

Aminoglykoside



Bindung von Streptomycin zur S12 Untereinheit von 30S

Einleitung

Begriff Aminozuckerderivate, in denen ein Zucker oder ein Aminozucker mit einem Aglykon durch meistens α -glykosidische Bindung verknüpft ist. (Basische Verbindungen.)

Aglykone: ein substituierter 1,3-Diaminocyclohexan- oft 1,3-Diamino-2,4,5,6-tetrahydrocyclohexan Ring (**Streptamin**), sie sind die sog. **Cyclitole**, praktisch Inositol –Cyclitol- Derivate.

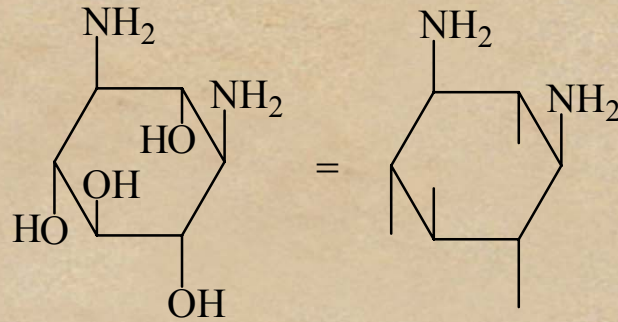
Zuckereinheiten: einige Aminoglykoside enthalten **Aminohexose**, andere **Pentose** (ohne Aminogruppen).

Einteilung I

Sie werden nach der **Struktur des Aglycons** und der **Zuckereinheiten** eingeteilt.

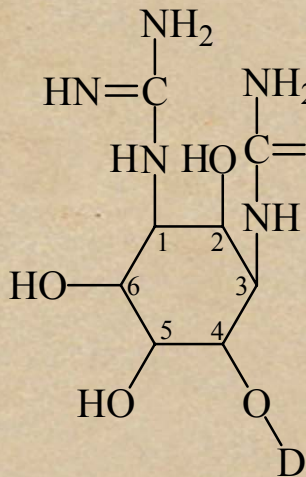
(Streptomycine, Neomycine und Paromomycine,
Kanamycine, Gentamycine und Tobramycine,
Spectinomycin).

Einteilung II

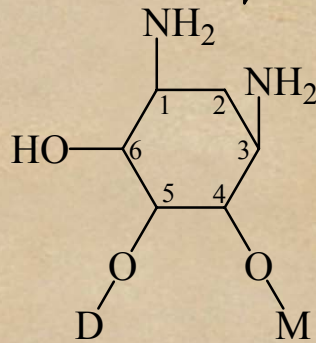


M=Monosaccharid
D=Disaccharid

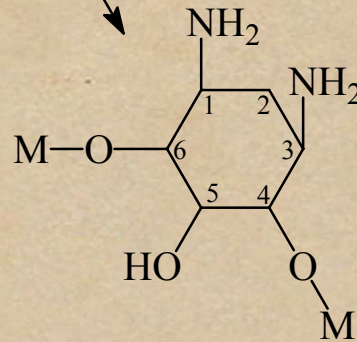
Streptamin



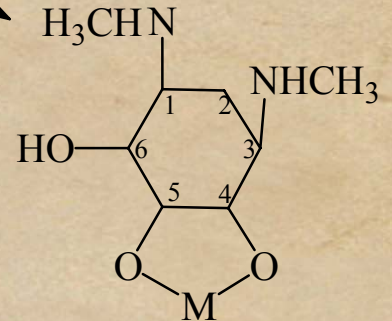
Streptomycine



**Neomycine
Paromycine**



**Kanamycine
Gentamicine
Tobramycine**



Spectinomycine

Bedeutung und Nomenklatur

Bedeutung

Sie spielen eine wichtige Rolle in der Therapie der **gramnegativen Infektionen**, obwohl sie besitzen eine **mässige Toxizität**.

Noch dazu verbraucht die **Agrikultur** eine riesige Menge aus dieser Klasse von Antibiotika.

Nomenklatur (Schreibweise):

Aus **Streptomyces** spp – **mycin**

Aus **Micromonospora** spp – **micin**.

