

Antibiotika (Einleitung)



***Penicillium* Schimmelpilze**

Grundlagen I

Definition

Antibiotika sind natürliche Stoffwechselprodukte von Pilzen und Bakterien, die andere Mikroorganismen abtöten oder an ihrem Wachstum hindern.

Allgemeine Definition Irgendeine Substanz, die von lebenden Organismen (Makro- oder Mikroorganismen) produziert werden, oder die synthetischen Derivate von Naturstoffen, die andere Mikroorganismen abtöten oder an ihrem Wachstum hindern.

Grundlagen II

Medizinische Verwendung: Sie werden gegen **Bakterien, Viren, Pilze, Protozoon** und **Krebszellen** verwendet.

Chemotherapeutikum: Eine **synthetische Verbindung** mit **antimikrobialer Wirkung** und mit **Wirkung gegen Krebszellen**, die nicht in der Natur vorkommt.

Die Geschichte von Antibiotika I

Das Prinzip der Anwendung organischer Verbindungen gegen Infektionen ist schon **seit dem Altertum bekannt**. **Alexander Fleming (1920)** Viele Körperausscheidungen wie Tränen und Schweiß **das Enzym Lysozym** enthalten. Dieses Lysozym weist **starke antimikrobielle Eigenschaften** auf, vor allem wirkt es gegen Bakterien.

Die Geschichte von Antibiotika II

Die Quellen von Antibiotika- Mikroskopische Pilze:

Penicillin, die Urform und das bekannteste aller Antibiotika, wird von dem **Schimmelpilz *Penicillium notatum*** produziert (1928, Fleming).

Bei der Anzucht von *Penicillium notatum* wurden die benachbarten **Bakterien** (Staphylokokken) **im Wachstum gehemmt**.

Die Geschichte von Antibiotika III

Die **Wirkung** ist von den Schimmelpilzen ausgeschiedenenen Stoff zurückzuführen (**Penicillin**). Penicillin ist **nicht toxisch**.

Die **Isolierung von Penicillin-G** (1941, Howard Florey und Ernst Chain, Oxford)

Anwendung von Penicillin G gegen Infektionskrankheiten (1945).

Die Geschichte von Antibiotika IV

Strahlenpilze

Andere Antibiotika, die von im Boden lebenden Strahlenpilzen gebildet werden, erwiesen sich als erfolgreicher für den medizinischen Einsatz.

Streptomycin (1944 Selman Waksman) Es ist gegen viele Krankheitskeime wirksam (in der **Therapie der Tuberkulose**).

Die Geschichte von Antibiotika V

Bakterien

Das erste Antibiotikum, das zur Krankheitsbehandlung beim Menschen angewandt wurde, war **Tyrothricin** (1939, René Dubos)

Dubos beschäftigte sich mit **Bakterien**, mit dem Antagonismus von Bakterien, er entdeckte das **Gramicidin**.

Die Anzahl von Antibiotika I

In der Natur

Produzierender Organismus die Anzahl von Antibiotika

Aus im Boden lebenden Mikroorganismen	5500
Aus mikroskopischen Pilzen	1500
Aus Bakterien	1000
Aus Algen	300
Aus Flechten	100
Aus Pflanzen	3000
Aus Tieren	1000
Zusammen	12400

Die Anzahl von Antibiotika II

Semisynthetische Antibiotika etwa 100 000

Antibiotika in der klinischen Praxis: natürliche
Antibiotika etwa 100

Semisynthetische Antibiotika etwa 60

Forschung und Anwendung von Antibiotika I

Neuere Tendenzen in der Forschung von Antibiotika

Synthetische und semisynthetische Antibiotika, neuere Antibiotika gegen Viren und Gram-negativ Bakterien

Neure Anwendung von Antibiotika

Behandlung bei **nicht ansteckenden Krankheiten** mit Antibiotika: z.B. Mevinol (erniedrigt den Cholesterinspiegel).

In der **Agrikultur** z.B. Monensin (gegen Coccidiosis), Kasugamycin als Pestizid.

In der **Lebensmittelindustrie** z.B. Pimaricin als Konservierungsmittel für Käse

Forschung und Anwendung von Antibiotika I

Von 2006 hat die europäische Union die Benutzung von Antibiotika als Wachstumsförderer verboten.

Man kann sie nur für therapeutische Zwecke anwenden.

