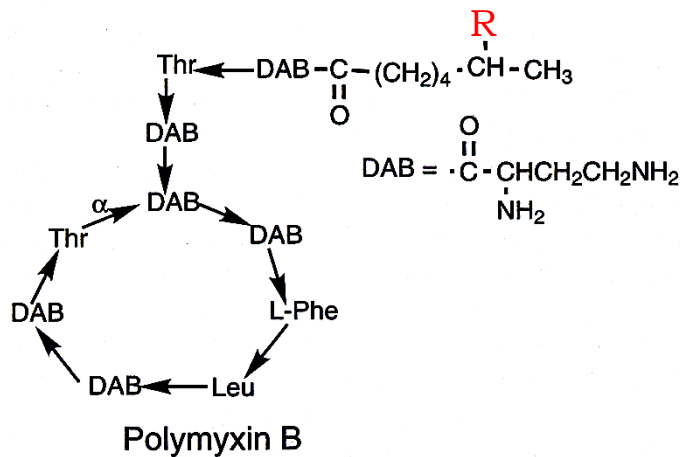


Infezioni del tratto intestinale sostenute da germi sensibili alla Neomicina ed alla Bacitracina. Nella preparazione del colon all'intervento chirurgico.

# POLIMIXINE

(polimixina B+neomicina+lidocaina: *Anauran*)

Antibiotici polipeptidici di struttura e attività simili, prodotti da *Bacillus polymyxa*



$R=C_2H_5$  Polimixina B1

$R=CH_3$  Polimixina B2

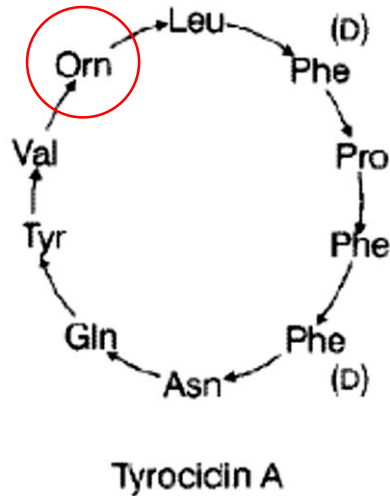
**Ciclopeptidi, Lipopeptidi basici; B1 e B2: 10 aa; E: 8 aa.** Polielettroliti cationici.

Infezioni dell'apparato urinario, meningite e setticemia, (*P. aeruginosa*) (i.m. ed e.v. ); o.s, diarree enteropatogeniche (*E. coli*, *Shigella*). Irrigazioni vescicali, (cateterismo permanente).

Battericide sia su cellule in crescita che quiescenti. A basse concentrazione l'azione battericida è proporzionale alla frazione di soluti citoplasmatici rilasciati. Si legano rapidamente e fortemente alla membrana esterna interagendo con la componente lipopolisaccaridica (fosfato vs poliammine protonate) provocando una disorganizzazione ( $Mg^{2+}$ ) e danno funzionale con incremento della permeabilità ( $K^+$ ).

# TIROTRICINA

Prodotta da *Bacillus brevis*, si tratta di una miscela di due diversi tipi di polipeptididi (*Faringotricina, Hydroticina, Rinotricina*) (+ cetrimonio bromuro-benzocaina: *Golamixin*) (+ idrortisone: *Kinogen*) (+ nitrofurale: *Furotricina*)



- ❑ **Frazione basica** (80%): Tirocidine A (10 a.a.), B, C, D e Gramicidina S (ciclopeptidi)
- ❑ **Frazione neutra** (20%): Gramicidine A, B, C, D (peptidi lineari)

> Cocchi e Gram-positivi; < Gram-negativi. La sua azione battericida si esplica direttamente sulla membrana cellulare microbica. Meccanismo d'azione: Tensioattivi cationici, danneggiano la membrana plasmatica

Tossicità: Per via parenterale sono emolitiche

Uso: Non assorbite per os, uso essenzialmente topico

Terapia topica delle stomatiti di origine batterica; Terapia topica delle riniti e sinusiti di origine batterica

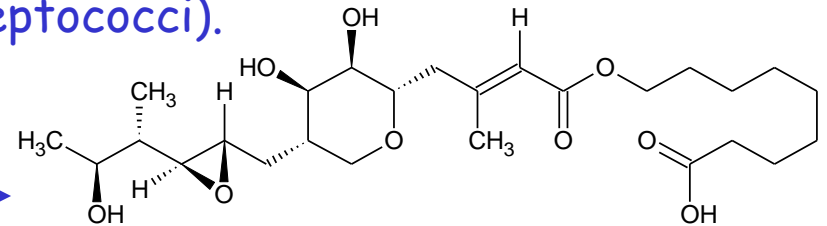


# Terapia antibatterica topica

Infezioni superficiali dell'epidermide (es. impetigo) sostenute da:

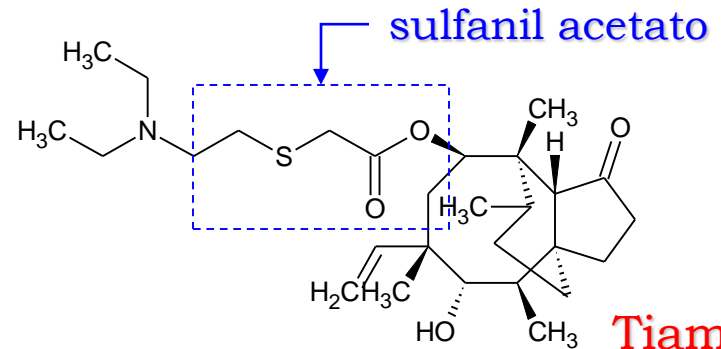
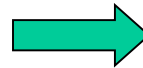
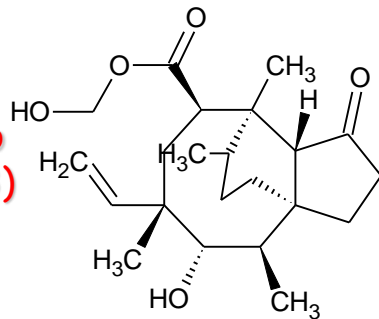
- *St. aureus*
- *Str. pyogenes* (Gruppo A  $\beta$ -haemolytic streptococci).