Geschichte

Streptomycin (**Selman Waksman**, 1944). Es war das erste effiziente Mittel im Kampf gegen Tuberkulose. Der Arbeitskreis von Waksman beschäftigte sich mit Pilzen, die im Boden leben.

Der Student **Albert Schatz** fand mit Streptomycin eine Alternative zum Penicillin. (1952: Selman Waksman Nobelpreis für Medizin).

Neomycin (Waksman, 1949), **Kanamycin** (Umezawa, 1957).

Heute gibt es einige tausende von natürlichen und mehrere tausende von halbsynthetischen Aminoglykosiden.

Physikalische und chemische Eigenschaften

Sie sind polare und basische Verbindungen, sie existieren als Polycatione bei physiologischem pH-Wert.

Ihre anorganische Salze haben bessere Löslichkeit in Wasser, darum sind sie als Sulfate erhältlich.

Kinetik I

Bei **oralen Abgabe** sind sie wegen der **fehlender Resorption** nur **lokal wirksam**. (Wegen der fehlender Lipophilizität können sie nicht durch die **Blut-Gehirn**-Barriere passieren.) Sie können für die Therapie der **gastrointestinalen Infektionen** verwendet werden.

Für **systemische Infektionen** werden sie als **intramuskuläre Injektionen** verwendet (**rasche Resorption**).

Kinetik II

Sie verteilen sich gut in den Körperflüssigkeiten, mit der Ausnahme des Zentralnervensystems, der Knochen und der Bindegewebe.

Die Ausscheidung: renal, sie werden selektiv im **Innenohr** und in **Nierenrinde angereichert** (**Ototoxizität** und **Nephrotoxizität**). **Kein Metabolismus**.

Wirkungsmechanismus, Wirkungstyp

Diese Gruppe gehört zu den Antibiotika, die die ribosomale Proteinsynthese stören. Sie binden irreversibel an die 30S-Untereinheit.

Wirkungstyp ist bakterizid.

Interaktionen und Nebenwirkungen

Interaktionen: Die β -Lactam Antibiotika bewirken **synergetisch** durch verbesserte Aufnahme von Aminoglykosiden in die Bakterienzelle.

Nebenwirkungen: Wegen der **Ototoxizität** und **Nephrotoxizität** werden sie **nur eingeschränkt appliziert**.

Wirkungsspektrum I

Sie haben ein **breites Spektrum**. Sie können für die **schwere grampositive** und **gramnegative Infektionen** verwendet werden. Diese hydrophilen Substanzen verteilen sich **nur im Extrazellularraum**, darum sind sie nur gegen die extrazelluläre Keime wirksam.

Ihre klinische Anwendung ist besonders wichtig bei den Enterobacteriacen, Staphylokokken. Die neuere Vertreter sind wirksam gegen die Pseudomonaden, Streptokokken.