Klassifizierung von Antibiotika

Nach der Struktur

β-Lactame (Benzylpenicillin)

Aminoglykoside (Streptomycin)

Tetracycline (Doxycyclin)

Makrolide (Erythromycin)

Polyenmakrolide (Amphotericin B)

Ansamycine (Rifampicin)

Peptid Antibiotika (Polymyxin)

Glykopeptide (Vancomycin)

Lincosamide (Clindamycin)

Andere Antibiotika (Fusafungin)

Andere Einteilungen I

Einteilung nach der Herstellung: natürliche, semisynthetische und synthetische Antibiotika

Einteilung nach der Anwendung: Antibiotika gegen Bakterien, gegen Viren, gegen Pilze; Antibiotika mit breitem Wirkspektrum, Antibiotika mit schmalen Wirkspektrum

Andere Einteilungen II

Einteilung nach dem Wirkungsmechanismus

Die die Zellwandsynthese eingreifenden Antibiotika (β -Lactame und Glykopeptide)

Die die Proteinsynthese hemmenden Antibiotika (Makrolide, Aminoglykoside, Tetracycline, Streptogramine usw.)

Die die Zytoplasmamembran schädigenden Antibiotika
(Polymyxin, Polyenmakrolide)

Die die Nukleinsäuresynthese hemmenden Antibiotika
(Rifampicin)

Andere Einteilungen III

Einteilung nach der physikalischen oder chemischen Eigenschaften

Sauere, basische und amphoterische Antibiotika;

Hydrophile, hydrophobe oder amphipatische Antibiotika

Die Struktur der bakteriellen Zellwand I

Die Zellwände der Bakterien sind chemisch ziemlich komplex.

Die **Hauptaufgabe der Wand** besteht sicherlich darin, die Zelle daran zu hindern, unter dem enormen osmotischen Innendruck zu explodieren. Es gibt **drei verschiedene Typen bakterieller Zellwände**, die sich erheblich voneinander unterscheiden.

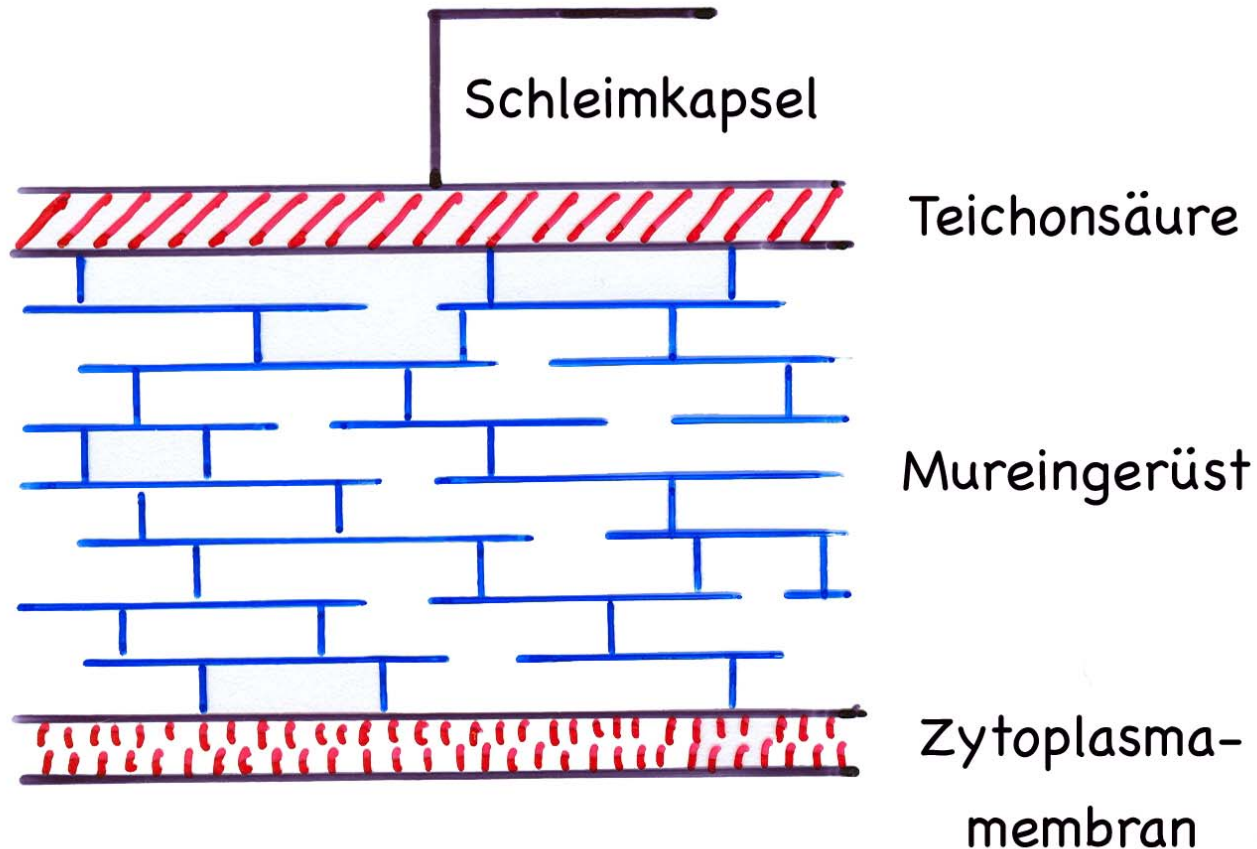
Die Struktur der bakteriellen Zellwand II

Gram-positive und Gram-negative Bakterien

Die Färbung von Bakterien nach Gram (1884) teilt die Bakterien in **zwei große Gruppen** ein, solche, die sich mit in einer komplexen Färbung **blau** färben lassen, (**Gram-positiv**) und solche, die sich **rot** abfärben lassen, (**Gram-negativ**).

