



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**EFFECTO DE LOS ANTIMICROBIANOS EN LAS  
ESTRUCTURAS Y METABOLISMO  
BACTERIANO**

**T E S I N A**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**CIRUJANO DENTISTA**

**P R E S E N T A:**

**MIGUEL ANGEL RAMÍREZ SALAZAR**

**DIRECTORA: DRA. SANTA PONCE BRAVO**

**MÉXICO, D. F.**

**2004**

*16/300  
Santa Ponce Bravo*



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

*“Porque Dios, da la sabiduría,  
y de su boca viene el conocimiento  
y la inteligencia “*

*Proverbios 2:6*

## AGRADECIMIENTOS

*Principalmente a Dios por permitirme vivir y cumplir cada uno de mis propósitos; y a todas las personas que de una u otra forma han intervenido en mi formación profesional, a toda mi familia y en especial a la mejor mamá del mundo...*

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Miguel Ángel Ramírez

Salazar

FECHA: 02/04/04

FIRMA: [Firma]

*Muy particularmente agradezco a la Dra. Santa Ponce por su apoyo brindado para la realización de este trabajo.*

# ÍNDICE

	<b>PÁGINA</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	7
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	8
<b>A. CONCEPTOS GENERALES</b>	8
<b>B. ESTRUCTURAS BACTERIANAS</b>	9
1. SÍNTESIS DE PARED CELULAR	9
1.1 Síntesis de precursores en el citoplasma	11
1.2 Transporte del precursor a través de la membrana citoplásmica y formación de un polímero de peptidoglicano (disacárido pentapéptido	12
1.3 Formación o elongación del polímero lineal	12
1.4 Formación de puentes entre los polímeros	12
2. SÍNTESIS DE PROTEÍNAS	12
2.1 Participantes clave en la síntesis de proteínas	13
2.2 Traducción	15
3. SÍNTESIS DE METABOLITOS	20
4. SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS	22

<b>C. MODO DE ACCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS SOBRE LAS</b>	<b>26</b>
<b>ESTRUCTURAS BACTERIANAS</b>	
<b>1. INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR</b>	<b>26</b>
1.1 Betalactámicos	26
1.2 Penicilinas	28
1.3 Bencilpenicilina o penicilina G	28
1.4 Penicilina V	28
1.5 Cefalosporinas	29
1.6 Cefamicinas o 7 –metoxi-cefalosporinas	31
1.7 Clavaminas	31
1.8 Carbapenemas	31
1.9 Oxacefeminas	31
1.10 Bacitracina y cicloserina	31
1.11 Vancomicina	32
1.12 Fosfomicina	32
<b>2. INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS</b>	<b>33</b>
2.1 Tetraciclinas	34
2.2 Cloranfenicol	35
2.3 Aminoglucósidos	35
2.4 Eritromicinas (macrólidos)	37
2.5 Lincomicina (Lincosamida)	37
2.6 Estreptomicina	38

3. INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE METABOLITOS ESENCIALES	39
3.1 Sulfonamidas (sulfamidas)	39
3.2 PAS	39
3.3 Trimetoprim	40
4. INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS	42
4.1 Ácido nalidíxico	42
4.2 Novobiocina	42
4.3 Actinomicinas	42
4.4 Quinolonas (y análogos)	43
<b>D. RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS</b>	<b>43</b>
1. MUTACIÓN	44
1.1 Tipos de mutación	46
1.2 Mecanismos de producción	47
1.3 Bases moleculares	47
1.3.1 Sustitución	47
1.3.2 Adición o delección	48
1.3.3 Transducción generalizada	50
1.3.4 Transducción restringida	50

# **EFFECTO DE LOS ANTIMICROBIANOS EN LAS ESTRUCTURAS Y METABOLISMO BACTERIANO**

## **I. INTRODUCCIÓN**

La Microbiología es la ciencia que estudia a los microorganismos y estos son agentes causales de un sin número de enfermedades de tipo bacteriano. Por tal motivo es importante conocer su composición estructural y metabolismo para comprender cuales son los mecanismos de acción de los diferentes fármacos y en que sitios de la estructura bacteriana actúan y/o momento del metabolismo. En muchos casos la terapéutica empleada fracasa por un mal manejo por parte del profesional o también por los pacientes que no se administran en tiempo y dosis indicada el fármaco, esto nos da como consecuencia el surgimiento de cepas resistentes o reacciones de hipersensibilidad por parte del paciente.

# EFFECTO DE LOS ANTIMICROBIANOS EN LAS ESTRUCTURAS Y METABOLISMO BACTERIANO

## II. MARCO TEÓRICO

### A. CONCEPTOS GENERALES

Para poder conocer la acción farmacológica del antibacteriano es necesario recordar ciertos conceptos como:

**Antimicrobiano:** Es toda sustancia de origen natural, sintética o semisintética que inhibe los microorganismos a una dilución elevada y ejerce su acción a nivel molecular en una estructura o momento del metabolismo de un microorganismo. (1,2)

**Antibiótico:** Es todo compuesto químico producido por microorganismos vivos capaz de inhibir el crecimiento o destruir determinadas especies microbianas, de forma específica, a bajas concentraciones y sin o poca toxicidad para el organismo humano. (1,2)

**Quimioterápico:** Es todo compuesto químico con las mismas características que los antibióticos, excepto que son producidos por síntesis química en lugar de ser producidos por microorganismos vivos. (1,2)

**Antibacteriano de Amplio Espectro:** Es el antibiótico que interfiere en el crecimiento de numerosas especies de bacterias. (2,3)

**Antibacteriano de Espectro Reducido:** Es el antibacteriano que actúa frente a un número limitado de especies. (1,3)

**Toxicidad selectiva:** Es la característica de los antibióticos que permiten una aplicación práctica en la medicina. Se refiere al hecho de que la toxicidad para las células del organismo humano es mínima sin embargo son tan activos que pueden destruir las bacterias patógenas en el hospedador (sangre u otros tejidos). (1,3)

**Bacteriostático:** Es el antimicrobiano que bloquea el desarrollo y multiplicación de las bacterias, pero no produce un efecto lítico. Su efecto es reversible. (3)

**Bactericida:** Es el antimicrobiano que provoca la muerte de todas las bacterias, y es irreversible. (3)

## **B. ESTRUCTURAS BACTERIANAS**

### **1. Síntesis de Pared Celular**

La pared celular es un elemento constitutivo de la mayoría de las bacterias, sin embargo no existe en los micoplasmas. Se compone por polisacáridos, proteínas y lípidos, en las grampositivas hay un polímero denominado mureína o peptidoglucano o glucano, junto a ácidos teicoicos y lipoteicoicos, (figura1-a) por el contrario en las gramnegativas la pared es multiestratificada y destaca una membrana externa y un periplasma (figura1-b). En el interior de este último hay una banda que constituye el peptidoglucano. En las bacterias, la unidad estructural del peptidoglucano está formado por dos aminoazúcares, el ácido N-acetilmurámico (NAM) y la N-acetilglucosamina (NAG) y diversos aminoácidos por lo general cuatro o cinco de las series D y L. El NAM y el NAG se unen por enlaces glucosídicos beta.

Un ejemplo característico de mureína de bacterias grampositivas es la del *Staphylococcus aureus* donde las secuencias de aminoácidos unidos al NAM es L-alanina (L-ala), D-glutámico (D-glu), L-lisina (L-lis) y D-Alanina (D-ala).

Figura 1-A Pared Bacteriana Grampositiva

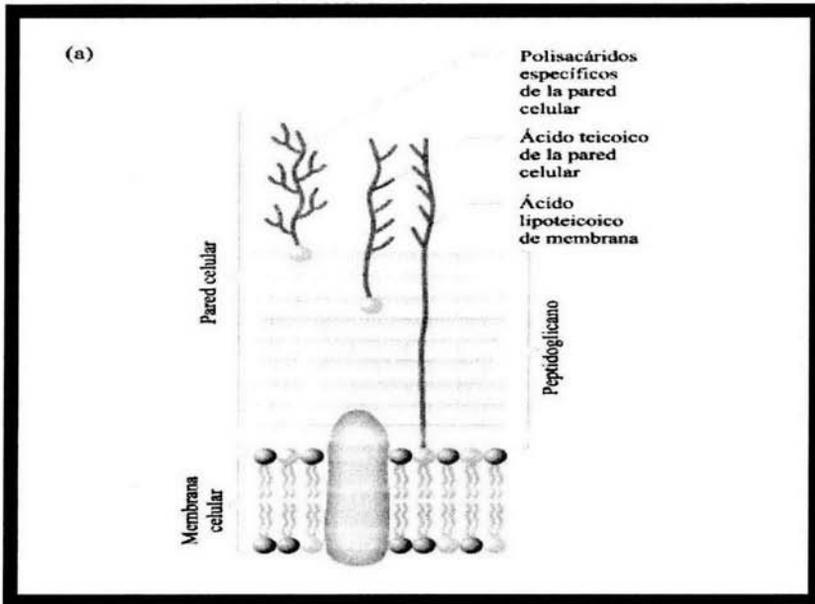
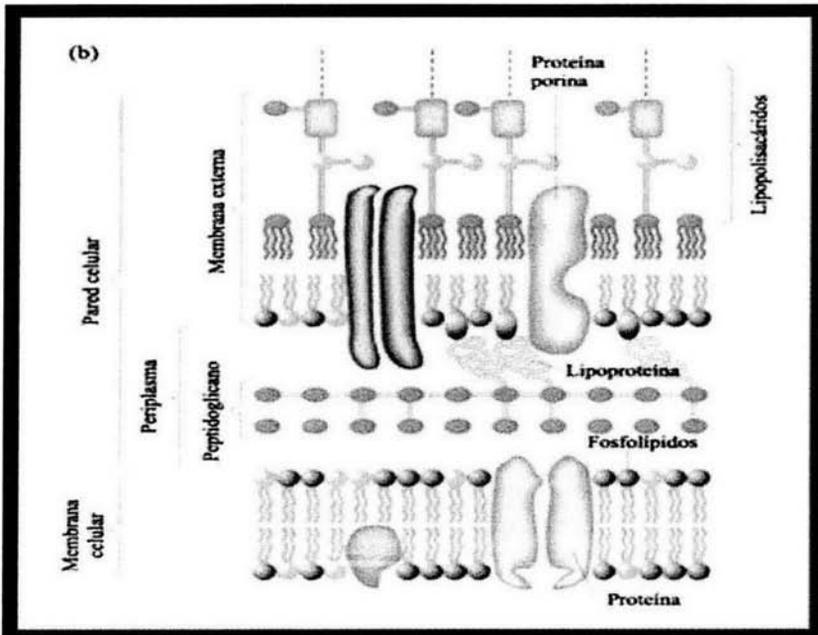


Figura 1-B Pared Bacteriana Gramnegativa



La composición del peptidoglucano en las gramnegativas es parecida al de las grampositivas pero el número de fibras y de capas es menor, así que su espesor es menor a las grampositivas. El mejor ejemplo para estudiar estas bacterias es el de la bacteria *Escherichia coli*, en este caso, los enlaces interpeptídicos son directos y la L-lis es sustituida por meso-diaminopimélico (m-DAP) como diaminoácido en la posición 3.

Es importante entender la síntesis de la pared celular, para comprender el modo de acción de determinados antibióticos como los betalactámicos. Cuenta con cuatro fases:

### **1. 1.Síntesis de precursores en el citoplasma.**

A partir de la N-acetil-glucosamina-1-fosfato (NAG-1-fosfato) se forma uridindifosfato-ácido-N-acetilmurámico-pentapéptido (UDP-NAM-pentapéptido).

Por medio de diversos sistemas energéticos y enzimáticos, la NAG-1-fosfato se convierte en UDP-NAM. A este se le incorporan secuencialmente tres aminoácidos. L-alanina, D-glutámico y L-lisina (en los gramnegativos ácido mesodiamino-pimélico), transformándose en UDP-NAM-tripéptido. Por otra parte, la L-alanina se transforma en D-alanina por una racemasa, y una sintetasa se encarga de unir dos moléculas, constituyendo el dipéptido terminal de D-alanina-D-alanina. Este se une al UDP-NAM-pentapéptido.

### **1.2. Transporte del precursor a través de la membrana citoplásmica y formación de un polímero de peptidoglicano (disacárido pentapéptido).**

En esta fase, el UDP-NAM-peptapéptido se une por un enlace pirofosfato a un lípido de la membrana (undecaprenilfosfato) que actúa como portador. Posteriormente, a este compuesto se integra N-acetilglucosamina formando el complejo NAM-pentapéptido-NAG. Después, en las grampositivas se incorpora a la lisina del peptapéptido un puente de cinco moléculas de glicicina.

### **1.3. Formación o elongación del polímero lineal.**

En esta fase, se transfiere el disacárido pentapéptido del lípido transportador de la membrana citoplásmica, a un aceptor en el extremo terminal del peptidoglicano. A su vez, el lípido transportador se regenera para su reutilización por una fosfatasa, transformándose de pirofosfato en fosfato.