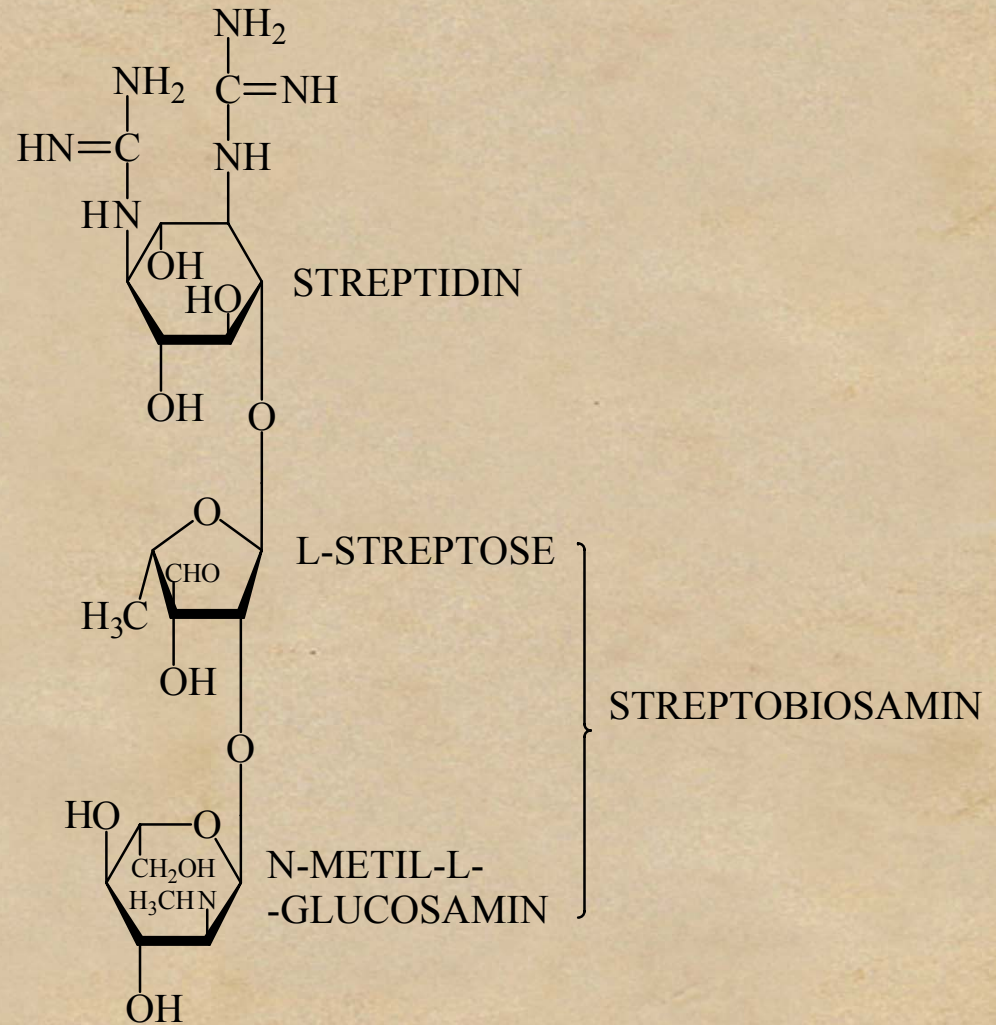
Wirkungsspektrum II

Sie sind aktiv gegen die **Mycobacterien** (Therapie der Tuberculose). Noch dazu in der Therapie von Tularemie, Bruzellosis.

Paromomycin ist wirksam gegen Protozoa.