Die Struktur der bakteriellen Zellwand III

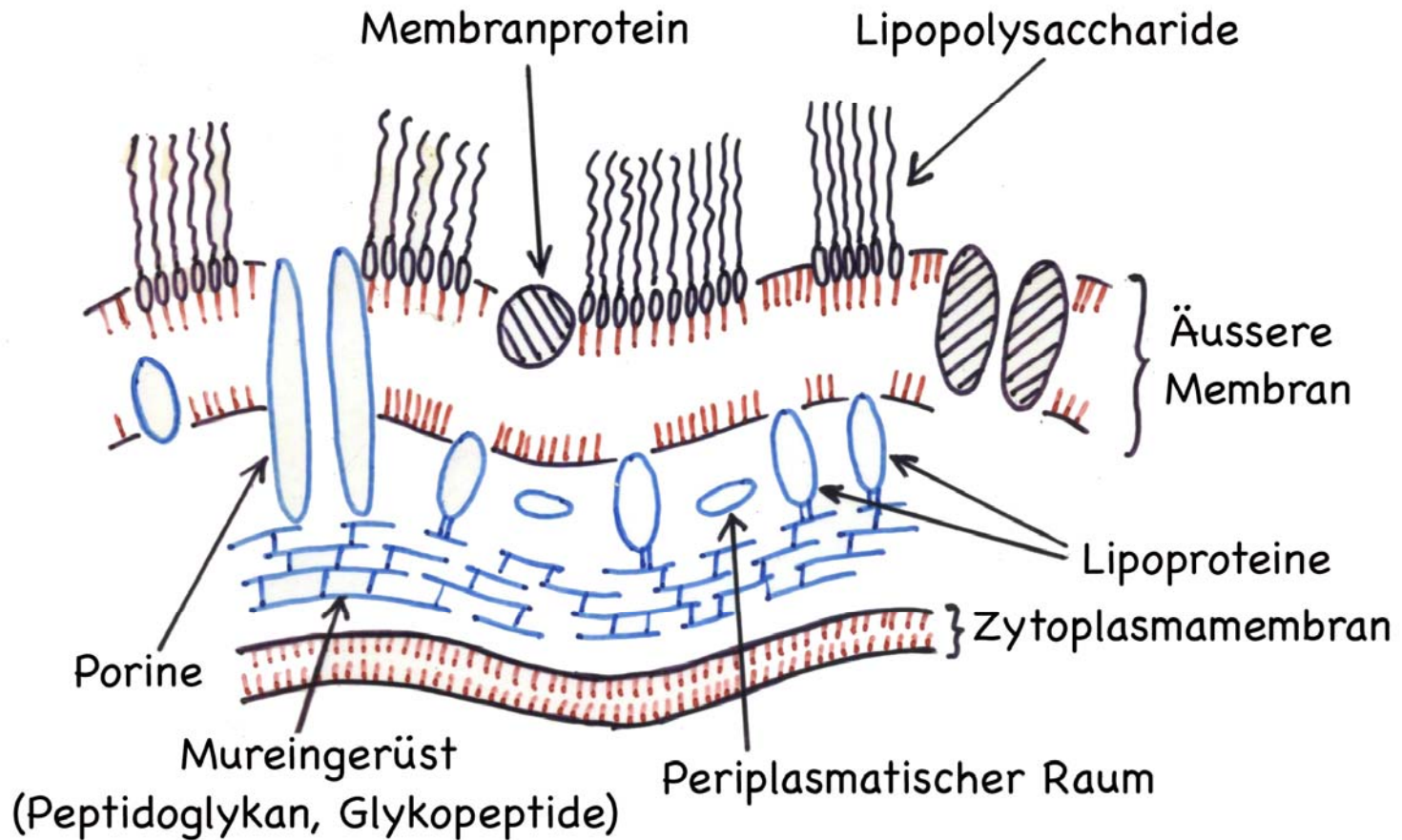
Zellwand der grampositiven Bakterien



Die Struktur der bakteriellen Zellwand

IV

Zellwand der gramnegativen Bakterien



Die Struktur der bakteriellen Zellwand V

Gram-positive Bakterien

Murein oder Peptidoglycan-Schicht.

Sie besteht aus einem hochgradig **quervernetzten Mischpolymer** aus **Kohlehydraten** und **Peptiden**.