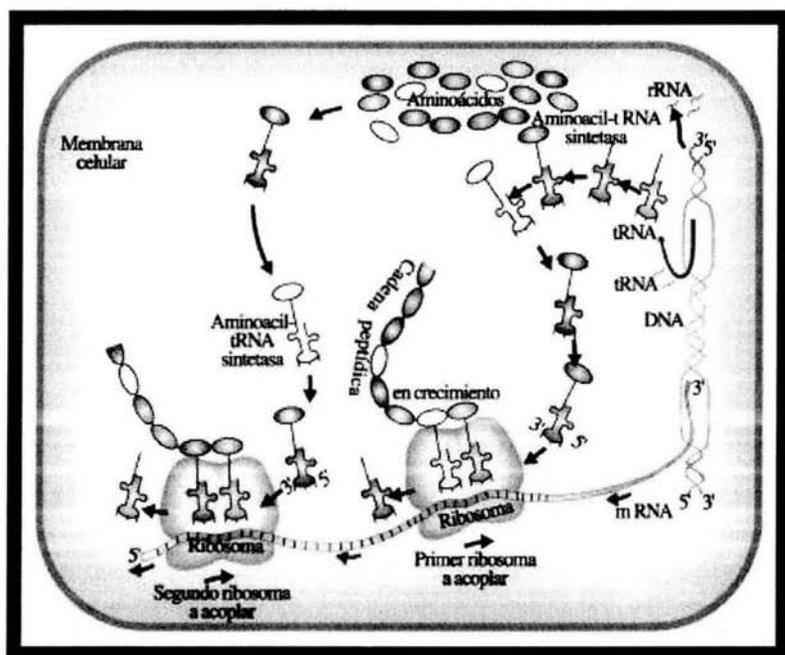
### **1.4. Formación de puentes entre los polímeros.**

Se forman puentes de unión cruzados entre el tercer aminoácido del pentapéptido y el cuarto (D-alanina) de la cadena siguiente, con liberación de la D-alanina. Esta reacción se conoce con el nombre de transeptidación. En las grampositivas, la transeptidación se realiza mediante un puente de pentaglicina, mientras que en las gramnegativas el tercer aminoácido, que es ácido meso-diaminopimélico, se une directamente con el cuarto (D-alanina). (2,3)

## **2. SINTESIS DE PROTEÍNAS**

Ya que se conoce el código genético, se puede comprender como la información codificada en el DNA y transcrita en el RNAm después se traduce a una secuencia específica de aminoácidos en una cadena polipeptídica (figura 2). Los principios básicos de la síntesis de proteínas son los mismos en las células eucarióticas y en las procarióticas, pero hay algunas diferencias en la localización de los procesos. (4)

Figura 2 Resumen General De Síntesis De Proteínas En Una Bacteria



### 2.1. Participantes clave en la síntesis de proteínas

La síntesis de proteínas requiere, además de las moléculas de RNAm, otros dos tipos de RNA: el RNA ribosómico (RNAr) y el RNA de transferencia (RNAt). Ambos se transcriben a partir de la cadena molde de DNA de la misma manera que el RNAm. Estas moléculas difieren del RNAm, tanto en su estructura como en su función. En la mayoría de las células, el RNAr es el tipo más abundante, un hecho que dificultó la búsqueda del RNAm, que típicamente tiene una existencia muy transitoria en una célula de *Escherichia coli*. El RNAr junto con un grupo de proteínas asociadas forma los ribosomas. Cada ribosoma es una gran maquinaria de síntesis de proteínas. Los ribosomas consisten en dos subunidades. En los ribosomas de *Escherichia coli*, la subunidad más pequeña (30S) tiene un tipo de RNAr, conocido comúnmente como RNAr 16S, y una sola molécula de cada una de 21 proteínas diferentes. La subunidad de mayor tamaño (50S) tiene dos tipos

de RNAr, uno conocido como RNAr 5S y el otro como RNAr 23S, además de 34 proteínas diferentes.

La subunidad ribosómica más pequeña tiene un sitio de unión para la molécula de RNAm. En *Escherichia coli* y otros procariotas, el extremo conductor (5') de la molécula de RNAm se une a este sitio por una secuencia específica, que es complementaria del extremo 3' del RNAr 16S. La unión del extremo 5' del RNAm al ribosoma ocurre aunque el resto de la molécula aún este siendo transcrita.

El ribosoma cuenta con dos sitios de unión para el RNAt, denominados sitios P (peptídico) y A (aminoacílico).

Las moléculas de RNAt son, por así decirlo, traductoras del lenguaje de los ácidos nucleicos al lenguaje de las proteínas. Estas moléculas, comparadas con los otros tipos de RNA, son relativamente pequeñas. Hay más de 20 tipos diferentes de RNAt en cada célula, por lo menos uno para cada uno de los tipos de aminoácidos que se encuentran en las proteínas. Cada molécula de RNAt tiene dos sitios de unión importantes. Uno de ellos, conocido como el anticodón, se acopla al codón de la molécula de RNAm. El otro, en el extremo 3' de la molécula de RNAt, se acopla a un aminoácido particular. Así, las moléculas de RNAt permiten que los aminoácidos se alineen de acuerdo con la secuencia de nucleótidos en el RNAm y, así, suministran el eslabón entre los ácidos nucleicos y las proteínas, que son los dos lenguajes de la célula viva.

Todas las moléculas de RNAt presentan una estructura tridimensional (estructura secundaria) similar a una hoja de trébol con regiones de la molécula formando doble cadena. De este plegamiento depende su función. El extremo 3' de la molécula, el que se acopla al aminoácido, siempre termina en una secuencia (5')-CCA-(3'). La unión de las moléculas de RNAt a sus aminoácidos es producida por un grupo de enzimas conocidas como *aminoacil-RNAt sintetasas*. Hay al menos veinte aminoacil-RNAt sintetasas diferentes, una o más para cada aminoácido. Cada una de estas enzimas tiene un sitio de unión para cada aminoácido

particular y otro para su molécula de RNAt correspondiente y cataliza la unión entre ambos. El complejo aminoácido-RNAt se denomina *aminoacil-RNAt*.

La reacción enzimática que une un aminoácido con su molécula de RNAt ocurre en dos pasos. Posteriormente, el complejo aminoacil-RNAt se une por puentes de hidrogeno a la molécula de RNAm, anticodón con codón, lo que posibilita que el RNAt coloque al aminoácido especificado en su lugar. Luego, solo cuando se hubo formado un nuevo enlace peptídico que une el aminoácido recién llegado con la cadena polipeptídica en crecimiento, se rompe el enlace entre el RNAt y el aminoácido. Entonces, se desprende la molécula de RNAt, que queda libre para unirse a otra molécula del aminoácido correspondiente y repetir así el ciclo. (4)

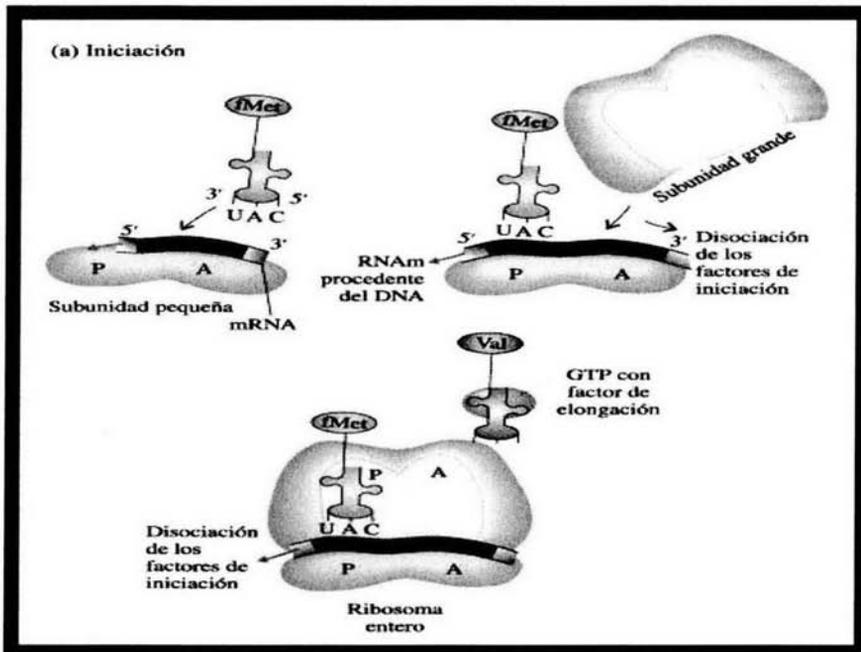
## 2.2. Traducción

La síntesis de proteínas, es también llamada traducción, dado que es la transferencia de información del lenguaje de los nucleótidos al de los aminoácidos. Se desarrolla en tres etapas: Iniciación, elongación y terminación.

La iniciación comienza cuando la subunidad ribosómica menor se acopla a una cadena de RNAm cerca de su extremo 5', exponiendo su primer codón o codón iniciador (figura 2-a). En *Escherichia coli* el extremo 3' del RNAm aún esta unido a la hélice de DNA, y la transcripción continúa aunque comience la traducción en el extremo 5'. A continuación el primer RNAt –el RNAt iniciador –se coloca en su lugar y se aparea con el codón iniciador RNAm. Este codón iniciador, que habitualmente es (5')-AUG-(3'), se aparea en forma antiparalela con el anticodón del RNAt (3')-UAC-(5'). El RNAt iniciador entrante, que se une al codon AUG, lleva una forma modificada del aminoácido metionina, *N*-formilmetionina o (fMet). Esta fMet será el primer aminoácido de la cadena polipeptídica recién sintetizada que, en general, es rápidamente removido. La combinación de la subunidad ribosómica pequeña, el RNAm y el RNAt iniciador se conoce como *complejo de iniciación*. La formación de este complejo requiere proteínas adicionales, los *factores de iniciación*, se encuentran solo en la subunidad menor del ribosoma y catalizan varios de estos pasos. El RNAt iniciador esta ubicado en el sitio P de la subunidad

mayor, uno de los sitios de unión para las moléculas de RNAt. Luego, se liberan estos factores de iniciación y la subunidad ribosómica mayor se une a la subunidad menor. La energía para este paso la suministra la hidrólisis del trifosfato de guanosina (GTP).

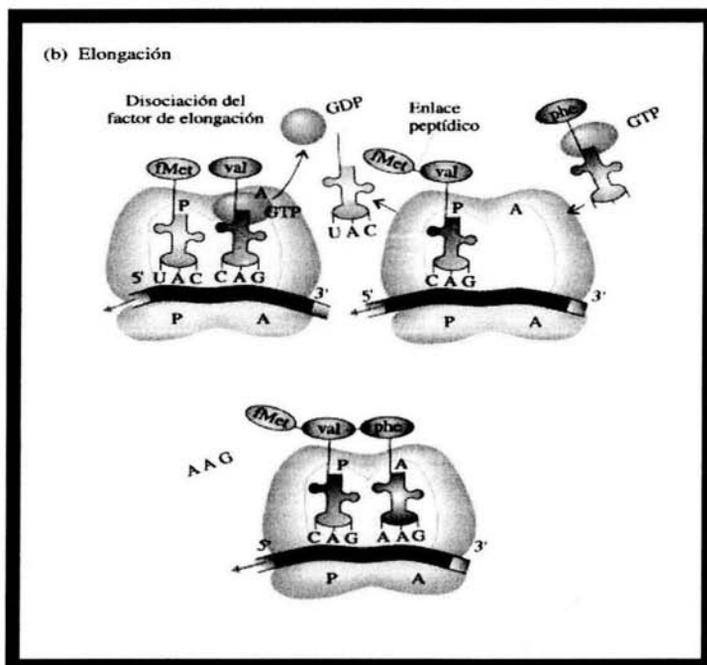
Figura 2-A Iniciación



Una vez que el ribosoma completo se ha ensamblado en el codón de iniciación, comienza la etapa de elongación. Durante esta etapa, el sitio A de un ribosoma (cuyo sitio P esta ocupado por una RNAt con la cadena peptídica en crecimiento o por el RNAt iniciador) será ocupado de forma provisional por sucesivos aminoacil-RNAt. Los aminoacil-RNAt que ocupen el sitio A serán aquellos cuyo anticodón sea complementario al codón que queda expuesto en ese sitio. La entrada del aminoacil-RNAt al sitio A del ribosoma requiere su unión previa con una proteína llamada *factor de elongación*, que en su forma activa esta unida al GTP. Al aparearse el RNAt con el RNAm, se dispara la hidrólisis del GTP por parte del factor de elongación que luego se disocia, permitiendo que el aminoacil-RNAt permanezca unido por un corto periodo al RNAm (figura 2-b).

