QUIMIOTIPOS DE PEPTIDOGLICANA

a.-**PEPTIDOGLICANA TIPO 1:** Es común en todas las bacterias gramnegativas y muchos bacilos grampositivos. El entrecruzamiento es un **ENLACE DIRECTO** que se establece entre el grupo carboxilo de la D-Alanina terminal en un peptido, y el grupo amino libre del Acido Diamino pimélico en otra cadena adyacente. Ocurre en E. coli, Corynebacterium diphteriae, Nocardias, Micobacterias y especies de Bacillus.

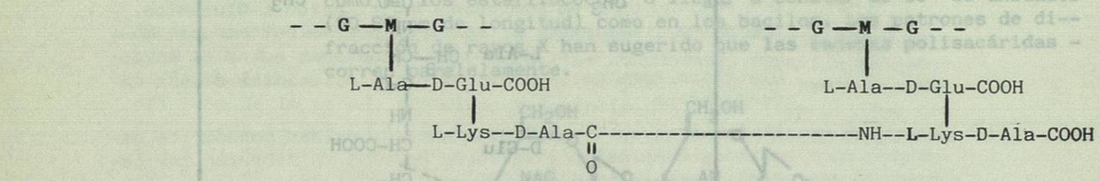


Fig. 7. Peptidoglicana tipo 1

b.-**PEPTIDOGLICANA TIPO 2:** Ocurre frecuentemente en la mayoría de las bacterias grampositivas. El entrecruzamiento se establece mediante un aminoacido ó un peptido corto de 2 a 5 aminoácidos neutros como lo es el puente pentaglicina de Staphylococcus aureus., Streptococcus faecalis.

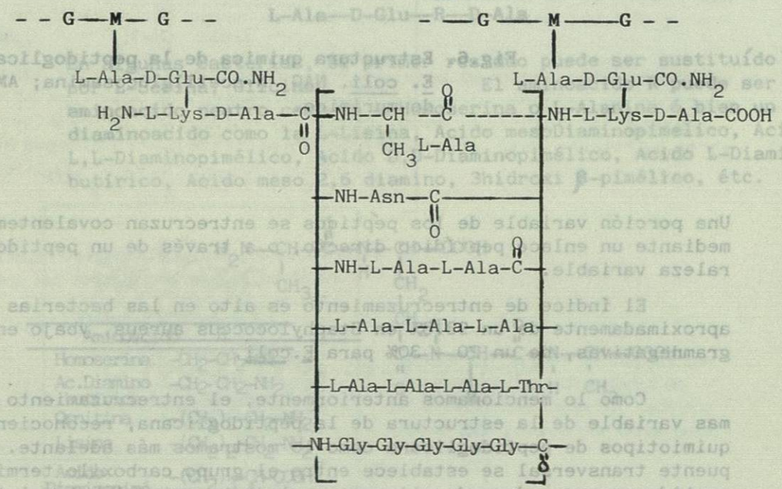


Fig.8. Peptidoglicana tipo 2, donde se muestran los puentes transversales alternativos.

c.-**PEPTIDOGLICANA TIPO 3:** Presente en Micrococcus lysodeikticus. El puente transverso es un oligopeptido cuya unidad monomérica es un tetrapéptido idéntico al que está asociado con las cadenas de glicana.

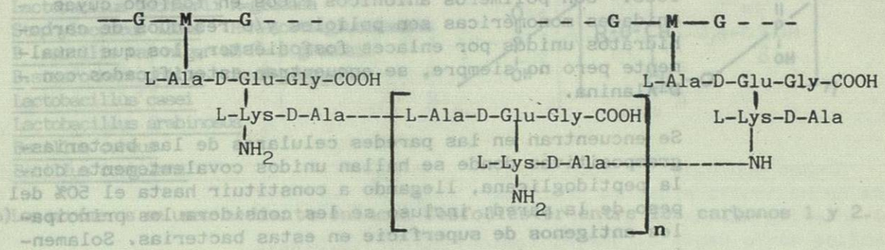


Fig.9. Peptidoglicana tipo 3 presente en Micrococcus lysodeikticus.

d.-**PEPTIDOGLICANA TIPO 4:** Este tipo de peptidoglicana ocurre en organismos cuya mureína carece de un diaminoacido en la posición 3 del tetrapeptido; consecuentemente, el entrecruzamiento es entre el grupo carboxilo de la D-Alanina terminal en una cadena, y el grupo alfa-carboxilo libre del Acido-D-glutámico presente en la cadena vecina. Es de escasa distribución.