Komponenten: **N-Acetylglucosamin** und **N-Acetylmuraminsäure** sind β -1,4-glycosidisch miteinander verbunden, und bilden lange Polymere.

Aminosäuren: Typische Aminosäuren dieser Seitenketten sind: **L-Alanin**, **D-Alanin**, **D-Glutaminsäure** und eine der beiden basischen Aminosäuren **Lysin** oder **Diaminopimelinsäure**.

Die Struktur der bakteriellen Zellwand VI

Gram-negative Bakterien

Die Zellwand der gramnegativen Bakterien ist

komplizierter: Die **Mureinschicht** ist hier **viel dünner** und schmiegt sich nicht so fest an die Cytoplasmamembran an.

Die Biochemie der Zellwandsynthese I

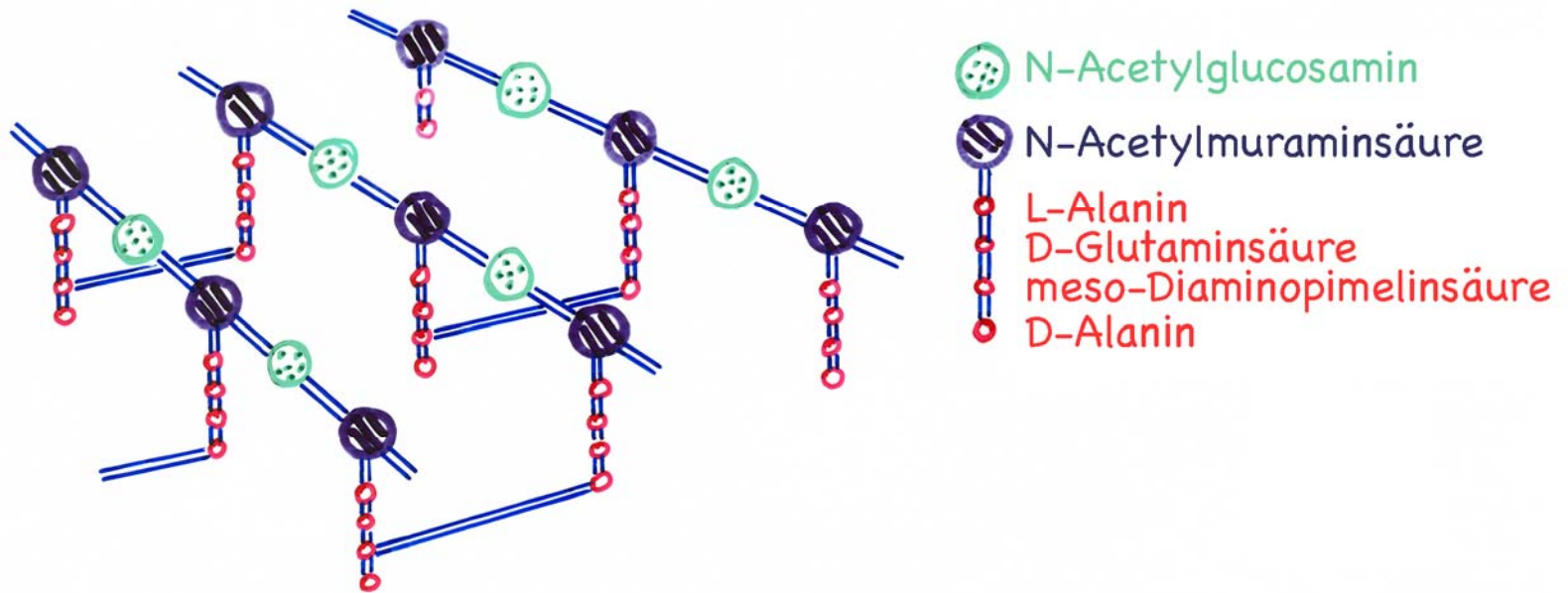
Biosynthese von Peptidoglykan -

Wirkungsmechanismus von β -Laktame Sie **hemmen die Peptidoglykansynthese** (Sie blockieren die **Transpeptidase** Enzym aufgrund struktureller Ähnlichkeit, irreversible Hemmung, sie binden kovalent an das aktive Zentrum).

Überdies wird die Funktion des Enzym **Carboxypeptidase** auch blockiert. Diese Enzyme werden als **Penicillin bindende Proteine** benannt -**PBP**. (Bei *E. coli* 6 verschiedene PBP.)