Cuando tanto los sitios A como P están ocupados, una enzima, la peptidil-transferasa, que es parte de la subunidad mayor del ribosoma, cataliza la formación de un enlace peptídico entre los dos aminoácidos, acoplado el primero (fMET) al segundo. El primer RNAt, entonces, se libera. El ribosoma mueve un codón a lo largo de la cadena de RNAm; en consecuencia, el segundo RNAt, al cual ahora se encuentran acoplados la fMet y el segundo aminoácido, se transfiere de la posición A, a la posición P. Un tercer RNAt se ubica en la ahora libre posición A, apareado al tercer codón del RNAm, y se repite el paso. La posición P acepta al RNAt que carga con la cadena polipeptídica creciente; la posición A acepta al RNAt que porta el nuevo aminoácido que será añadido a la cadena. A medida que el ribosoma se mueve a lo largo de la cadena del RNAm, la porción iniciadora de la molécula de RNAm es liberada y otro ribosoma puede formar con ella un complejo de iniciación. Un grupo de ribosomas que leen la misma molécula de RNAm se conoce como polisoma.

Figura 2-B Elongación



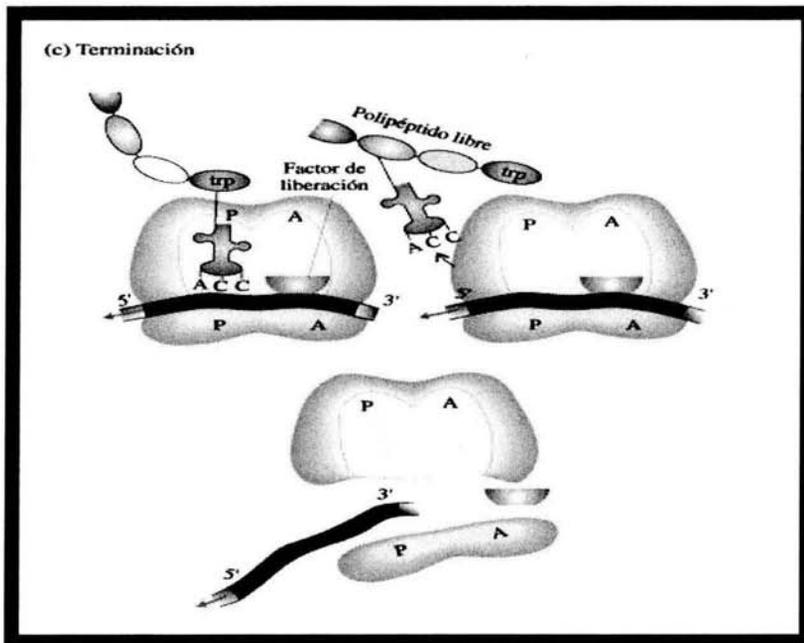
Hacia el final de la secuencia de la molécula de RNAm, hay un codón que sirve como señal de terminación. Se conocen tres codones de terminación –UAG,UAA Y UGA- y frecuentemente hay más de uno presente en un RNAm dado.

No existe ningún RNAt cuyo anticodón se aparee con estos codones, de manera que no entrara ningún RNAt al sitio A para aparearse con ellos. Existen ciertas proteínas citoplasmáticas, los factores de liberación que se unen a cualquier codón de terminación que alcanza el sitio A del ribosoma. Estas proteínas alteran la actividad de la peptidil transferasa, lo que provoca que el

polipéptido se separe del RNAt. Así, cuando se alcanza un codon de terminación, se detiene la traducción, la cadena polipeptídica se desprende y las dos subunidades ribosómicas se separan (figura 2.c). Se estima que *Escherichia coli* puede sintetizar hasta 3,000 proteínas diferentes, cada una de las cuales es ensamblada de esta misma forma.

Como ya se mencionó, el DNA tiene la información para la síntesis de proteínas y las proteínas, a su vez participan en la síntesis de DNA o de RNA. Parece poco probable que pueda existir uno sin los otros. Sin embargo, en épocas prebióticas habría existido un “mundo de RNA” en el cual los RNA habrían tenido capacidad catalítica y habrían llevado a cabo su propia duplicación. (4)

Figura 2-c Terminación



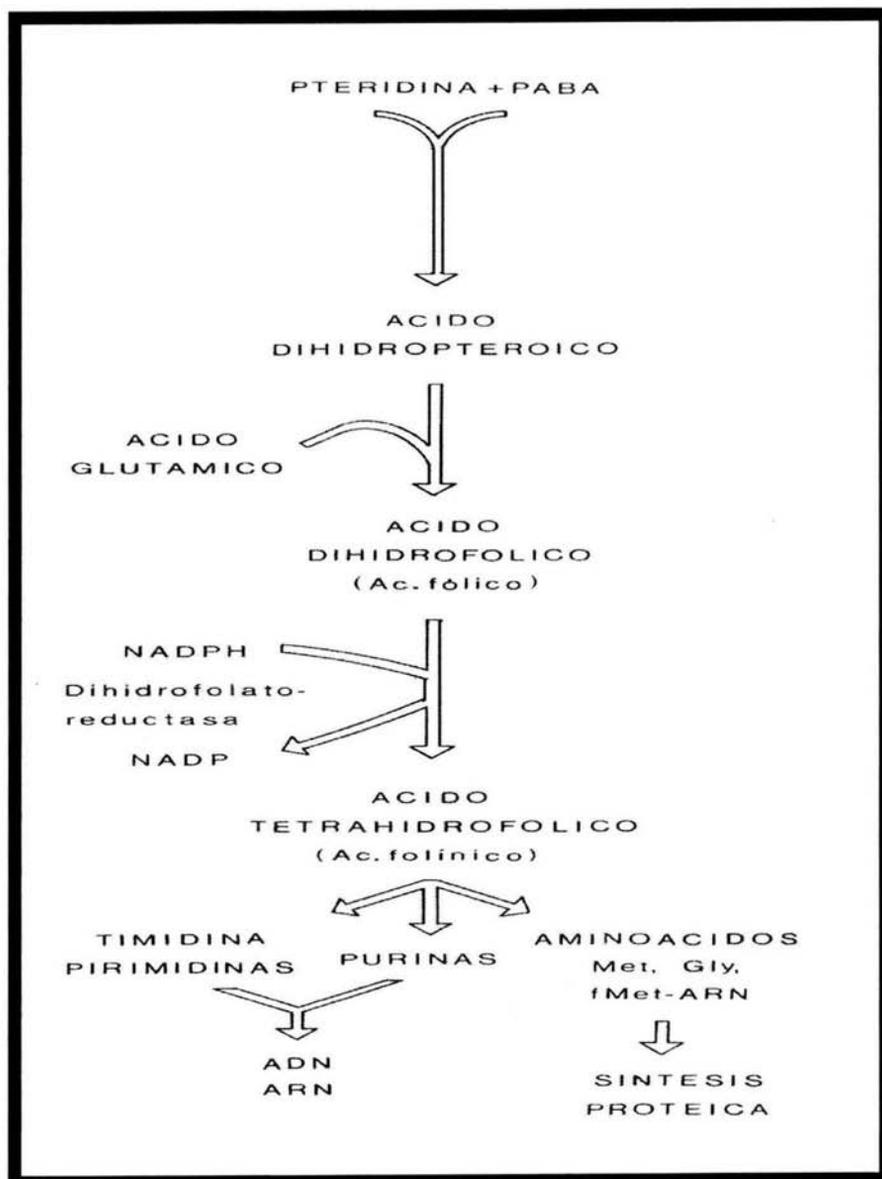
### 3. SINTESIS DE METABOLITOS

Las células procarióticas sintetizan compuestos que las células humanas obtienen del ambiente, las bacterias metabolizan sustratos poco comunes.

Las bacterias requieren del ácido P-aminobenzoico (PABA) para sintetizar tetrahidrofolato (Figura3-1)

La síntesis de ácido fólico se inicia con la fusión de pteridina (en forma de pirofosfato de 2-amino-4-hidroxi,-6-dihidropteridinil-metil) m con PABA para formar ácido dihidropterico. (1,2)

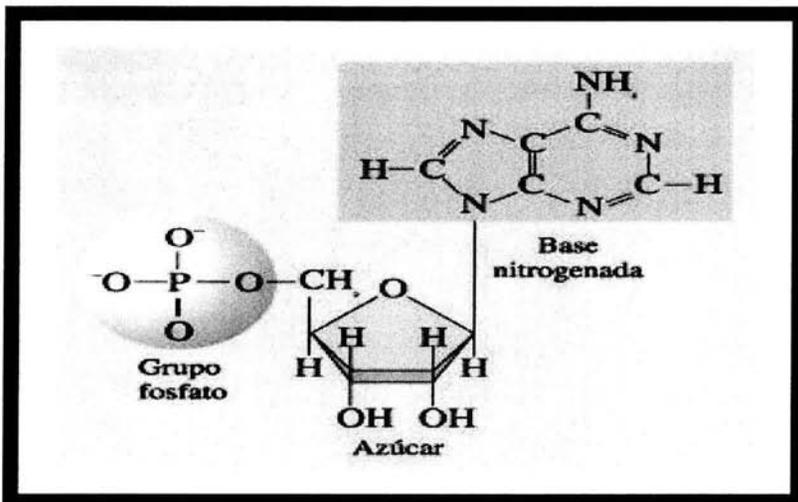
Figura 3-1 Síntesis de ácido fólico



#### 4. SINTESIS DE ACIDOS NUCLEICOS

La información proveniente de las estructuras de la enorme variedad de moléculas de proteínas que se encuentran en los organismos, esta codificada en moléculas conocidas como ácidos nucleicos, y es traducida por éstas. Así las proteínas se forman de cadenas de aminoácidos, los ácidos nucleicos están formados por cadenas de nucleótidos. Un nucleótido es una molécula más compleja que un aminoácido (figura 4-1). Está formado por tres subunidades: Un grupo fosfato, un azúcar de 5 carbonos y una base nitrogenada.

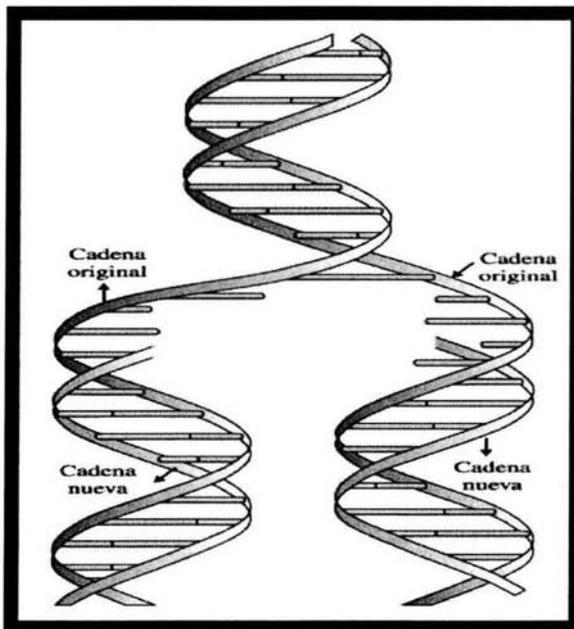
Figura 4-1 nucleótido



La subunidad azúcar de un nucleótido, puede ser ribosa o desoxirribosa que contiene un grupo oxidrilo menos que la ribosa. La ribosa es el azúcar en los nucleótidos que forman en ARN y la desoxirribosa es el azúcar en los nucleótidos que forman el ADN. Hay 5 bases nitrogenadas diferentes en los nucleótidos la adenina y guanina (purinas) y la citosina, timina y uracilo (pirimidinas). La adenina, la guanina y la citosina se encuentran tanto en DNA como en RNA, mientras que la timina se encuentra solo en el DNA y el uracilo solo en el RNA.

Aunque sus componentes son semejantes, el DNA y el RNA desempeñan papeles diferentes. El DNA es el constituyente primario de los cromosomas y portador del mensaje genético y el RNA transcribe el mensaje genético del DNA y lo traduce a proteínas. El principal portador de energía en todos los procesos biológicos es una molécula llamada ATP (adenosintrifosfato) en ella se observan los tres grupos fosfato. Los enlaces que unen estos tres puntos son débiles y pueden romperse con cierta facilidad por hidrólisis.

**Figura 4-2 Replicación de DNA**



La replicación del DNA ocurre una vez en cada generación celular y requiere un número de enzimas diferentes que catalizan diferentes partes del proceso. La iniciación de la replicación comienza en una secuencia específica de nucleótidos conocida como el origen de la replicación. Requiere proteínas iniciadoras además de enzimas diferentes como la Helicasa que rompen los puentes de hidrógeno y abren la hélice, y a medida que las cadenas se separan corren el peligro de superenrollarse más y aquí entra en acción la topoisomerasa, que rompe y reconecta las cadenas de la hélice permitiendo que giren y se aliviane la tensión. Esto permite que entre en acción la DNA polimerasa, que es la encargada de la síntesis real de las nuevas cadenas. La zona de síntesis aparece como una burbuja de replicación, en cualquier extremo de la burbuja donde las cadenas comienzan a ser separadas por la helicasa y se sintetizan las nuevas cadenas (figura 4-2), la molécula parece formar una estructura en Y conocida como orquilla de replicación. La replicación es bidireccional y hay dos orquillas de replicación que se mueven en direcciones opuestas desde el punto donde se origina.