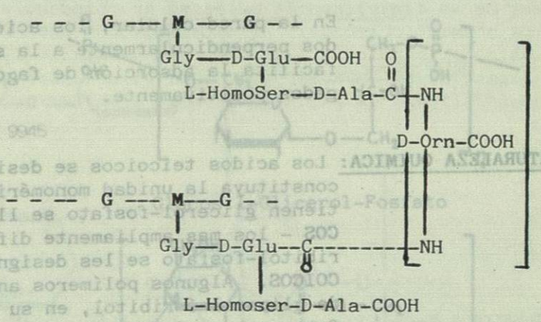


Fig.10. Peptidoglicana tipo 4 presente en Corynebacterium poinsettiae.

La principal función del entrecruzamiento entre los péptidos es fijar - las cadenas de peptidoglicana solubles, recién sintetizadas, a la red de pa red celular insoluble; dado que al establecerse un entrecruzamiento covalen te con la pared celular preexistente, la peptidoglicana nasciente se torna insoluble.

3.-**ACIDOS TEICOICOS:** Estos compuestos fueron descubiertos por Baddiley en - 1958. Son polímeros aniónicos ricos en fósforo cuyas - unidades monoméricas son polioles y/o residuos de carbo- hidratos unidos por enlaces fosfodiéster, los que usual- mente pero no siempre, se encuentran esterificados con - D-Alanina.

Se encuentran en las paredes celulares de las bacterias- grampositivas donde se hallan unidos covalentemente con- la peptidoglicana, llegando a constituir hasta el 50% del peso de la pared; incluso se les considera los principa- les **antigenos de superficie** en estas bacterias. Solamen- te se conoce de un microorganismo gramnegativo que posee acidos teicoicos , es Butyrivibrio fibriosolvens, una bacte ria del rúmen.

Estos polímeros se extraen por un tratamiento prolongado con ácido tricloroacético al 5-10% a 0°C ó bien con ál-- cali diluido (NaOH 0.1M) a 37°C.

Aunque las paredes celulares de bacterias grampositivas- son anfotéricas, la presencia de acidos teicoicos conte- niendo grupos fosfato, le confieren una marcada selecti- vidad hacia la unión de cationes. Los grupos fosfato - actúan como ligandos de los iones metálicos.

En la pared celular, los acidos teicoicos están orienta- dos perpendicularmente a la superficie; esta disposición facilita la adsorción de fagos ó la unión de grupos car- gados positivamente.

NATURALEZA QUIMICA: Los acidos teicoicos se designan según el poliol que - constituya la unidad monomérica. Asi, aquellos que con- tienen glicerol-fosfato se llaman **ACIDOS GLICEROL TEICOI COS** - los mas ampliamente difundidos- a los polímeros de ribitol-fosfato se les designa como **ACIDOS RIBITOL TEI-- COICOS.** Algunos polímeros aniónicos de la pared carecen de glicerol ó ribitol, en su lugar presentan azucares-fos fato como monómeros; a estos compuestos los llamaremos - **ACIDOS GLUCOSIL TEICOICOS.**

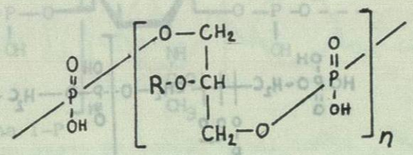
Es común que las bacterias posean más de un tipo de ácido teicoico.