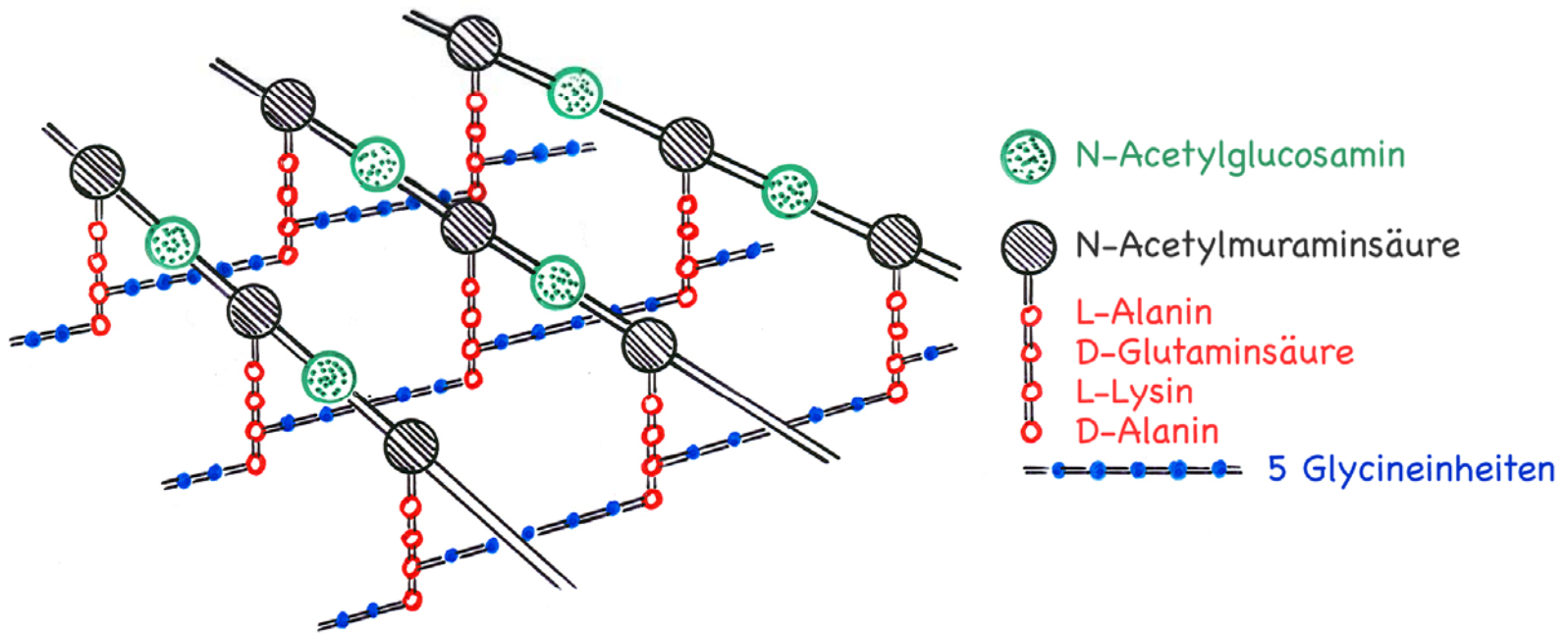
Die Biochemie der Zellwandsynthese II

Die schematische Struktur des Peptidoglykans (E. coli)