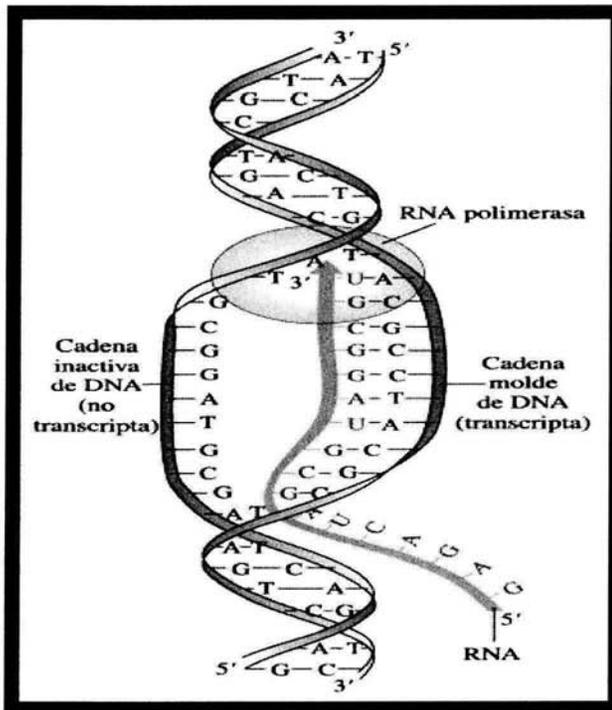
Para la síntesis de una nueva cadena complementaria de DNA se requiere la cadena vieja que sirve de molde, esta secuencia es provista por un cebador formado por nucleótidos de ARN. El RNA es un ácido nucleico relacionado con el DNA, pero se diferencia de este último en que contiene la azúcar de 5 carbonos ribosa en lugar de desoxirribosa y la base nitrogenada uracilo en lugar de timina. Los nucleótidos de RNA pueden formar puentes con los nucleótidos de la cadena del DNA, siguiendo un principio de complementariedad similar al del DNA, la guanina se aparea con la citosina, la adenina del RNA se aparea con la timina del DNA, y el uracilo del RNA se aparea con la adenina del DNA. En la cadena simple abierta del DNA la síntesis del cebador del RNA es catalizada por la RNA primasa. Con los cebadores del RNA colocados en el lugar correcto y apareados a la cadena complementaria, las DNA polimerasas comienzan a sintetizar nuevas cadenas de DNA (Figura 4-2). Se sintetizan las cadenas del DNA en dirección 5'a 3', o sea que los nucleótidos entrantes son añadidos solo al extremo 3' de la

cadena. La cadena 5' a 3' se sintetiza continuamente como una sola unidad, y la cadena 3' a 5' se sintetiza de manera discontinua como una serie de fragmentos cada uno de los cuales es sintetizado en la dirección 5' a 3'. La cadena que se sintetiza de manera continua se conoce como cadena adelantada y la que se sintetiza como serie de fragmentos se conoce como cadena rezagada.

Para la síntesis de la cadena adelantada es necesaria la presencia de un único cebador en un único sitio, pero para la síntesis de los fragmentos que forman la cadena rezagada se necesitan múltiples cebadores dispuestos a intervalos.

El papel de los cebadores del RNA, en ambas cadenas es suministrar cadenas de nucleótidos correctamente apareadas con grupos 3'OH expuestos a los cuales las DNA polimerasas puedan comenzar a unir nucleótidos de DNA en forma secuencial. (2,3)

**Figura 4-3 Acción de la polimerasa**



## **C. MODO DE ACCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS SOBRE LAS ESTRUCTURAS BACTERIANAS.**

Los antibacterianos tienen efectos en sitios y receptores específicos los cuales impiden se lleven a cabo la síntesis de los diferentes componentes como es el caso de la pared celular, de proteínas o alteraciones en la función de la membrana citoplásmica, estos son aspectos importantes en la funcionalidad de una bacteria patógena dentro del hospedador, existen casos de bacterias que pueden sobrevivir aún sin su pared y es más pueden replicarse como es el caso de las formas L.

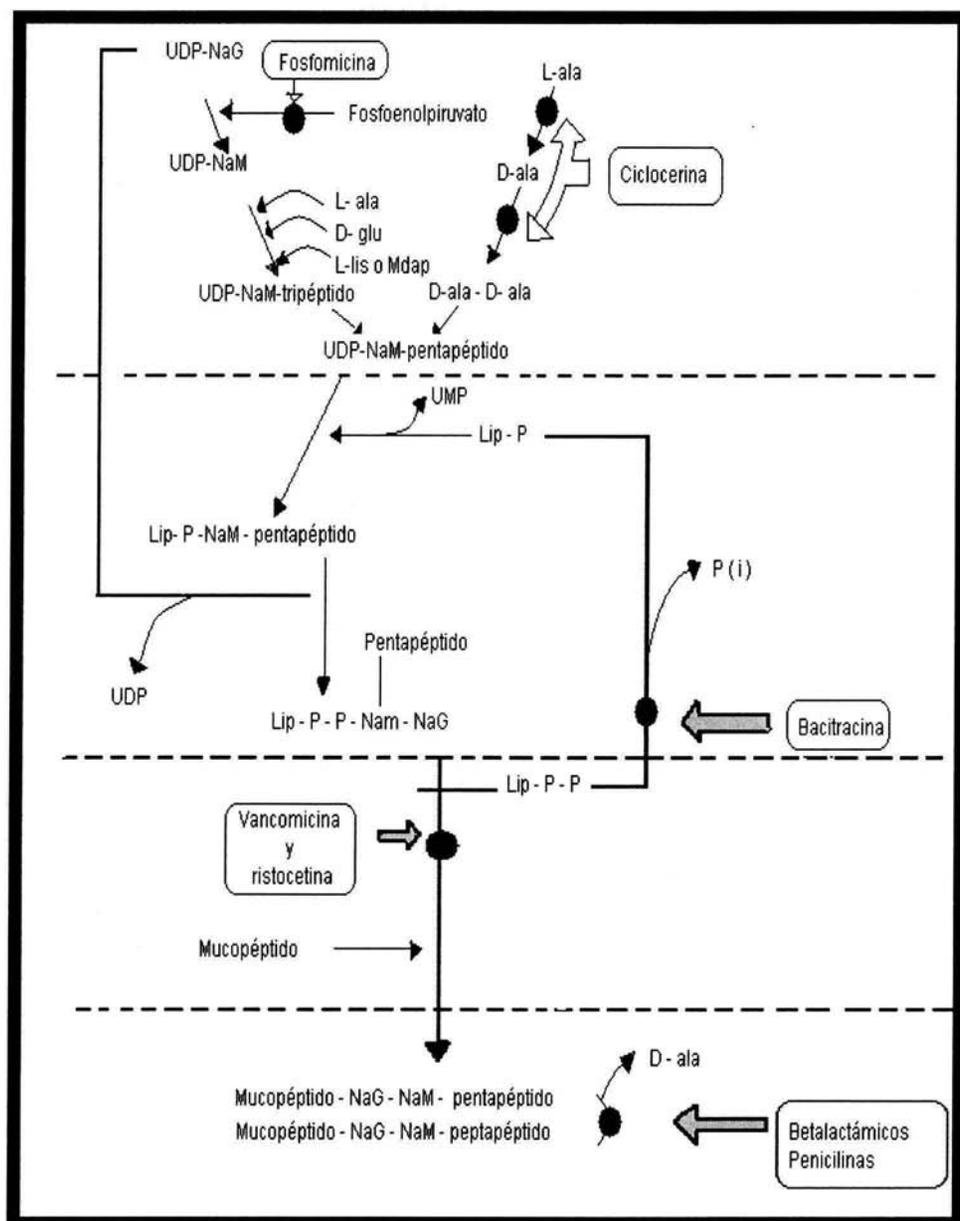
### **1. INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR**

Los antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular son:

#### **1.1. Betalactámicos**

Se denomina así al grupo de antibióticos que tienen un anillo betalactámico que es el sitio activo, este anillo actúa como análogo de la acil-D-alanina-D-alanina y se enlaza con el sitio activo de las enzimas transpeptidasas que catalizan la transpeptidación de las unidades MurNac dentro de la pared celular. (Figura 1.1) Estos antibióticos son poco tóxicos para el hombre al interferir en un proceso vital para las bacterias que no existen en este u otros mamíferos como es la síntesis de la pared celular. Los efectos negativos más importantes son los de tipo anafiláctico. Las bacterias han adquirido resistencia a estos fármacos gracias a la producción de betalactamasas y por la pérdida o baja afinidad de unión de los receptores proteicos para las penicilinas que las bacterias tienen en la membrana citoplásmica. (3,5)

**Figura 1-1 Mecanismo de acción de los antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular**



## 1.2. Penicilinas

La penicilina fue aislada a partir del hongo *Penicillium notatum* por Fleming en 1928.

La unidad internacional de penicilina es la actividad específica de este antibiótico contenida en 0.6 micro gramos de la sal sódica de penicilina G. Así que un miligramo de penicilina G sódica pura tiene 1 667 U, 1.0 miligramos de Penicilina G potásica pura posee 1 595 U.

Las penicilinas se clasifican básicamente sobre la base de su estructura química en 6 grupos cada uno de estos grupos químicos determina que los miembros que lo componen tengan unas determinadas propiedades farmacodinámicas y de acción sobre las bacterias. (3,5)

## 1.3. Bencilpenicilina o penicilina G

Se presenta en forma de sales. Las sales de Na y K tienen una vida muy corta por lo que existen sales con procaína y benzatína que tienen 2 moléculas de penicilina unida y se eliminan más lentamente. Aunque así se obtienen niveles inferiores en el suero. Su espectro afecta a estreptococos (a excepción de los enterococos y algunas cepas resistentes de *Streptococcus pneumoniae*) estafilococos (excepto *Staphylococcus aureus* (que producen betalactamasas) y las cepas resistentes de *Staphylococcus epidermidis*), *Neisseria* (excepto gonococos productores de betalactamasa) y anaerobios. Es el antibiótico idóneo para las infecciones provocadas por cocos y bacilos grampositivos. (3,5)

## 1.4. Penicilina V

La penicilina V tiene un espectro similar al de la penicilina G, aunque es hasta 10 veces menos activa contra especies de *neisseria* sensibles a penicilina. Se produjo al emplear un medio con donadores de fenoximetilo. La penicilina V representó un avance notable porque es más estable que la penicilina G frente al ácido del estómago. De este modo a diferencia de la penicilina G, que debe administrarse por vía parenteral, la penicilina G pudo administrarse por vía oral. En la actualidad es ampliamente difundida en el medio pediátrico y odontológico. (3,5)

## 1.5. Cefalosporinas

Son antibióticos semisintéticos que se clasifican por generaciones, la primera incluyó compuestos contra gérmenes grampositivos, pero moderada contra gramnegativos; la segunda con actividad un poco mayor contra organismos gramnegativos y algunos medicamentos con efectos contra anaerobios; la tercera tiene compuestos con menor actividad contra microorganismos grampositivos, pero posee acción mucho más intensa contra *Enterobacteriaceae*, y un subgrupo activo contra *Pseudomonas aeruginosa*; y por último las de cuarta generación tienen un espectro similar a las de la tercera generación, pero más resistentes a las beta-lactamasas. Las cefalosporinas son producidas como derivados de la cefamicina C producida por *Cephalosporium* consta de dos anillos, uno lactámico y otro dihidrotiacínico. Se ha descrito un fenómeno de tolerancia en el que las bacterias no son lisadas sino que tienen una actividad bacteriostática.

Se clasifican para su uso clínico en el hombre sobre la sensibilidad o no a las betalactamasas. Se pueden administrar por vía IM o IV y son ácidos lábiles en este grupo se recomienda usar la cefaloxina dada la toxicidad de la cefalocidina. (3,5)

**Orales:** Como cefaclor, cefadroxil y cefaticina. Tienen gran actividad frente a los cocos aerobios, con excepción del enterococo, incluidos *Staphylococcus aureus* productor o no de betalactamasas y *Staphylococcus epidermidis*. Su espectro frente a los bacilos gramnegativos es parecido al de la ampicilina y tienen actividad frente a anaerobios a excepción de *Bacteroides fragilis*.

Estas cefalosporinas son el antibiótico de elección para el tratamiento de infecciones por *Klebsiella*. Son fármacos alternativos de las penicilinas en caso de alergia a estas.