ACIDOS GLICEROL TEICOICOS

a)Los monómeros se unen mediante enlaces fosfodiéster que se establecen entre - los **carbonos 1 y 3** , por este motivo el sustituyente se haya fuera del esque leto de carbonos.

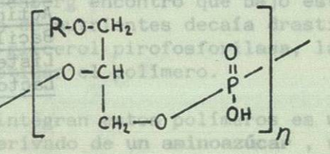
R=H,(Amino)azúcar ó D-Alanina

Lactobacilus buchnerii R=glucosa
Staphylococcus albus R=N-Acetilglucosamina
B .subtilis var niger WM R= B glucosil
B.stearothermophilus R=α-glucosil
Lactobacillus casei
Lactobacillus arabinosus
Bacillus cereus
Bacillus coagulans



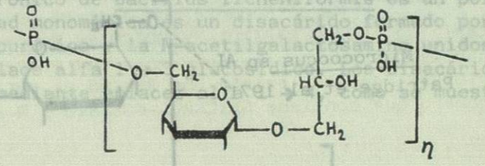
b)Los monómeros se unen mediante enlaces fosfodiéster entre los **carbonos 1 y 2.**

Actinomyces antibioticus
R= O-α-D-galactopiranosil (1-4)
α-D-N-acetilglucosaminil



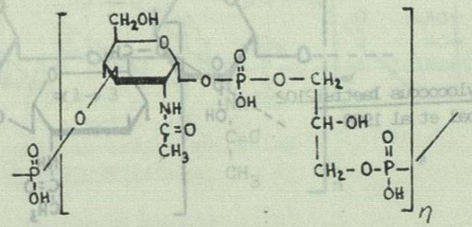
c)Los monómeros se unen mediante enlaces fosfodiester que se establecen entre el **carbono 1 y 6** . El sustituyente queda fuera del esqueleto de carbono.

Bacillus licheniformis
Lactobacillus plantarum ATCC 9945
el azucar es galactosa



Glucosil-Glicerol-Fosfato

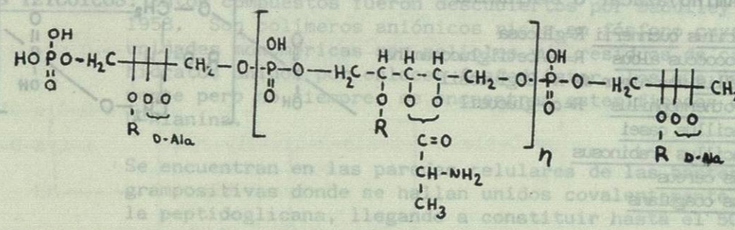
Staphylococcus lactis 13



N-acetilglucosaminil-1-P-glicerol-fosfato

ACIDOS RIBITOL TEICOICOS

a) Las unidades monoméricas se unen mediante enlaces fosfodiéster que se establecen entre los **carbonos 1 y 5** de los residuos. Estos ácidos teicoicos son típicos de bacilos



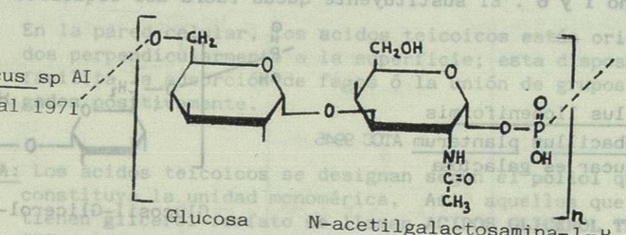
R=H, (amino)azúcar, succinato

Staphylococcus aureus R= o B-N-Acetilglucosamina
Actinomyces streptomicini R=succinato
Bacillus subtilis W23, AHU1390.
Listeria monocytogenes E6D
Lactobacillus plantarum AHU 1680