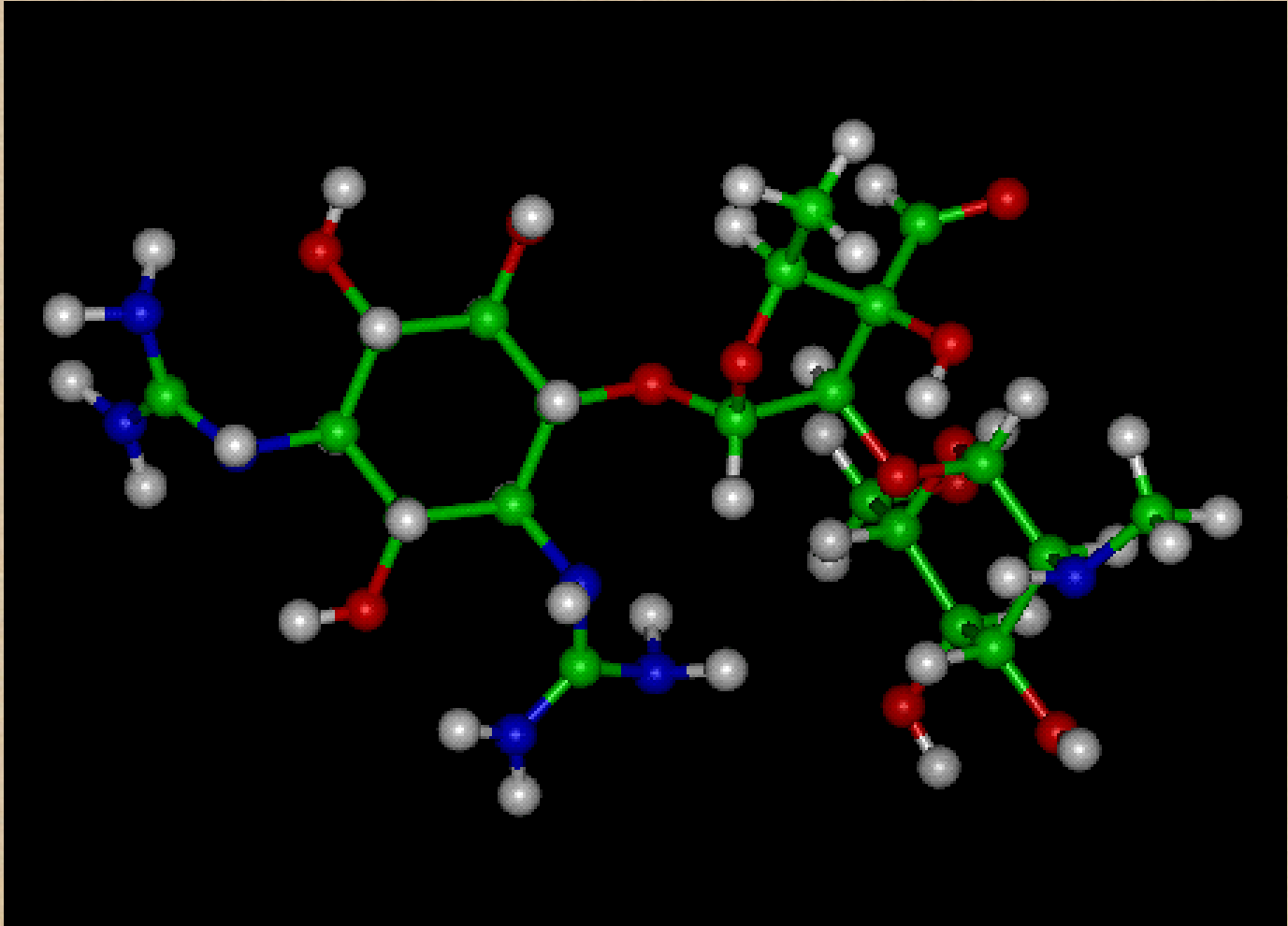
Wegen ihrer Toxizität muss man **Spiegelbestimmung** zur Vermeidung von toxischen Nebenwirkungen durchführen (**Patienten über 50 und Neugeborene**).

Streptomycin I



Streptomycin A (*Streptomycin Grünenthal, Streptofatol*)

Streptomycin II



Streptomycin III

Isolierung: aus *Streptomyces griseus* (Waksman 1944)

Struktur, chemische Eigenschaften: Als **Aglykon**

enthält es **Streptidin** (basische **Guannidin-Reste**), und Streptidin ist mit einer Disaccharid-Einheit **α -glykosidische Bindung** verbunden. **L-Streptose** enthält eine **Aldehyd-Gruppe**, Redox Reaktionen.

(Dihydrostreptomycin: stabiler als Streptomycin und hat eine niedrigere Toxizität)

Streptomycin IV

Streptomycin ist als **(Streptomycin)₂ x 3H₂SO₄** erhalten.

Es ist ein farblose oder gelbe Pulver, das wasserlöslich ist. Das Streptomycin **Lösung ist stabil bei pH = 3-6**, bei Erwärmung findet eine Zersetzung statt.

Das **Streptomycinsulphat als Pulver ist stabil**.

Streptomycin V

Wirkungsspektrum: es hat ein **breites Spektrum**, aber es wird heute **nur gegen Mycobacterien in der Therapie der Tuberkulose** benutzt. Durch **Kombination mit anderen Antituberkulotica (Isoniazid)** kann die Resistenzentwicklung verzögert werden.

Nebenwirkungen: **Ototoxizität** und **Nephrotoxizität**. Es verursacht Gleichgewicht und Hörstörungen bei längerer Anwendung.

Streptomycin VI

Benutzung in der Agrikultur: Für die **Therapie** und **Prophylaxe** der **Haus-** und **Nutztiere** zur Behandlung von Infektionskrankheiten werden dieselben Antibiotika gebraucht. Sie werden als antimikrobielle Leistungsförderer (**AMLF**) benannt.