**Cefalosporinas de primera generación:** Cefalotina, cefadroxil y cefazolina. La primera es la más resistente a la beta lactamasa estafilocócica y aunque su

espectro es muy similar a la cefazolina, esta es mas activa contra *Escherichia coli* y especies de *klebsiella*, pero mas sensible a la beta lactamasa. El *cefadroxil* es análogo para-hidroxi de la cefalexina. (2,5)

**Cefalosporinas de segunda generación:** *Cefamandol* y *cefuroxima*. El primero tiene solo una resistencia parcial de las betalactamasas, su espectro se amplía a *Enterobacter proteus* indol-positivos, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*. Estas juntos a las cefamicinas son las cefalosporinas de segunda generación. (5)

**Cefalosporinas de tercera generación:** *Cefsulodina* y *cefoperazona*. Son cefalosporinas de aplicación frente a *Pseudomonas aeruginosa*. La cefsulodina es, además, eficaz frente a *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* y la cefoperazona engloba en su espectro los gérmenes citados para cefamandol y cefuroxima. *Cefutaxima*, *ceftriaxona*, *ceftazidima* y *ceftizoxima* (aminotiazol-oximacefalosporinas). La primera es inestable metabólicamente. Al espectro de las cefalosporinas resistentes a las beta lactamasas del primer grupo se unen: *citrobacter*, *serratia* y algunas cepas de *pseudomona aeruginosa* de manera especial *ceftazidima*). Inhiben alrededor de 50% de las cepas de *Bacteroides* del grupo *fragilis* y no son activas frente a enterococos. Estos dos últimos grupos, junto con moxalactam, integran las cefalosporinas de tercera generación. La aminotiazol-oxima –cefalosporinas atraviesan la barrera hematoencefálica y constituyen un avance significativo en el tratamiento de la meningitis por bacilos gramnegativos aerobios y facultativos. (3,5)

**Cefalosporinas de cuarta generación:** *Cefepima* y *cefpiroma* son estables a la hidrólisis de muchas betalactamasas identificadas y codificadas por plásmidos y su espectro es similar a las de tercera generación.

### **1.6. Cefamicinas o 7 –metoxi-cefalosporinas**

Cefoxitina y cefmetazol son antibióticos semisintéticos derivados de la cefamicina C, producida por *Streptomyces lactamadurans*. Su espectro abarca además *Citrobacter*, *Proteus* indol- positivos *Serratia marcescens* y *Bacteroides fragilis*. *Enterobacter* y cefmetazol en general tiene una actividad similar a la cefoxitina. (3,5)

### **1.7. Clavaminas**

El fármaco mas estudiado es el ácido clavulánico producido por *Streptomyces clavuligerus*, consta de un anillo oxazolidinico unido a otro beta lactámico. Las cadenas laterales surgen del carbono en posición 2. Tiene escasa actividad antimicrobiana, pero es un potente inhibidor de algunas beta lactamasas. Se utiliza en infecciones urinarias, cutáneas y de tejidos blandos, producidas por microorganismos resistentes a la ampicilina. (2,3,5)

### **1.8. Carbapenemas**

Producidos por *Streptomyces olivaceus* y la tienamicina producida por *Streptomyces cattleya*. La *tienamicina*, tiene un espectro que abarca grampositivos, incluido *Staphylococcus aureus* productor de beta lactamasas, y gramnegativos, incluidos *Pseudomonas aeruginosa* y *bacteroides fragilis*. Este antimicrobiano es sensible a una dipeptidasa renal, por vía parenteral. (3,5)

### **1.9. Oxacefeminas**

Representante de este grupo es el moxalactam, que tiene una gran actividad frente a bacterias gramnegativas resistentes a otros beta lactámicos. (3)

### **1.10. Bacitracina y cicloserina**

La bacitracina es efectiva contra bacterias grampositivas aerobias y se usa únicamente de forma local debido a la nefrotoxicidad inherente a su uso parenteral.

La bacitracina y la cicloserina son inhibidores de la síntesis de la pared celular y su administración sistémica resulta bastante toxica. La bacitracina es una mezcla de

antibióticos polipéptidos producidos por la bacteria grampositiva *Bacillus subtilis*. Es un antibiótico bactericida que bloquea la desfosforilación de la molécula portadora de difosfato de bactoprenilo después de que ha donado su GlcNAc-MurNAc al punto de crecimiento de la mureína. Como resultado, no queda fosfato de bactoprenil disponible para recibir nuevas unidades de la pared celular y la síntesis de la misma se detiene porque bloquea la regeneración del portador lípido, la bacitracina detiene la síntesis de todas las moléculas que dependen de la disponibilidad de bactoprenos, incluso peptidoglucano, ácido teicoico, lipopolisacárido y cápsulas (Figura 1.1).

La cicloserina es un análogo de la D-alanina-D-alanina. Como tal inhibe la formación del enlace cruzado de peptidoglucano y actúa como inhibidor competitivo de las enzimas transpeptidasas (Figura 1.1). (2,3,6)

**1.11. Vancomicina:** Es un antimicrobiano de naturaleza glicopeptídica producido por *Streptomyces orientalis*, que debe reservarse para tratar infecciones originadas por microorganismos resistentes a productos de primera elección o en caso de alergia intensa a antibióticos betalactámicos. Su espectro abarca gérmenes grampositivos: *Staphylococcus*, estreptococos (incluido enterococo), cocos anaerobios y microaerófilos y bacilos grampositivos aerobios (*Bacillus*, *corynebacterium*, etc.) y anaerobios (*Clostridium*).

Es un antibiótico bactericida que actúa inhibiendo, durante la fase activa de crecimiento bacteriano, la síntesis de la pared celular (Figura 1.1). (3,5)

**1.12. Fosfomicina:** Bloquea la unión de la UDP-NAG con el fosfoenol piruvato, evitando de esta manera la formación de UDP-NAM. Es interferida esta reacción porque la fosfomicina se une covalentemente con la transferasa que la cataliza debido a su analogía con el fosfoenol-piruvato. (2,3)

## 2. INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE PROTEINAS

El proceso de la síntesis proteica se lleva a cabo gracias a la intervención de los diversos tipos de ácido ribonucleico.

El mecanismo de acción de los diferentes aminoglicosidos es similar, y el mejor estudiado es el de la estreptomicina. Estos antimicrobianos actúan uniéndose específicamente, de forma irreversible, con un receptor proteico de los ribosomas 30S (en el caso de la estreptomicina, la proteína P10). Esta unión causa por un lado, el bloqueo de la actividad normal del complejo de iniciación, con lo que se detiene la síntesis proteica, y por otro, distorsiona el codón del lugar A, provocando la incorporación del ARNt, a un aminoácido distinto al codificado. De esta manera se forman proteínas anómalas. Algunos aminoglicosidos, como la amikacina, pueden unirse a la unidad ribosomal 50S, por lo que también actuarían a este nivel.

Las tetraciclinas se unen a la subunidad 30 y bloquean la fijación del aminoacil, ARNt, en el lugar A.

El cloranfenicol y las lincosamidas se unen en la subunidad 40 del ribosoma e impiden la transferencia, inhiben la peptidiltransferasa y, por ello, la transpeptidación.

Los macrólidos, ácido fusídico y espectomicina también actúan sobre la subunidad 50, impidiendo la translocación, es decir, el paso del peptidil-ARNt del lugar A al P. Previa liberación del ARNt.

El cloranfenicol, lincosamidas y macrólidos se unen al mismo receptor en los ribosomas 50S, lo que causa la resistencia cruzada y la competición existente entre ellos. (3,5)

**2.1. Tetraciclinas:** Tienen origen biológico o semisintético y algunas de ellas pueden obtenerse por ambas vías. Son de origen biológico la clortetraciclina (*Streptomyces aureofaciens*), oxitetraciclina (*S. Rimosus*), demetilclortetraciclina (una mutante de *S. aureofaciens*) y tetraciclina (*S. texasi*), que a su vez puede ser sintética. Por semisíntesis se obtienen la demetilortetraciclina (que también puede tener origen biológico), metaciclina, doxiciclina y minociclina.

Se consideran todas ellas antibióticos de amplio espectro, pero de actividad variable. Las más eficaces son minociclina y doxiciclina. Son activas frente a cocos y bacilos grampositivos y gramnegativos aerobios (la mayor parte de las cepas de *Bacteroides fragilis* son resistentes), espiroquetas, micoplasmas, rickettsias, clamidias y algunos protozoos (*Entamoeba histolytica*). Aunque su eficacia ha disminuido con la aparición de cepas resistentes.

Son fármacos bacteriostáticos que penetran en las bacterias por un proceso activo dependiente de energía. Una vez en el interior de la bacteria, se unen reversiblemente a los ribosomas 30S, bloqueando el paso del aminoacil-ARNt al aceptor e inhibiendo así la síntesis proteica (Figura 2-1).

La resistencia a las tetraciclinas puede ser de tipo cromosómico (mutación) o extracromosómico (plasmídica). Existe resistencia cruzada entre todos los miembros del grupo, excepto en el caso de la minociclina con los estafilococos. La resistencia cromosómica aparece lentamente, en múltiples escalones. Este fenómeno se debe a alteración en la permeabilidad, que impide que estos antibióticos alcancen concentraciones eficaces en el interior de las bacterias. Probablemente se deba a impermeabilización por pérdida o alteración de una proteína que actúa como permeasa, ya que tal penetración de las tetraciclinas es un fenómeno activo. También se ha invocado a un aumento de permeabilidad, que impediría por un mecanismo continuado de entrada y salida alcanzar en el interior concentraciones útiles para ejercer su acción. (2,5)

## 2.2. Cloranfenicol

Tiene una estructura química distinta a otros antibióticos: es un derivado nitrobencénico que fue obtenido a partir de *Streptomyces venezuelae* y posteriormente por síntesis química (es el primer antibiótico que se obtuvo por este procedimiento). Se une reversiblemente a la subunidad ribosomal 50s. (Figura 2-1). No es un antibiótico de primera elección por su capacidad de causar anemia aplásica, se indica para infecciones que pueden ser letales como la meningitis. (2,3,5)

## 2.3. Aminoglucósidos

Son antibióticos algo tóxicos comparados con otros pero siguen siendo útiles, sobre todo para infecciones causadas por bacterias gramnegativas aerobias.

El origen de estos antibióticos es natural o semisintético. Están la dibecacina y kanendomicina (derivado de la kanamicina B), la amikacina (de la kanamicina A) y la netilmicina (de la sisomicina). Su espectro de actividad abarca prácticamente la totalidad de enterobacterias y estafilococos y carecen de acción frente a otros cocos grampositivos y bacterias anaerobias. La gentamicina, tobramicina, sisomicina, debecacina, metilmicina y amikacina tienen actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* y algunos otros bacilos no fermentadores de la glucosa. Este espectro se ve reducido por la aparición de cepas resistentes, que son muy numerosas en la familia de la Ineomicina y en la kanamicina (existe resistencia cruzada entre ellos) y menos a menudo en la gentamicina, sisomicina, tobramicina y debekacina, que tienen un espectro casi idéntico y resistencia cruzada. No obstante, hay excepciones, así, la tobramicina es eficaz frente a cepas de *Pseudomona aeruginosa* resistentes a la gentamicina, y esta es más eficaz que aquella frente a *Serratia*. La sisomicina es prácticamente idéntica a la gentamicina, salvo una actividad ligeramente superior en razón al peso y en presencia de suero, y frente a *Proteus* indol-positivos y *Pseudomonas aeruginosa*. La netilmicina tiene una actividad semejante a la gentamicina, pero resiste a las enzimas adenilantes. Es menos activa frente a *serratia* y *Pseudomona aeruginosa*.

La amikacina, sobre la base de su resistencia a las enzimas detoxicantes, es el aminoglicosido de mayor espectro y efectividad.

Ningún aminoglucósido se absorbe de forma significativa por vía oral, y es necesario administrarlos por vía parenteral. Algunos son muy tóxicos como la neomicina y solo pueden aplicarse en forma tópica. Las vías de administración que pueden ser utilizadas son: intramuscular, intravascular, intertecal e intraventricular, intraperitoneal, oral, cutánea, conjuntival y respiratoria por aerosoles.

Este grupo de fármacos tienen un potencial toxico importante, con efectos nocivos. De todos ellos, los más frecuentes y graves son los ototoxicidad, nefrotoxicidad y bloqueo neuromuscular.

La toxicidad en el VIII par craneal afecta tanto la rama vestibular como la coclear, si bien el grado de afectación de cada una de estas ramas varía según el fármaco. Así, la estreptomina, gentamicina y sisomicina tienen fundamentalmente una toxicidad vestibular, mientras que la de la kanamicina, neomicina y amikacina es básicamente acústica. La tobramicina presenta una toxicidad semejante en ambas ramas. La ototoxicidad esta en relación con la edad del paciente, dosis del antimicrobiano, duración de la terapéutica, daño renal preexistente, administración previa de otros aminoglicosidos, asociación con otros fármacos ototoxicos, etc. El antimicrobiano del grupo menos ototxico parece ser la metilmicina. Los aminoglicósidos producen necrosis tubular y daño intersticial en el riñón. El potencial nefrotóxico de los aminoglicósidos es por orden de frecuencia: neomicina, gentamicina, sisomicina, kanamicina y amikacina, y tobramicina. La estreptomina tiene una toxicidad renal muy baja. Favorecen la aparición de este efecto secundario la gravedad de la infección, la edad, dosis y duración, la preexistencia de daño renal, la hipotensión y la asociación con otros fármacos nefrotoxicos, como la cefaloridina.