ACIDOS GLUCOSIL TEICOICOS

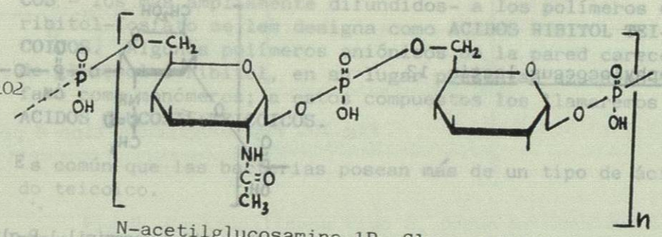
a) Las unidades monoméricas se unen mediante enlaces fosfodiéster . Los residuos de disacáridos se entrelazan mediante los **carbonos 1 y 6.**

Micrococcus sp AI
Patridge et al 1971



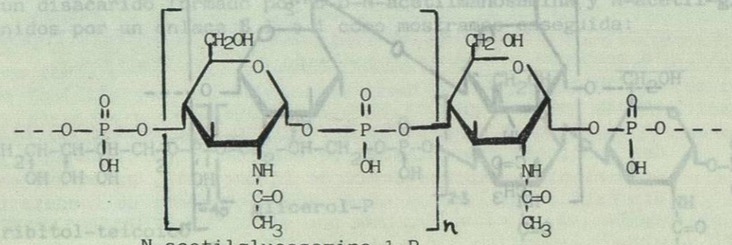
Glucosa N-acetilgalactosamina-1-P

Staphylococcus lactis 2102
Archibal et al 1968



N-acetilglucosamina-1P Glucosa-1-P

Bacillus pumilus AHU 1650, posee el siguiente ácido glucosil-teicoico:

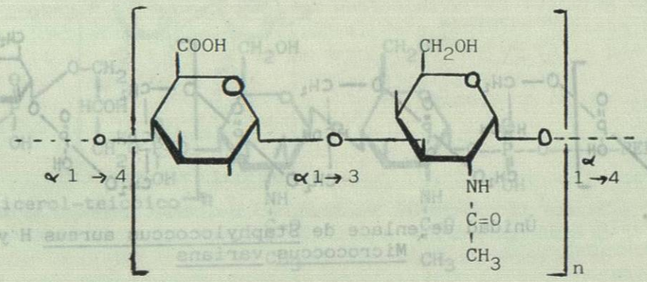


N-acetilglucosamina 1-P

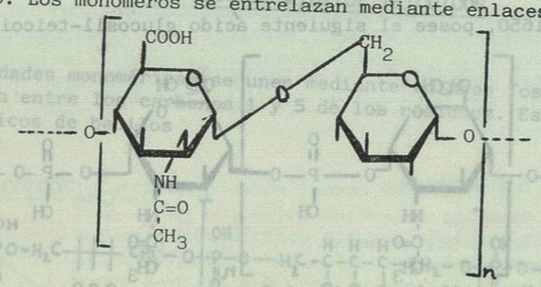
4.-**ACIDOS TEICURONICOS:** En 1972, Elwood y Tempest descubrieron que cuando Bacillus subtilis var niger se hacía crecer en un medio limitado en fosfato, la síntesis de acidos glicerol-teicoicos cesaba, y en su lugar se formaban otros polímeros polianiónicos carentes de fosfato llamados usualmente **ácidos teicurónicos.** Rosenberg encontró que bajo estas condiciones de limitación de nutrientes decaía drasticamente el nivel de la CDP-glicerol pirofosforilasa, la enzima responsable de sintetizar el polímero.

Uno de los residuos que integran estos polímeros es un **ácido urónico simple o derivado de un aminoazúcar** , responsable del caracter polianiónico de la molécula. Entre dichos compuestos se encuentran **el ácido glucurónico, el ácido manosaminurónico ó el ácido glucosaminurónico.** El primer acido teicoico se aisló a partir de Bacillus licheniformis.