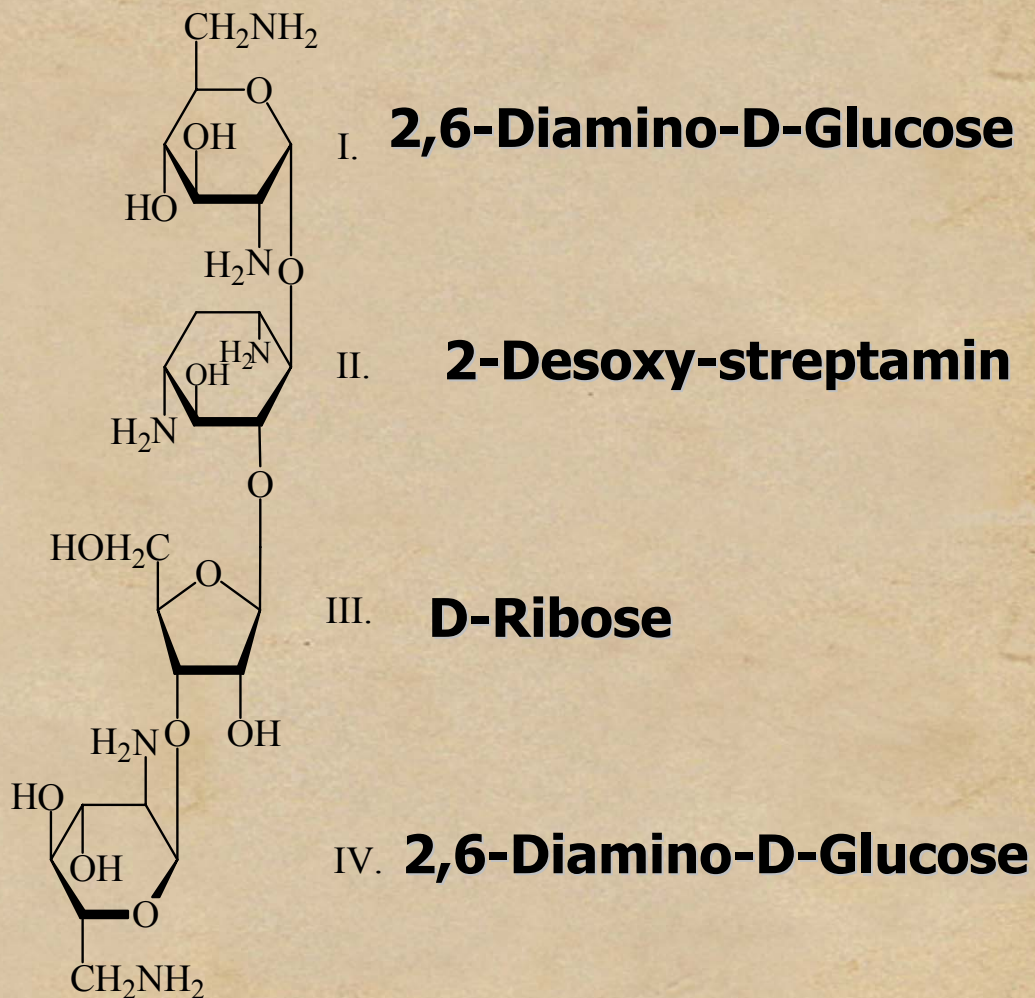
In der EU sind **keine Antibiotika zugelassen**, die in der **Humanmedizin** verwendet werden. Ab 1999 als AMLF wurden nur **Spiramycin**, **Tylosin**, **Virginiamycin** sowie das **Bacitracin** zugelassen.

Streptomycin VII

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

Man kann sie nur für therapeutische Zwecke anwenden.

Neomycine I



Neomycin C (*Bykomycin, Uro-Nebacetin N*)

Neomycine II

Isolierung: aus *Streptomyces griseus* (Waksman 1944)

Struktur, chemische Eigenschaften: 4,5-O-bis-

Glykoside, es gibt drei Vertreter, Neomycin A, -B und -C. (Neomycin B und -C sind Isomere.)