Todos estos fármacos producen un bloqueo neuromuscular especialmente en la anestesia o en la aplicación de bloqueantes neuromusculares, o en enfermedades como la *miastenia gravis* y a veces podrán provocar un paro respiratorio. Los que

se administran por vía oral, como la neomicina y kanamicina, pueden desencadenar síndromes de malabsorción. El resto de acciones secundarias son muy raras. (2,3,5)

#### **2.4. Eritromicinas (Macrólidos)**

Son antibióticos de carácter básico por poseer un gran anillo lactámico. Los representantes más importantes son: eritromicina, oleandomicina, espiramicina, josamicina, y rosaramicina.

El espectro de todos ellos es semejante e incluye: bacterias grampositivas, *neisserias*, *bordetella*, *pertussis*, *haemophilus influenzae*, *legionella pneumophilia*, anaerobios, espiroquetas, *rickettsias* y *mycoplasma pneumoniae*.

Aunque se consideran bacteriostáticos la eritromicina posee capacidad bactericida a concentraciones altas contra microorganismos muy sensibles, inhiben la síntesis de proteínas y, puesto que se unen a la subunidad ribosomal 50S, impiden la translocación y al mismo tiempo la elongación de la cadena peptídica (Figura 2-1). De todos los macrólidos, el más empleado en clínica es la eritromicina. (2,3,5).

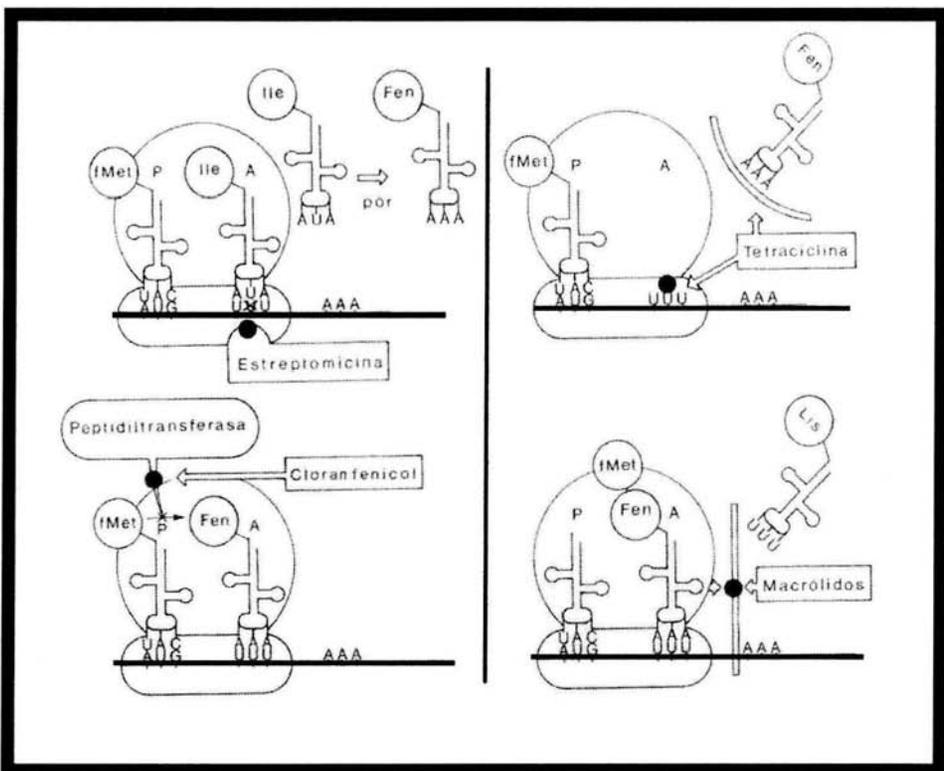
#### **2.5. Lincomicina (Lincosamida)**

Estos agentes están formados por un aminoácido unido por un enlace amídico a un azúcar. El primer representante fue la lincomicina, antibiótico obtenido de *Streptomyces lincolnensis*. A partir de este se obtuvo un derivado semisintético, la clindamicina (7-cloro-7-desoxi-lincomicina), que con toxicidad semejante mejoraba, no obstante, la actividad y su farmacocinética. El espectro de estos es bastante limitado, (similar al de la eritromicina) son principalmente activos frente a cocos grampositivos, salvo enterococos, y frente a bacterias anaerobias. La clindamicina es uno de los fármacos más eficaces frente a *Bacteroides fragilis*. (3,5,6)

## 2.6. Estreptomicina

Se obtiene a partir de *Streptomyces spectabilis*. Dentro de su espectro están incluidos los bacilos gramnegativos, pero tienen el inconveniente de que desarrollan rápidamente resistencias a él. La base para la utilización en clínica es su actividad frente a *Neisseria gonorrhoeae*. Su acción es bacteriostática por inhibición de la síntesis proteica en la subunidad ribosomal 30S (Figura 2-1). La resistencia puede surgir rápidamente por factores R en especial cuando en fármaco se usa solo (1,2,5,6)

**Figura 2-1 Mecanismo de acción de los antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas**



### 3. INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE METABOLITOS ESENCIALES

#### 3.1. Sulfonamidas (Sulfamidas)

Tienen importantes aplicaciones, especialmente como la asociación trimetoprim-sulfametoxazol, para infecciones del tracto urinario.

Son antimicrobianos obtenidos sintéticamente, derivados de la sulfanilamida (para-benzo-sulfonamida). Se clasifican de acuerdo con su capacidad de absorción. Son quimioterápicos de amplio espectro, pues muestran actividad frente a grampositivos, gramnegativos, clamidias y algunos protozoos. Se comportan como bacteriostáticos y actúan inhibiendo la síntesis de ácido fólico por competitividad con el PABA (ácido paraaminobenzoico) (figura 3-1). (2,3,5)

#### 3.2. PAS

Es un ácido paraaminosalicílico. Es un fármaco de segunda línea empleado en el tratamiento para la tuberculosis.

En determinados casos de sujetos infectados (Mantoux positivo) pero no de enfermos que presentaron factores de riesgo debe administrarse quimioprofilaxis. (p. Ej. Isoniazida).

El control de la infección comprende múltiples actuaciones, entre las que destacan: a) diagnóstico y tratamiento precoces para evitar la transmisión a partir de la expectoración, a veces, es necesario el ingreso hospitalario de los enfermos y comprobar, sobre todo en ciertos colectivos marginales, si realmente siguen el tratamiento prescrito; b) investigar los contactos para detectar sujetos infectados que no presentan la enfermedad (es muy útil realizar la prueba de Mantoux); c) controlar los reservorios animales y la higienización de la leche; d) el profesional sanitario debe adoptar medidas estrictas de seguridad y respeto escrupuloso de las medidas de barrera; e) vacunación; se utiliza la BCG, compuesta por microorganismos vivos y atenuados (bacilo de Calmette-Guerin, que deriva de una cepa de *M. bovis*); su uso, sin embargo, es controvertido; se recomienda en

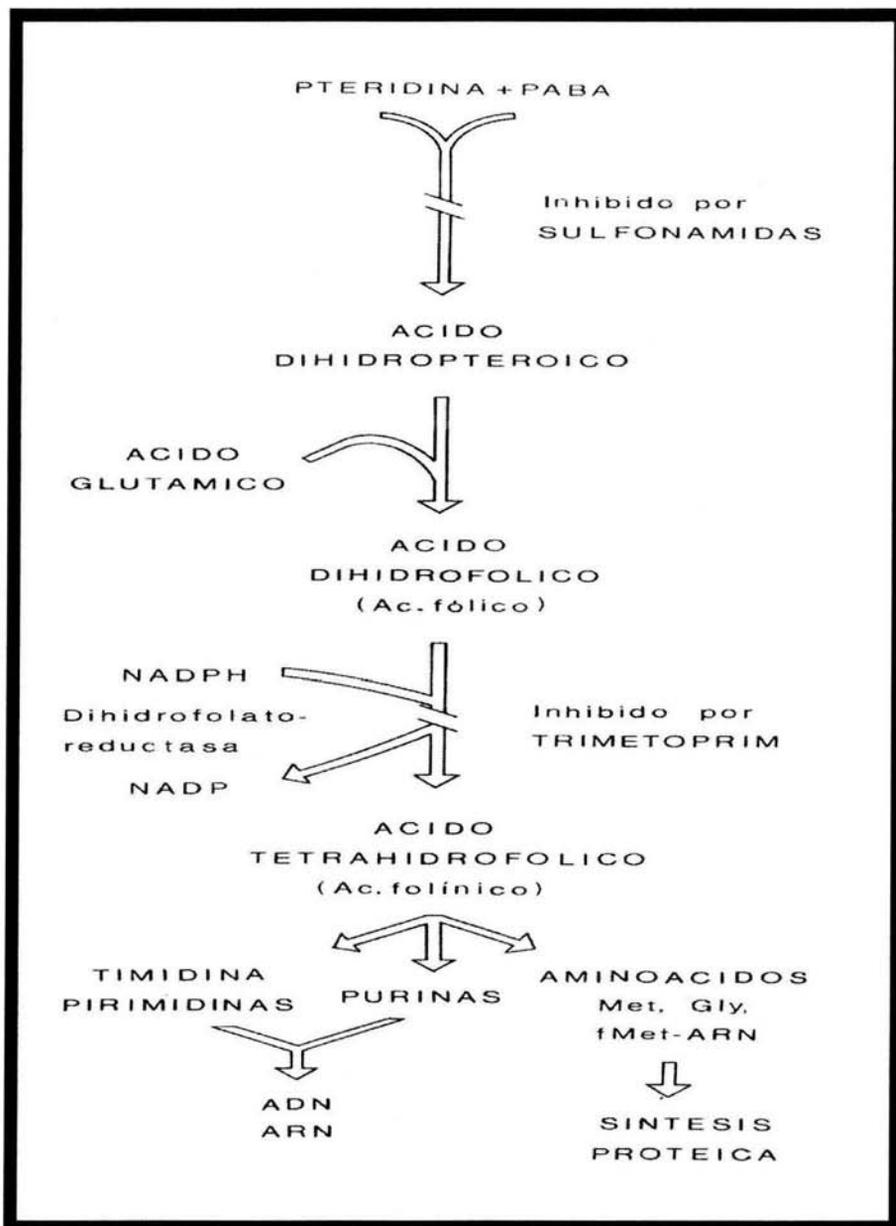
circunstancias de endemia y, aunque no parece proteger de la infección, suele impedir su progresión a enfermedad y evita las formas diseminadas en niños. (3)

### **3.3. Trimetoprim**

El ácido dihidropteroico sintetizado a partir de pteridina y PABA se transforma en ácido dihidrofolico por adición de ácido glutámico y la molécula se convierte en tetrahidrofolato por acción de la reductasa de dihidrofolato (Figura 3-1). El trimetoprim, un análogo estructural de la porción de pteridina del dihidrofolato, bloquea esta reacción. Ocurre resistencia cuando un factor R introduce un gen para una nueva reductasa de dihidrofolato.

El trimetoprim con sulfametoxazol es un preparado que ha sustituido a la mayoría de las sulfamidas, ya que tiene una acción sinérgica sobre las bacterias; cubre una gran variedad de microorganismos grampositivos y gramnegativos. (1,6)

Figura 3-1 Mecanismo por el que actúan sulfonamidas y trimetoprim



## 4. INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

### 4.1. Ácido Nalidíxico

El ácido nalidíxico, es un antibiótico antiguo cuyo principal uso se da en el tratamiento de infecciones en vías urinarias. Como las bacterias expuestas al ácido nalidíxico se hacen resistentes con rapidez, su empleo disminuye a medida que se dispone de mejores antibióticos. No obstante, hace poco se creó un grupo de derivados sintéticos de la quinolona llamados fluoroquinolonas, a diferencia de su predecesor, las fluoroquinolonas, son antibióticos de amplio espectro eficaces contra la mayor parte de las bacterias gramnegativas y algunas grampositivas. Las fluoroquinolonas disponibles en el comercio incluyen ciprofloxacina, enoxacina, lomefloxacina, norfloxacina y ofloxacina. Todas las fluoroquinolonas son antibióticos bactericidas.

También se sabe que el ácido nalidíxico y las fluoroquinolonas se enlazan con la subunidad A de la girasa de DNA (llamada también topoisomerasa II) e inhiben la capacidad de la girasa para formar enlaces fosfodiéstericos. Esto mata la bacteria porque interfiere en el superenroscamiento de DNA, necesario para que el DNA se replique. (1,5)

### 4.2. Novobiocina

La novobiocina es un antibiótico bacteriostático que compite con el trifosfato de adenosina por la subunidad B de la girasa de DNA e inhibe la síntesis de DNA y de ácido teicoico. Con frecuencia se produce resistencia como resultado de una mutación del gen *gyrB* de la girasa de DNA. La novobiocina es bastante tóxica y se emplea sobre todo como antibiótico secundario para tratar infecciones por *S. aureus*. (1,5)

### 4.3. Actinomicina

Es producida por algunas especies de estreptomicinas, es un oligopeptido que inhibe la síntesis de proteínas, activo tanto contra bacterias grampositivas como

negativas, y como también es activo contra células de mamíferos no tiene utilidad clínica. La actinomicina se acopla con el DNA e interfiere en la progresión de la polimerasa de RNA a lo largo de los moldes de DNA. Inhibe la elongación del RNA en células intactas, como también en extractos celulares, es muy útil para identificar procesos celulares que dependen de la síntesis de RNA. Ha sido útil en el estudio de la síntesis de proteínas. (7,8)

#### **4.4. Quinolonas (y analogos)**

Las quinolonas fluoradas se incluyen múltiples quimioterápicos, siendo los más importantes norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina y enoxacina. Todas ellas actúan inhibiendo la ADN-girasa, enzima que interviene en el superenrollamiento del ADN, impidiendo, por tanto, la fase de elongación.