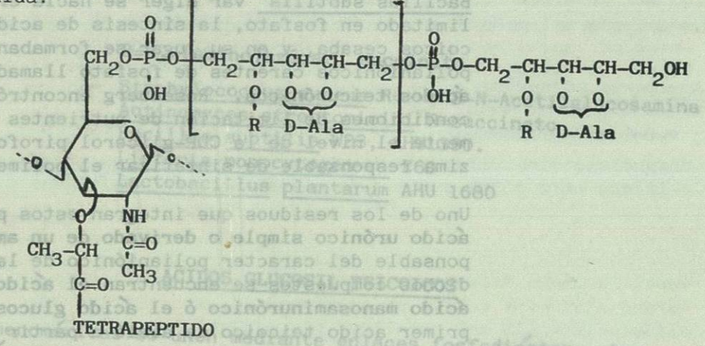
ESTRUCTURA QUIMICA: El ácido teicurónico de Bacillus licheniformis es un polímero cuya unidad monomérica es un disacárido formado por el Acido-D-Glucurónico y la N-acetilgalactosamina unidos mediante un enlace alfa 1 → 3 glucosídico. Los disacáridos se entrelazan mediante enlaces alfa 1 → 4, como se muestra enseguida.



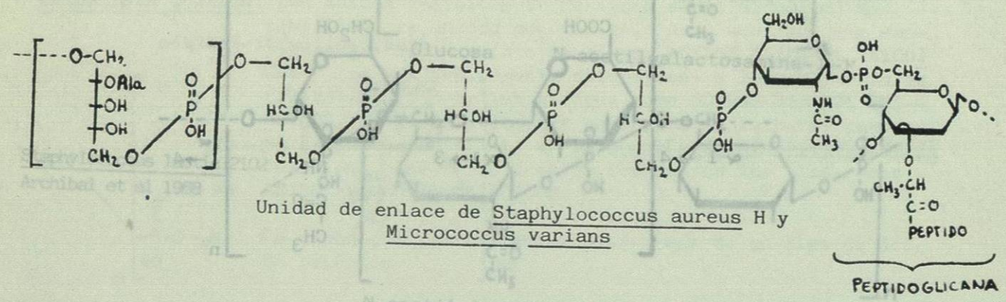
En Micrococcus luteus, el ácido teicurónico es un polímero de un disacárido que consta de **Acido N-acetil-D-Manosaminurónico y D-glucosa** unidos por un enlace - alfa 1 - 6. Los monómeros se entrelazan mediante enlaces glucosídicos α1 - 4.



Por largo tiempo se creyó que los **ácidos teicoicos** que contienen - **ribitol**, presentes en organismos **gram(+)**, estaban unidos covalentemente a la- peptidoglicana de la pared celular mediante un enlace fosfodiéster que unía - el primer residuo de ribitol con el acido acetil muramico (MurAc), como se - aprecia enseguida:

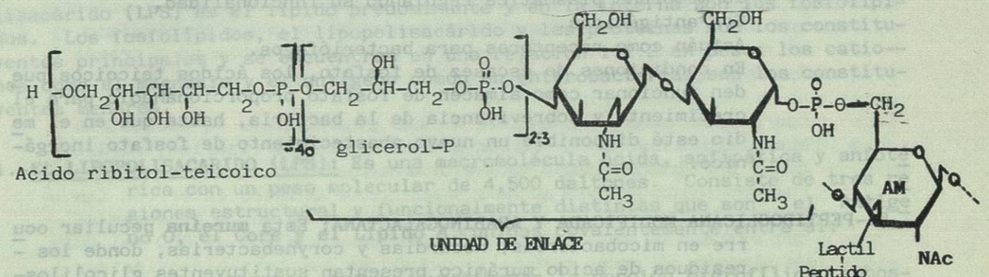


Pero, durante los últimos años, estudios in vitro sobre la biosin tesis del **ACIDO RIBITOL-TEICOICO** en Staphylococcus aureus y Bacillus subtilis han demostrado concluyentemente que entre la peptidoglicana y el polímero de ribitol-fosfato, existe una **REGION DE ENLACE**; esta región consiste de un oligómero que contiene **GLICEROL-FOSFATO** y **N-ACETIL-D-GLUCOSAMINA:**