Das Neomycin A ist ein Zeretzungsprodukt. In der klinischen Praxis wird das Gemisch benutzt als Sulfat.

Stabilität: es zeigt Stabilität bei der Behandlung mit Basen, aber es ist nicht stabil gegen Säuren.

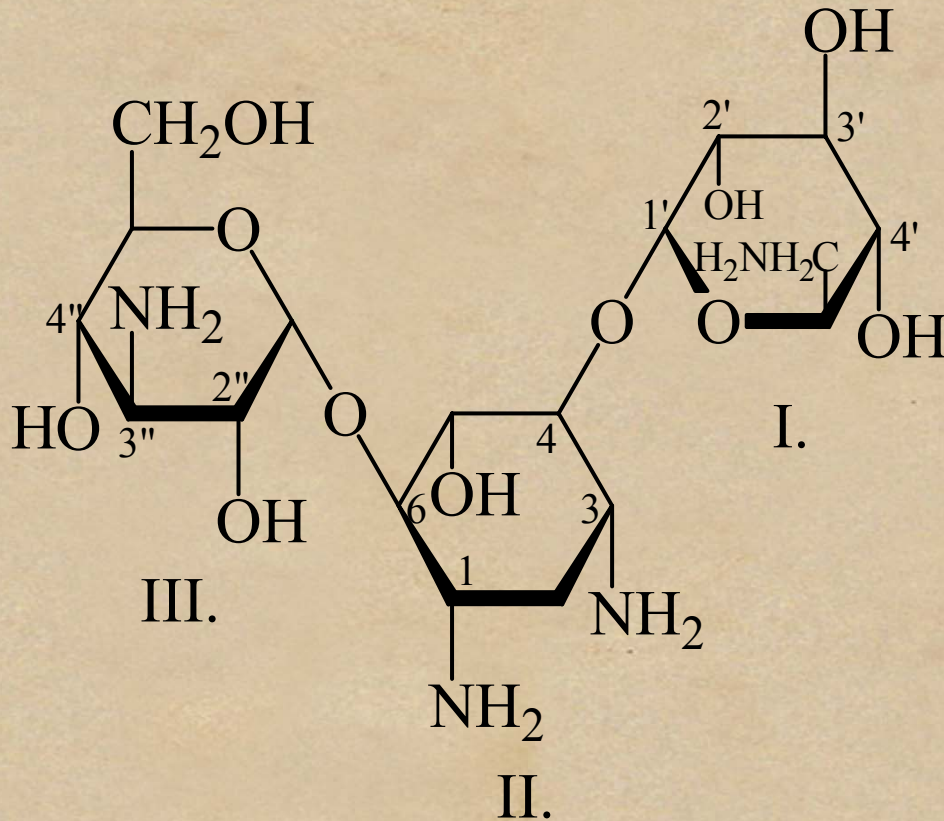
Neomycine III

Wirkungsspektrum: breit

Klinische Anwendung: wegen der Toxizität nur zur lokalen Anwendung bei Haut-, Schleimhaut-, Augeninfektionen (Nasentropfen und Augentropfen)

Nebenwirkungen: hat höhere Toxizität als Streptomycin.

Kanamycine I



Kanamycin A (*Kanamytrex*)

Isolierung: aus *Streptomyces kanamyceticus*
(Umezawa, 1957).

Kanamycine II

Struktur, chemische Eigenschaften: das Aglykon ist **2-Deoxystreptamin**. Es ist durch zwei α -glykosidischen Bindungen mit D-3-Glucosamin und mit D-6-Glucosamin verknüpft.

Kanamycin B = 2'-NH₂-Derivat

Dibekacin = 3',4'-Didesoxykanamycin B

In der **klinischen Praxis** wird Kanamycin **als Sulfat benutzt**.

Stabilität: sie sind stabil zwischen pH = 2-11.