Las no fluoradas son activas frente a enterobacterias, *Neisseria* y *Haemophilus*. Inhibe a *Pseudomonas aeruginosa*. Tienen pocos efectos secundarios, y son los más llamativos las alteraciones digestivas y del sistema nervioso central. Las quinolonas no fluoradas y la norfloxacina se utilizan para el tratamiento de infecciones urinarias. (3,5,9)

### **D. RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS**

Un microorganismo se dice que es resistente a un antibiótico cuando es capaz de crecer, reproducirse o no morir en su presencia o cuando su crecimiento solo se inhibe en concentraciones superiores a las que puede alcanzar en el lugar del proceso infeccioso.

Las resistencias bacterianas a los antibióticos se clasifican en fenotípicas y genotípicas. Las genotípicas, se dividen en intrínsecas o adquiridas. Las resistencias genotípicas adquiridas van ligadas a mutaciones cromosómicas o a la adquisición de determinantes o genes R contenidos en plásmidos, transposones e integrones; se transfieren de unas células a otras de forma vertical u horizontal por fenómenos de transferencia genética y provocan cambios estructurales y metabólicos o alteraciones en los fármacos, que determinan que las bacterias

sean insensibles a los mismos. Los antibióticos actúan sobre diversos puntos o dianas como ya se mencionó. Ante cada grupo de antibióticos las bacterias desarrollan mecanismos particulares para adquirir resistencias; por ejemplo, frente a los lactámicos, hidrolizándolos (betalactamasas); frente a los que actúan sobre la síntesis proteica, modificando proteínas ribosómicas; frente a las quinolonas determinando un flujo activo, antes de que alcancen las topoisomerasas.

Las bacterias se pueden volver resistentes por varios mecanismos, por ejemplo frente a los betalactámicos produciendo betalactamasas, cerrando las porinas o cambiando las PBP; en otras ocasiones, una modificación bacteriana puede afectar a diversos grupos de antibióticos (cierre de porinas) (2,3,10)

## **1. MUTACIÓN**

Es cualquier cambio espontáneo, irreversible y hereditario de un carácter bacteriano, no dependiente de la adición de material genético de otro organismo. La bacteria con las propiedades originales se denomina salvaje y la que varía con respecto a ella, *mutante*. Bioquímicamente son alteraciones en la secuencia de nucleótidos del ADN cromosómico o extracromosómico. Esto lleva a la producción de proteínas, que tienen alteradas sus secuencias de aminoácidos, al realizarse la traducción. La nueva proteína formada puede no producir cambio observable en la función, alterarla o incluso producir cambio observable en la función, alterarla o incluso producir una proteína no funcional; si dicha proteína es esencial, la mutación es letal.

Ya que la mutación puede ocurrir en uno de los centenares de genes de la célula, y mutaciones diferentes en el mismo gen pueden producir diversos efectos en la célula, el número posible de mutaciones es enorme.

Las mutaciones bacterianas como las de organismos superiores, se caracterizan por:

Baja frecuencia: En las bacterias, la probabilidad de una mutación es similar a la que se observa en los seres superiores: 1 por  $10^4$  a 1 por  $10^{10}$  células (media,

$10^{-8}$ ). Una colonia bacteriana puede concebirse como una colonia de bacterias genéticamente idénticas, pero en las  $10^8$ – $10^9$  bacterias (cada una aproximadamente con 3000 genes), que constituyen, pueden existir aproximadamente mil mutaciones diferentes, que afectan diversos orígenes de la célula madre. Por ello, una colonia bacteriana contiene una pequeña proporción de mutantes, que pueden manifestarse por las condiciones ambientales posteriores. Las mutaciones entre bacterias son mucho más fáciles de observar que en los seres superiores, en razón de la masa de las poblaciones bacterianas, el breve tiempo de generación y el estado haploide del genoma (al ser un solo cromosoma, se evitan los problemas de carácter recesivo).

**Especificidad.** Las mutaciones afectan a uno o varios caracteres. Si la mutación surge como consecuencia de la alteración de un solo nucleótido, se denomina *puntual*. Hay una gran cantidad de ejemplos de la especificidad de las mutaciones: cepas de *Escherichia coli* capaces de sintetizar aminoácidos dan mutantes incapaces de sintetizar alguno determinado. Cepas de *Escherichia coli* sensibles a la estreptomicina dan lugar a poblaciones bacterianas con mutantes resistentes a dicho antibiótico.

**Estabilidad.** Los caracteres heredados por la mutación se transmiten a la descendencia y solo se puede volver al carácter original por otra mutación (mutación *reversa*, hacia atrás o reversión).

**Espontaneidad.** La mutante se produce de forma independiente al agente selector de la mutación. El ejemplo mas claro y de interés clínico patente es como se pueden seleccionar mutantes resistentes a un antibiótico sin haber estado en contacto con el.

Debemos tener en cuenta que, en la clínica un determinado antibiótico seleccionará las cepas resistentes a el, pues estas son las supervivientes en el medio, que rápidamente se multiplican, es decir, el antibiótico no dirige la

mutación, que es espontánea, sino que selecciona las cepas insensibles a el.  
(2,3,10)

### 1.1. Tipos

Las mutaciones no letales se traducen en modificaciones de diferentes tipos:

1. Morfológicas. En la alteración de algún carácter morfológico (cápsula, pared, fimbria, flagelos, etc.) La mutación en los genes que gobiernan la biosíntesis de estas estructuras comporta un importante cambio antigénico.
  2. Bioquímicas. Con cambios en el metabolismo celular. Así, la pérdida de la capacidad de sintetizar un metabolito esencial (mutantes auxotróficas), que se traduce por la necesidad del aporte nutritivo de dicha sustancia. Este hecho ha sido ampliamente usado para los experimentos genéticos.
  3. Patogénicas. Con alteraciones de la virulencia bacteriana. En ciertos casos, una mutación puede traducirse por varios hechos: así, la mutación que altera la enzima que sintetiza el polisacárido capsular del *S. pneumoniae* se expresa no solo por la aparición de cepas acapsuladas, sino por dar lugar a las colonias R (en vez de las mucosas M normales), que son avirulentas, pues a la cápsula se debe la virulencia de los neumococos.
  4. Mutantes letales condicionales. Se expresan en determinadas condiciones ambientales (permissivas) y no en otras. Las más características son las mutantes temperatura-sensibles (ts); estas pueden crecer a bajas temperaturas (25 grados C), pero no sobreviven a otras más altas (42 grados C), a pesar de que las células originales crecían en ambas condiciones. Estas mutantes han sido muy utilizadas en los estudios de genética microbiana.
  5. De la sensibilidad a los fagos y bacteriocinas.
  6. De la sensibilidad a los antimicrobianos De gran interés práctico.
- (2,3)

## 1.2. Mecanismo de producción

Se puede incrementar ampliamente el porcentaje de mutación, por medio de diversos métodos artificiales, como el uso de radiaciones ionizantes o ultravioletas, o la presencia de productos químicos: mostaza nitrogenada, acriflavina, mitomicina C, 5-bromouracilo (análogo de la timina), ácido nitroso, 2-aminopurina (análogo de la adenina), hidroxilamina, agentes alquilantes (etilmetanosulfonato, nitrosoguanidina), lauril-sulfato, etc. Todos estos agentes se llaman *mutágenos*.

Las mutaciones puntuales originadas por estos métodos pueden ser por *sustitución, inserción o adición, o pérdida* de un nucleótido. Se entiende por *delección* la pérdida de más de un nucleótido, que nunca puede ser superior al 1% del ADN, pues es incompatible con la vida bacteriana. (2,3)

## 1.3. Bases moleculares

### 1.3.1. Sustitución

Bajo ciertas condiciones, los agentes mutagénicos ocasionan cambios en una de las bases complementarias que forman las cadenas de ADN. Si hay cambio de pares de bases A:T por G:C (significa la unión por hidrogeniones de par de bases) es de una base purica o pirimidínica por otra de la misma naturaleza, el proceso se llama *transición*, pero si una purina es reemplazada por una pirimidina o viceversa, se llama *transversión*. Las transiciones más frecuentes pueden realizarse por:

1. Tautomerización de bases, por cambios electrónicos se pueden pasar de formas enólicas o cetónicas, de formas amino a imino, o viceversa. De ésta forma, la adenina en su estado normal se encuentra en forma amino, en la que se une con la timina, pero en su estado imino lo hace con la citosina.
2. Incorporación de bases análogas, como sucede con el 5-bromouracilo, que se incorpora a la molécula de ADN, en vez de hacerlo la timina; se

comporta como la citosina y lleva a la sustitución del par A:T por el de G", en el siguiente paso.

3. Acción directa sobre las bases: el ácido nitroso, mediante una desaminación oxidativa, convierte la adenina en hipoxantina, que se une a la citosina (en vez de hacerlo a la timina) y produce el mismo tipo de sustitución; también puede desaminar la citosina a uracilo, cuya unión natural se realiza con la adenina y produce la transición inversa a la anterior. La hidroxilamina actuaría de la misma forma. Los agentes alquilantes transfieren grupos alquílicos a los anillos nitrogenados de las bases, causando diversos efectos (transición, transversión).
4. La sustitución de una base en el ADN cambia la transcripción y la traslación en la secuencia de polipéptidos en formación. Los resultados varían y pueden aparecer una forma *degenerada* de triplete, cuando sigue codificando el mismo aminoácido alanina. Otras veces aparece una secuencia de aminoácidos *alterada* o con sentido cambiado (cuando el cambio de base causa la inserción de un aminoácido diferente, con las consiguientes repercusiones funcionales en la proteína), o mutación *sin sentido*, cuando, al no codificarse ningún aminoácido, la formación de la cadena polipeptídica queda terminada en ese punto. Así hay tres codónes, que no tienen sentido UAA (llamado ocre), UAG (ámbar) y UGA (ópalo).  
(2,3)

### 1.3.2. Adición o delección

Otras veces lo que sucede es la *adición o delección* de bases. Así, la acridina tiene la propiedad de intercalarse entre dos bases del ADN: Si lo hace en la cadena que sirve de plantilla o molde en la replicación, el boquete que queda en el sitio correspondiente de la cadena hija se cubrirá por la adición de una base nueva. Pero si lo efectúa en esta última cadena hija, la acridina ocupa el lugar de una base, que no es incorporada y se produce en la replicación siguiente una no

incorporación de base en el sitio y, por ello, una deleción. La radiación ultravioleta tiene un efecto similar. El efecto de estos dos tipos de mutaciones es un *cambio de la estructura* del ADN. Como el código genético se lee en bloques de tres bases, a partir de un punto fijo de comienzo, al añadir o quitar una base, se altera toda la secuencia de bases; en consecuencia cambian todos los tripletes y de ahí que se formen aminoácidos que no correspondían o se dejen deformar. Se denominan mutaciones por *frame shift* o cambios en la composición de tripletes.

Las mutaciones pueden corregirse, mediante la adición de bases al medio (cuando son por deleción) o bien, en el caso de las mutaciones por adición, por una segunda mutación con deleción, si se restaura la cadena original. Estos mecanismos se han denominado mutaciones *intragénicas*, a diferencia de las que ocurren fuera del gen que contenía la mutación original y se llaman *extragénicas*. Así, la mayoría de los supresores extragenicos actúan mediante mutaciones en el ARNt.

Las radiaciones ultravioletas, absorbidas por el ADN bacteriano, originan mutaciones, ya que forman dímeros de pirimidina, que, al ser incorporados con huecos en el proceso de replicación, dan lugar a sustituciones en los pares de bases, cuyo resultado ya se ha señalado. Estas mutaciones se han comprobado que pueden ser reparadas durante la replicación del ADN, causándose por la exposición a la luz visible (foto-reactivación que rompe los dímeros de pirimidina y restaura la secuencia de bases). Las radiaciones ionizantes tienen mayor penetración que las ultravioletas y provocan roturas en cadenas del ADN con alta incidencia de mutaciones por pérdida de nucleótidos, en sitios múltiples.

Los mutágenos químicos actúan modificando las bases, con un error posterior en su apareamiento (ácido nitroso, alquilantes), provocando distorsiones en la estructura secundaria de la hélice del ADN (naranja de acridina) o como análogos de las bases.

Otra forma de mutaciones espontáneas es la translocación de secuencias de inserción o de transposones, pueden movilizarse por escisión y reinserción

consecutivas (translocación), a partir de otras regiones del mismo ADN o de otro plasmídico o fágico.