**Bacitracina; Polimixina B;**  
**Neomicina; Mupirocina**



Decolonizzazione da *S. aureus*: uso topico o spray. **BACTROBAN** Crema (trattamento topico delle infezioni della cute, secondarie a lesioni traumatiche come, ad esempio, piccole lacerazioni, ferite suturate o abrasioni da ceppi sensibili di *St. aureus* e *Str. Pyogenes*).

**Pleuromutilin** (fungo  
*Pleurotus mutilus*-1953)  
Gram pos)

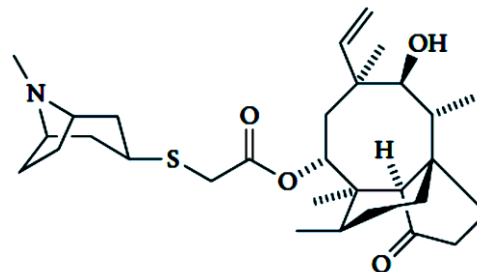


**Tiamulin**

USO  
veterinario



inibitore sintesi proteica batterica  
per *binding* ad un sito della  
subunità 50S (# da macrolidi)

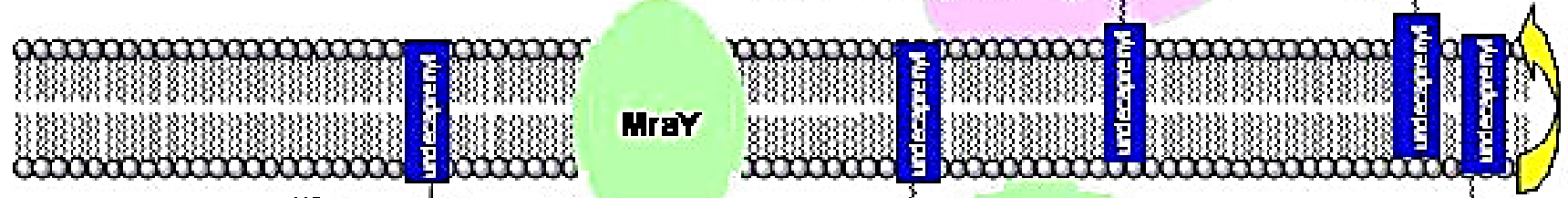
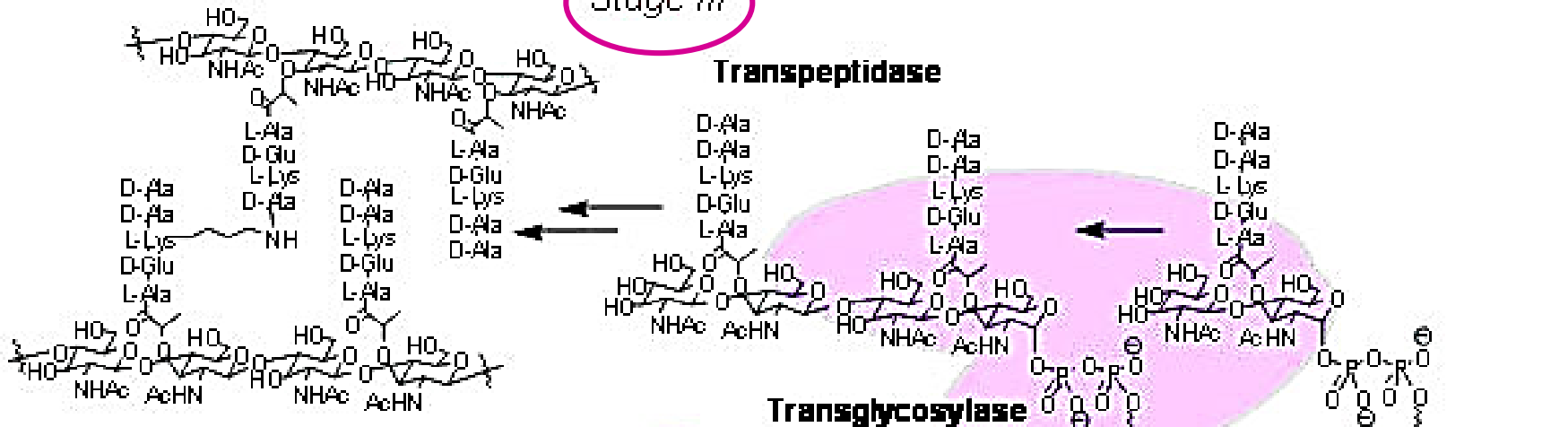


**Retapamulin**  
(GlaxoSmithKline,  
approvazione Giu 2007)

Peptidoglycan

PERIPLASM

Stage III



Stage I

UDP-MurNAc pentapeptide

Lipid I

MurG

UDP-GlcNAc

Lipid II

Stage II

CYTOPLASM