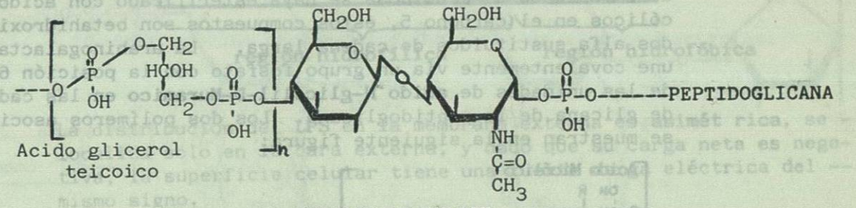


Unidad de enlace de Staphylococcus aureus H y Micrococcus varians

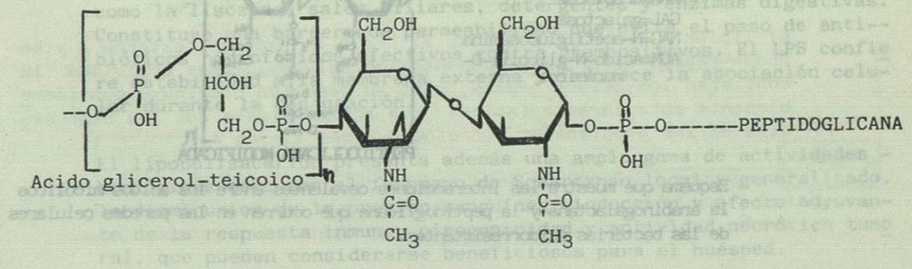
En Staphylococcus aureus H y 209P, Bacillus subtilis W23 y AHU1390, la - **UNIDAD DE ENLACE** consiste de **2 o 3 residuos de glicerol-fosfto** asociados- con un disacarido formado por **B-D-N-acetilmanosamina y N-acetil-glucosami na** unidos por un enlace β 1 → 4 como mostramos enseguida:



En Bacillus coagulans la **unidad de enlace** que une al acido glicerol teicoico - con la peptidoglicana, es un disacarido formado por **β-D-glucosa y D-N-acetil— glucosamina-1-fosfato** unidos por enlaces B 1 → 4, como se muestra a continua-- ción



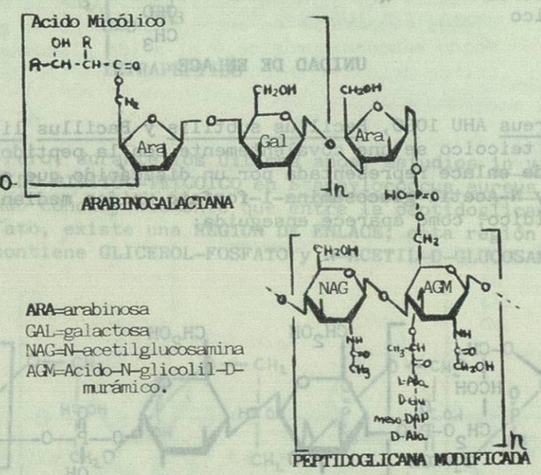
En Bacillus cereus AHU 1030, Bacillus subtilis y Bacillus licheniformis, el - acido glicerol teicoico se une covalentemente con la peptidoglicana, a través de una **unidad de enlace** representada por un disacárido que consta de **β-D-N-Ace tilmanosamina y N-Acetil-glucosamina-1-fosfato** unidos mediante un enlace - - β 1 → 4 glucosídico, como aparece enseguida:



FUNCIONES DE LOS ACIDOS TEICOICOS /ACIDOS TEICURONICOS: Dado su carácter fuertemente polianiónico, estos polímros desempeñan un papel importante en el secuestro de cationes como el magnesio u otros indispensables para la actividad de enzimas ligadas con la membrana plasmática regulando su funcionalidad.
Son antigénicos.
Actuán como receptores para bacteriófagos.
En condiciones de escasez de fosfato, los ácidos teicoicos pueden funcionar como almacén de fosfato proporcionandolo para el crecimiento y sobrevivencia de la bacteria, hasta que en el medio esté disponible un nuevo abastecimiento de fosfato inorgánico.