Transducción: Es la transferencia de un fragmento de ADN de una bacteria a otra, por intermedio de un bacteriófago, cuyo ácido nucléico es un ADN bicatenario. Se ha observado en enterobacterias, *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, etc. Existen dos tipos de transducción, la generalizada y la restringida o especializada. (2,3)

### **1.3.3. Transducción generalizada**

Al entrar el fago en la bacteria susceptible, induce a una nucleasa que fragmente el cromosoma bacteriano, a la vez que se forma el ADN vírico y las proteínas de envoltura. Estas rodean el ADN vírico, pero algunas (alrededor de 1 por cada millón) incluyen ADN fragmentado bacteriano y tras la lisis celular portan el mensaje genético de la bacteria infectada. Al infectarse una nueva bacteria, el fago no desarrolla un ciclo lítico (no lleva para ello información), sino que el ADN se incorpora el de la célula huésped. El fenómeno ha sido estudiado con precisión en el fago P22 de *Salmonella typhimurium*.

Puede existir, en vez de una transducción completa (el ADN recombinante se transmite a toda la descendencia), una transducción de tipo abortiva, que es mucho mas frecuente. En ella, el fragmento transferido no se integra en el cromosoma y no se replica con el; de ahí que solo pase a una de las células hijas y así sucesivamente, en cada división celular. Este mecanismo se comprobó por vez primera en experimentos con genes que determinan la movilidad de *Salmonella* y ha sido utilizado como prueba de complementación genética. Por ultimo, puede que el bacteriófago transfiera ADN extracromosómico de plásmidos existentes en el citoplasma bacteriano. (2,3)

### **1.3.4. Transducción restringida**

En la invasión de una bacteria por un fago atemperado da lugar a una bacteria lisogénica. Cuando se induce y el profago se transfiere en fago vegetativo, puede

arrastrar un pequeño fragmento del ADN bacteriano vecino y transmitirlo a una nueva bacteria. El fenómeno se ha investigado en el fago  $\lambda$ -*E. coli*. Cuando este profago infecta la bacteria, se integra entre los marcadores de utilización de la galactosa y la síntesis de la biotina del mapa cromosómico. Cuando la bacteria lisogenizada se expone a la inducción (p. Ej., a factores químicos o radiaciones ultravioletas), el profago integrado se separa del cromosoma y lleva con él los marcadores de la biotina o de la galactosa: en este caso, las partículas víricas defectivas se conocen como  $\lambda$ -dgal [ $\lambda$  defective -galactose] y  $\lambda$ -dbio. Cuando estos virus infectan conllevan, junto al ADN fágico, ADN de la bacteria anterior que codifica la biotina o la galactosa. La partícula vírica es defectiva, porque no lleva toda la información genética vírica y nunca podrá dar lugar a un ciclo lítico. (2,3)

### **Conjugación**

Es la transferencia de material genético de una bacteria donante a otra receptora, por contacto directo de ambas. La capacidad de actuar como donante en este proceso se debe a la presencia de un plásmido transmisible, que contiene la información para la conjugación y para transferir el ADN a la bacteria receptora. Este plásmido se conoce con el nombre de factor de transferencia o factor sexual de 63 megadaltons. Las células que lo contienen o donantes se llaman convencionalmente F+ o bacterias masculinas y las que carecen de él o receptoras, F- o bacterias femeninas. El resultado observable de la conjugación entre dos tipos de bacterias es la aparición de un tercer tipo de ellas, con caracteres fenotípicos de las dos cepas progenitoras. Se denominan recombinantes genéticos.

La transferencia por conjugación requiere un contacto directo entre la célula donante y la receptora. El factor de transferencia contiene información genética, que codifica la producción en la superficie de la bacteria masculina, de *pili sexuales*, que son formadas por una proteína difosforilada monoglicosada de peso molecular 18000. Hay quienes piensan que el material genético pasaría de una célula a otra a través del *pilus* sexual hueco (de 8nm de diámetro); pero otros creen que los *pili* sexuales solo representarían un mecanismo de sujeción o

anclaje, que mantendría las dos bacterias juntas, posteriormente se retraerían los *pili* y se establecería un puente de unión entre las membranas citoplásmicas por el que pasaría el ADN.

El hecho de que haya contacto entre las bacterias potencialmente crea una replicación del plásmido (*replicación transferencial*), de tal manera que la célula receptora recibe una copia de el, tras la rotura por un punto específico. De esa manera se transfiere a partir del final 5' una cadena con su copia, y queda la otra cadena con su nueva copia en el citoplasma bacteriano. Durante la conjugación con una bacteria F-, una replica del ADN cromosómico pasa a la célula receptora. La rotura tiene lugar siempre por el factor F, y comienza el paso de material genético, gen por gen, por el lugar opuesto a el, que es el final 5' del ADN. Como las interrupciones espontáneas son muy frecuentes, el paso entero de toda la réplica, que dura unos 20 minutos, es sumamente raro, por lo que excepcionalmente se transmite el factor F, el último, y por ello la bacteria receptora continua como F-.

Por lo tanto en la conjugación entre una bacteria F+ y una F-, las bacterias femeninas se convierten en masculinas, pero es muy rara o nula la existencia de recombinantes. En la transferencia entre Hfr y F-, hay un gran número de recombinantes, pero es muy difícil que las bacterias receptoras se conviertan en masculinas. (2,3)

**Factor F:** Es un ADN extracromosómico bicatenario (replicón) y circular, cuya longitud genética es aproximadamente del 2% de la del cromosoma; lleva información genética que le permite su replicación y transferencia, la formación de *pili* y quizás otros marcadores. En la conjugación de una bacteria F+ con una F-, el factor F libre en el citoplasma de la primera de ellas pasa a la segunda tras su replicación y la convierte en F+. De esa forma, en una población bacteriana, puede rápidamente transferirse el factor a gran parte de aquella; sería una –epidemia- de plásmidos o –herencia infecciosa-.

Pero existe otro tipo de bacterias donantes de ADN. En ellas, el factor F+ no se encuentra libre en el citoplasma, sino que se integra en el cromosoma, tras su

movilización. Estas células, que pueden transferir genes cromosómicos a bacterias F- con gran frecuencia ( $10^2$  a  $10^1$ ), se denominan, Hfr (\*high frequency recombination). La integración puede producirse en diversos puntos del cromosoma, entre regiones genéticamente homologas de ambos ADN o en secuencias de inserción. El factor F se replica como parte del cromosoma, sin perder su capacidad de producir *pili* sexuales. Durante la conjugación con una bacteria F-; una replica del ADN cromosómico pasa a la célula. (2,3)

**Hfr: (high frequency recombination)** La bacteria Hfr emite un *pili* F contactando con otra F-, se inicia la replicación conjunta del cromosoma bacteriano y el plásmido integrado, de tal forma que habitualmente solo pasa a la célula aceptora una parte del primero, que el puente se rompe antes de que se transfiera el factor F, Esto es así porque la réplica se inicia precisamente en el punto donde esta integrado el plásmido y a que las interrupciones espontáneas de los puentes son muy frecuentes, no dando tiempo a que se produzca una copia completa de cromosoma y plásmido, ya que esto duraría unos 20 minutos. Así pues, el resultado final será una célula Hfr y otra F- en cuyo genoma podrá integrarse o no el ADN transferido. Excepcionalmente puede producirse también el paso del factor F, surgiendo en el citoplasma de la bacteria aceptora un plásmido especial con el ADN cromosómico y plásmido F que, al contrario del caso anterior, si podrá ser transferido a otras F-; si hay suficiente homología, también podrá integrarse en el ADN de la célula receptora. (2,3)

**Transformación:** La mayoría de las bacterias son incapaces de tomar ADN exógeno o integrarlo en el cromosoma propio, debido a unas nucleasas (endonucleasas de restricción) que lo destruyen. Sin embargo, ciertas bacterias de los géneros *Streptococcus* (*S. Pneumoniae*), *Haemophilus*, *Escherichia*, *Neisseria*, *Bacillus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, etc. Si son capaces de hacerlo, siempre y cuando se trate de un ADN homologo al propio.

Este hecho, que fue descrito en 1928. La virulencia de las cepas S de neumococos depende de la presencia de la cápsula, codificada por el ADN

bacteriano. La inoculación de neumococos vivos no capsulados (colonias R rugosas), junto a neumococos muertos capsulados (colonias S lisas), determina la muerte de un animal (ratón), cosa que no sucede inyectando ambos por separado; en el animal muerto se aíslan neumococos vivos capsulados. Posteriormente se demostró *in Vitro*, transfiriendo a neumococos vivos avirulentos extractos purificados de ADN, procedentes del cromosoma de bacterias virulentas. Se comprueba, así, que el ADN marcado (que puede contener de 10 a 50 genes) se integra en el cromosoma de la bacteria (que en ese momento se llama *componente*).

El mecanismo íntimo de este proceso no se conoce bien. Se sabe que depende de ciertas proteínas llamadas factores de competencia, de que la bacteria se encuentre en la fase logarítmica de crecimiento y de cierta depleción de la actividad nucleasa de la bacteria. El ADN se fija en la pared celular y es dividido en pequeños fragmentos por vía enzimática, atravesaría unos poros de la pared celular y sería transportado a través de la membrana citoplásmica. Una vez en el interior, se separan las dos cadenas, de la que solo una se integraría en el cromosoma, en lugar de un segmento homólogo del ADN de la bacteria receptora. (2,3)

**Transposición: (Elementos transponibles)** Son fragmentos de ADN no autónomos, ya que siempre tienen que estar integrados en otro ADN, bien sea el cromosoma bacteriano o bien en un plásmido. Presentan gran movilidad dentro de ellos, llegando incluso a saltar de un ADN a otro; por ello reciben el nombre de genes saltarines. El elemento transponible podrá aportar o no más información genética (p. Ej., resistencia a los antibióticos), pero en cualquier caso, determina una reorganización del ADN aceptor.

Todos presentan en sus extremos las denominadas repeticiones invertidas, IR, y genes como *tnp A* que codifican las enzimas necesarias para saltar o transponerse (transposasas). Las IR son dos pequeñas secuencias de nucleótidos, 14 o 15, que situadas en las dos cadenas del ADN, están repetidas e invertidas. La transposasa cataliza el corte en el ADN aceptor y la unión posterior.

El ADN aceptor posee unas zonas de reconocimiento para la enzima, denominadas DR (repeticiones directas), que constan igualmente de pocos nucleótidos repetidos pero no invertidos; este es el lugar por donde se efectúa el corte y la introducción de las IR.

La transposición puede ser simple o replicativa. En el primer caso, el elemento completo sale del ADN donante y se inserta en el receptor. La transposición replicativa consiste en que, antes de la donación, se replica el elemento transponible quedando unido por un enlace covalente con la región considerada como donante (cointegrado); posteriormente, mediante la acción de una enzima (resolvasa), se divide el cointegrado.

Los elementos transponibles se clasifican en:

- Secuencias de inserción (IS). Son las formas más simples. Constan de dos IR y entre ellos solo hay genes para la transposición (p. Ej., *tnp A*).
- Transportes compuestos. Poseen en cada uno de sus extremos dos IS, que se encuentran normalmente en posición invertida y entre ellos otros genes que determinan por ejemplo la adquisición de funciones biológicas como la resistencia a los antibióticos.
- Transportes no compuestos o no dependientes de IS. Son similares a las IS pero de mayor tamaño, tienen dos IR, genes de transposición y otros que codifican distintas funciones biológicas. A este grupo pertenecen los transposones de la familia Tn3. (2,3)

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Walker T. S; *Microbiología*. 1ª edición. USA 2001. Editorial M<sub>c</sub> Graw Hill.
- 2.- Liebana J. U; *Microbiología oral*. 2ª edición. España. Editorial M<sub>c</sub> Graw Hill Interamericana.
- 3.- Pumarola A; Torres A. R; Rodríguez J. A; Angulo G; *Microbiología y parasitología médica*. 2ª edición. España. Ediciones científicas y técnicas, Massón Salvat. 1994
- 4.- Curtis H; Barnes N. S; *Biología*. 6ª edición. España. Editorial médica Panamericana. 2001
- 5.- Hardman J. G; Limbird I. E; Molinoff P. B; Ruddon R. W; Goodman G. A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9ª edición. México D.F. M<sub>c</sub> Graw Hill Interamericana. 1996.
- 6.- 2002 Clark W. G; Brater D. C; Johnson A. R. *Farmacología médica*. 13ª edición. España. Editorial Mosby. 1995
- 7.- Burnet A; *Microbiología oral y enfermedades infecciosas*. 2ª edición. Argentina. Editorial médica panamericana. 1986

8.- Nelson. D. L;Cox M. M; *Lehninger Principios de Bioquímica*. 3ª edición. USA. Editorial Omega.2000

9.- Levinson W; Jawets E; *Microbiología e inmunología*. 2ª edición. USA. Editorial el manual moderno. 1994

10.- Rodríguez J. A; Picaso J. J; *Microbiología médica* 1ª edición. España. Editorial Mosby. 1996