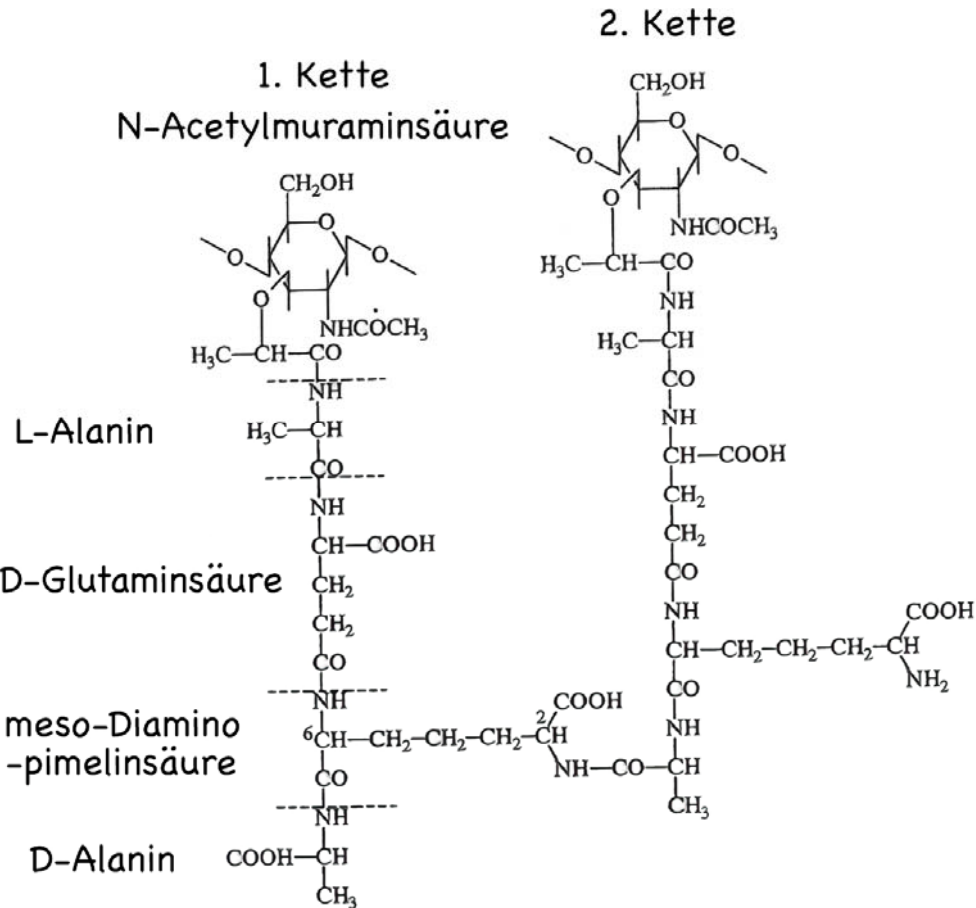
Die Biochemie der Zellwandsynthese III

Die Struktur des Peptidoglykans (S. aureus)

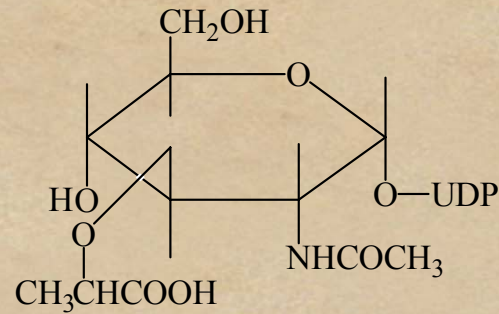


Die Biochemie der Zellwandsynthese IV

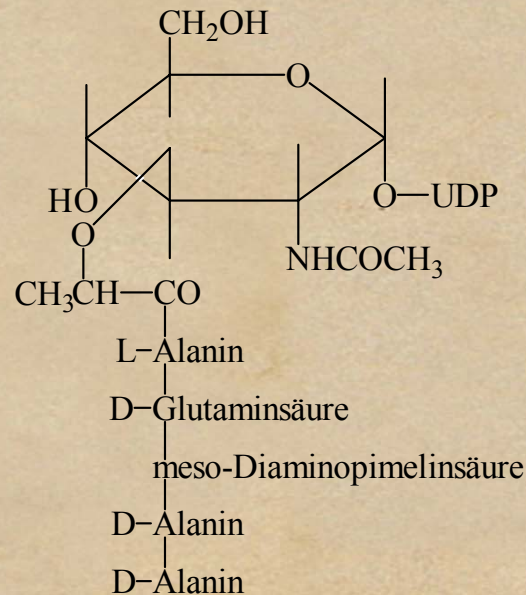
Die Struktur des Peptidoglykans (E. coli)