5.-**PEPTIDOGLICANA MODIFICADA Y ARABINOGALACTANA:** Esta **mureína** peculiar ocurre en micobacterias, nocardias y corynebacterias, donde los residuos de acido murámico presentan sustituyentes glicolilos y no los grupos acetilos usuales en este heteropolímero.

La **Arabinogalactana** es un heteropolisacárido de naturaleza lipídica cuya unidad monomérica es un disacarido formado de **Arabinosa y Galactosa** unidas por un enlace **β** 1 -4 , uno de cada diez residuos de arabinosa se haya esterificado con acidos micólicos en el carbono 5, éstos compuestos son betahidroxiacidos alfa sustituidos de cadena larga. La arabinogalactana se une covalentemente vía un grupo fosfato con la posición 6-OH de las unidades de **acido N-glicolil-D-Muramico** en las cadenas de glicana de la peptidoglicana. Los dos polímeros asociados se muestran en la siguiente figura:



ARA=arabinosa
GAL=galactosa
NAG=N-acetilglucosamina
AGM=Acido-N-glicolil-D-murámico.

Esquema que muestra las interacciones covalentes entre los acidos micólicos la arabinogalactana y la peptidoglicana que ocurren en las paredes celulares de las bacterias acidorresistentes.

COMPOSICION QUIMICA Y ESTRUCTURA DE LA MEMBRANA EXTERNA

La membrana externa de las bacterias gramnegativas está compuesta de proteínas y de una bicapa asimétrica de lípidos, en su cara externa el lipopolisacárido **(LPS)** es el lípido predominante y en la interna son los fosfolípidos. Los fosfolípidos, el lipopolisacárido y las proteinas son los constituyentes principales y se encuentran en una relacion 1:2:2 en peso; los cationes como el magnesio y el antígeno común en enterobacterias son los constituyentes menores.

1.-**EL LIPOPOLISACARIDO (LPS):** Es una macromolécula ácida, anfipática y anfotérica con un peso molecular de 4,500 daltones. Consiste de tres regiones estructural y funcionalmente distintas que son **el Antigeno O, el Core y el Lipido A**, unidas covalentemente entre sí.

El **Antigeno O y el Core** constituyen la porción **hidrofílica**, ambos de naturaleza polisacárida. La región **hidrofóbica** radica en el **lipido A.**

ANTIGENO "O"	CORE	LIPIDO A
región hidrofílica		región hidrofóbica

La distribucion del **LPS** en la membrana externa es **asimét rica**, se localiza solo en la cara externa, y dado que su carga neta es negativa, la superficie celular tiene una fuerte carga eléctrica del mismo signo.

La coexistencia de aproximadamente 34,000 moleculas de **LPS** en la membrana externa es permitida por el establecimiento de interacciones hidrofóbicas entre su lipido A y proteínas vecinas, así como por la asociación electrostática con cationes divalentes como el magnesio que neutralizan la carga negativa, favoreciendo el agrupamiento estable de lipopolisacáridos.

La naturaleza eléctrica del LPS y su presencia en la membrana externa protegen al microorganismo contra diversos factores del huésped como la lisozima, sales biliares, detergentes y enzimas digestivas. Constituye una barrera de permeabilidad que evita el paso de antibióticos hidrofóbicos efectivos contra grampositivos. El LPS confiere estabilidad a la membrana externa y favorece la asociación celular durante la conjugación.

El lipopolisacárido presenta además una ampla gama de actividades biológicas como son el fenomeno de Schartzman local y generalizado, la disminucion de la presión sanguínea, inducción y efecto adyuvante de la respuesta inmune, pirogenicidad y actividad necrótica tumoral, que pueden considerarse beneficiosos para el huésped.

A continuación estudiaremos detalladamente los componentes de esta molécula.