Die Biochemie der Zellwandsynthese V



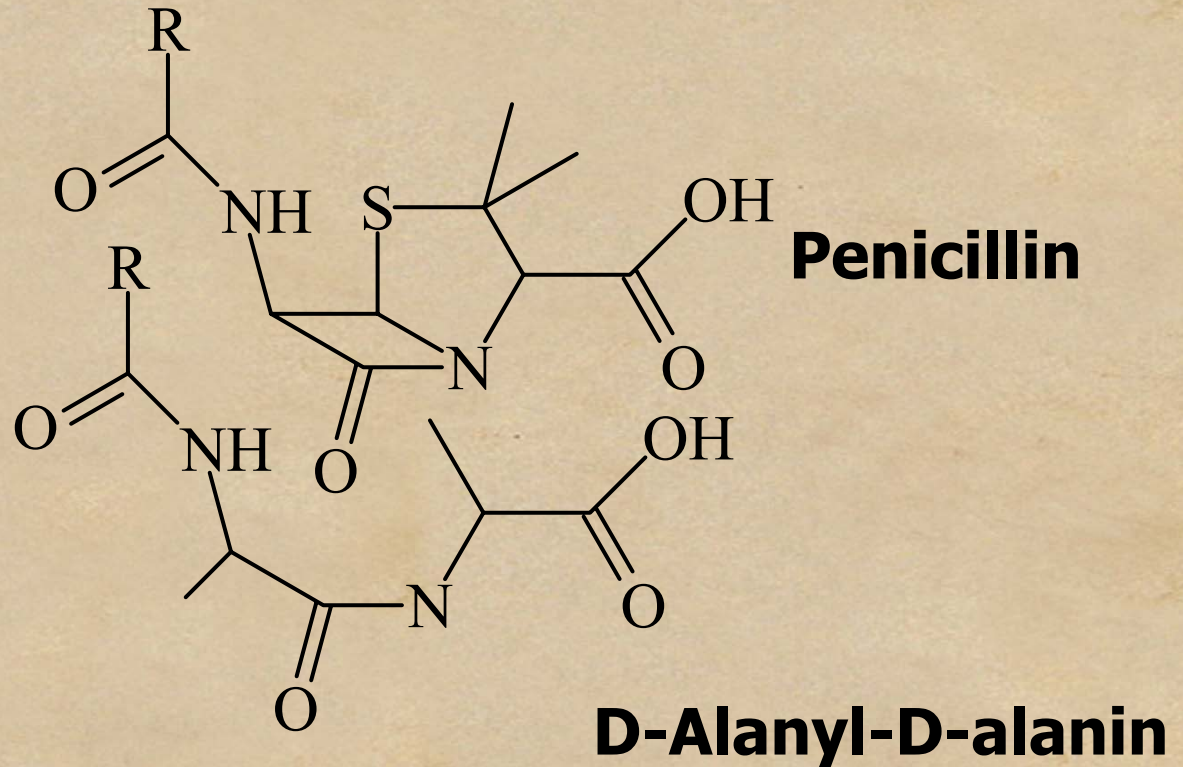
↓ Mehrere Schritte



Die Biosynthese vom Mureingerüst

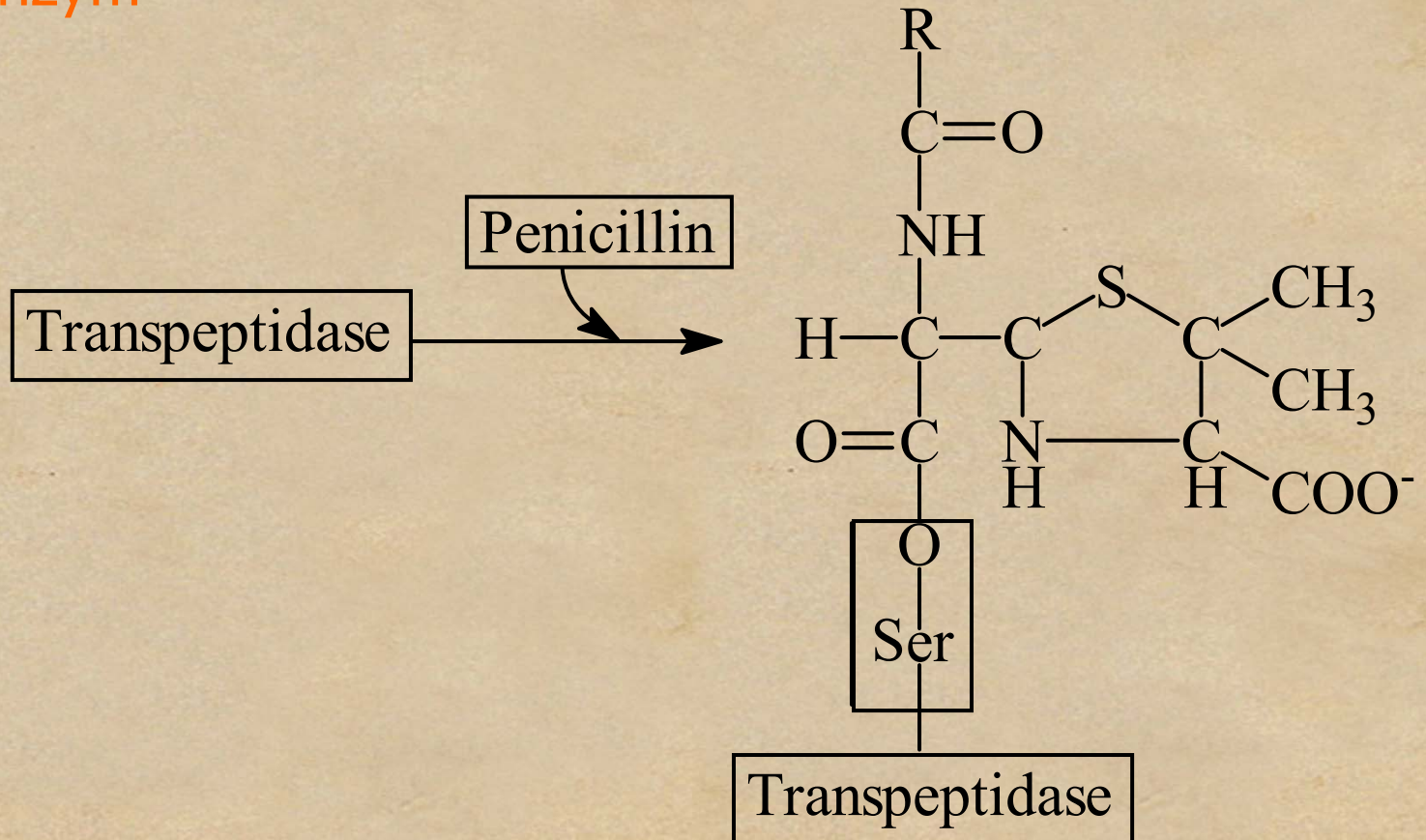
Die Biochemie der Zellwandsynthese VI

Die **strukturelle Ähnlichkeit** von *D*-Alanyl-*D*-alanin und Penicilline



Die Biochemie der Zellwandsynthese VII

Reaktion von Penicillin mit Transpeptidase
Enzym



Die Biochemie der Zellwandsynthese VIII

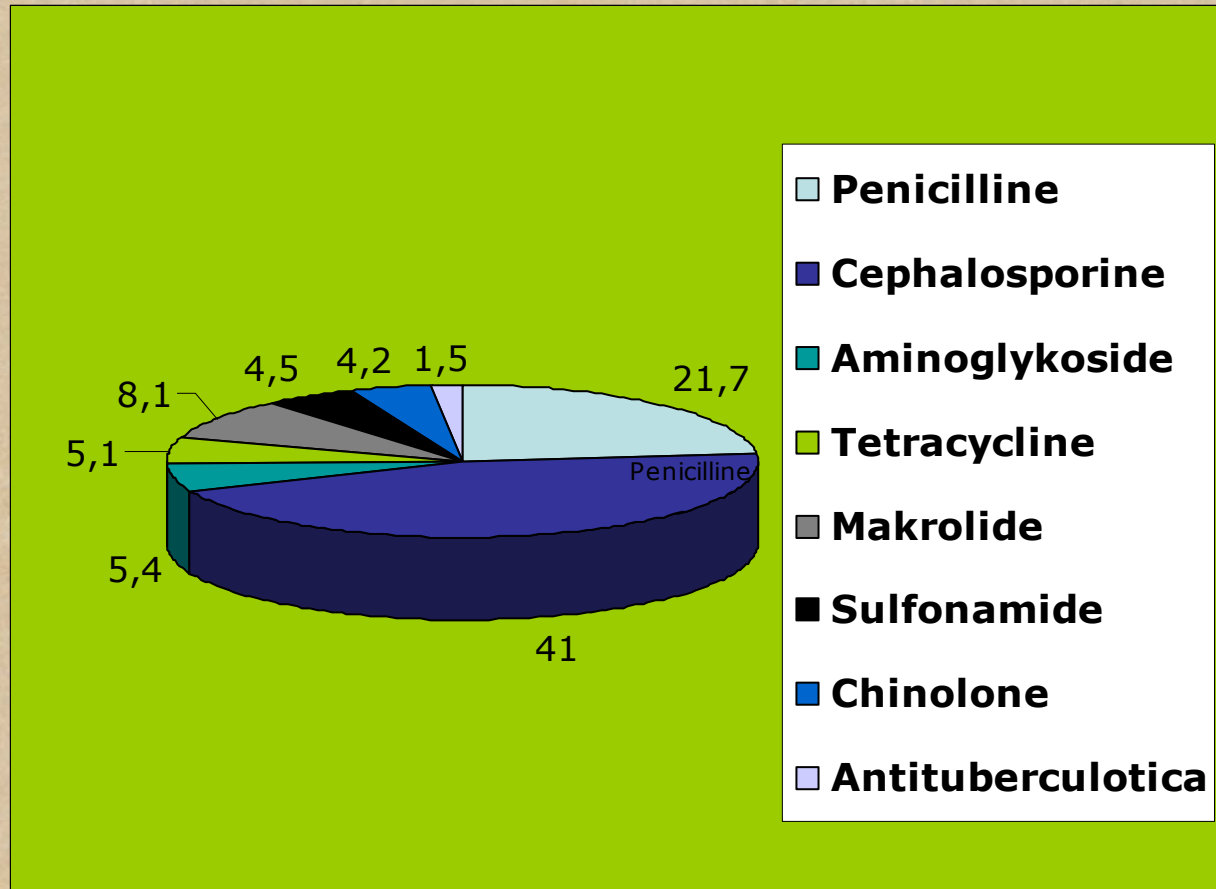
Andere Antibiotika, die die Synthese von Muringerüst hemmen

Fosfomycin hemmt die **Bildung von N-Acetylmuraminsäure** aus N-Acetylglucosamin.

Glykopeptid-Antibiotika (Vancomycin): sie verhindern **den Transfer der bakteriellen Zellwandbausteine auf Peptidoglykanketten des Mureinsacculus**. (Es ist mit dem Carrierlipid verbunden.)

D-Cycloserin es verhindert die **Konversion von L-Alanin zu D-Alanin** und die Verknüpfung der zwei Einheiten.

Die Verwendung von Antibiotika und Chemotherapeutica nach Arten



Die Verwendung von Antibiotika und Chemotherapeutica nach Arten

Globale Umsätze der wichtigsten antibakteriellen Substanzklassen im Jahr 2004.