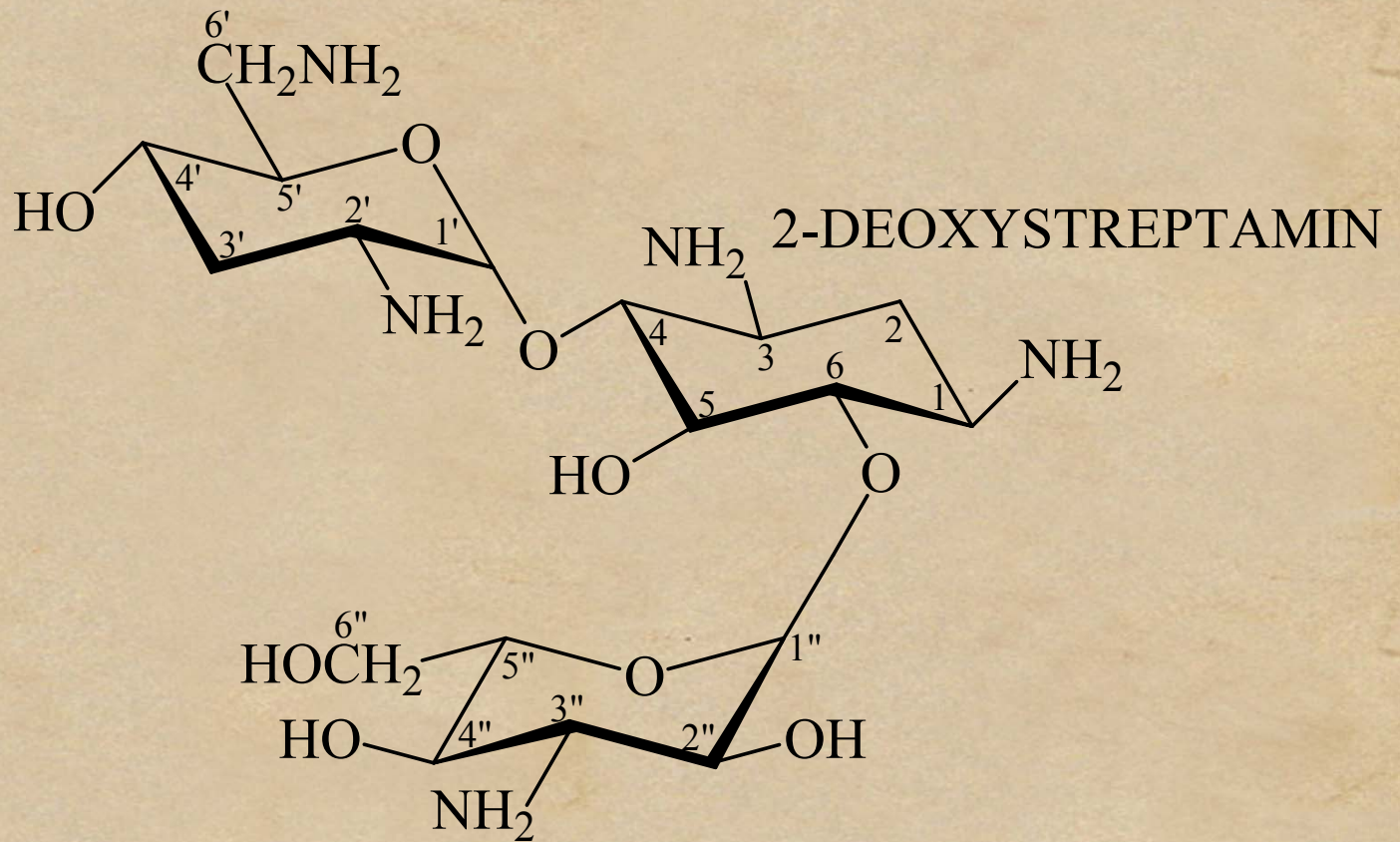
Kanamycine III

Wirkungsspektrum und klinische Anwendung: wie bei Neomycin, aber es besitzt niedrigere Toxizität. Es wurde gegen die Tuberkulose verwendet, aber es ist heute altmodisch.

Es wird nur in Augentropfen benutzt.

Sein halbsynthetisches Derivat ist Amikacin.

Tobramycin I



Tobramycin (*Gernebcin*)

Isolierung: aus *Streptomyces tenebrarius* (1967)

Tobramycin II

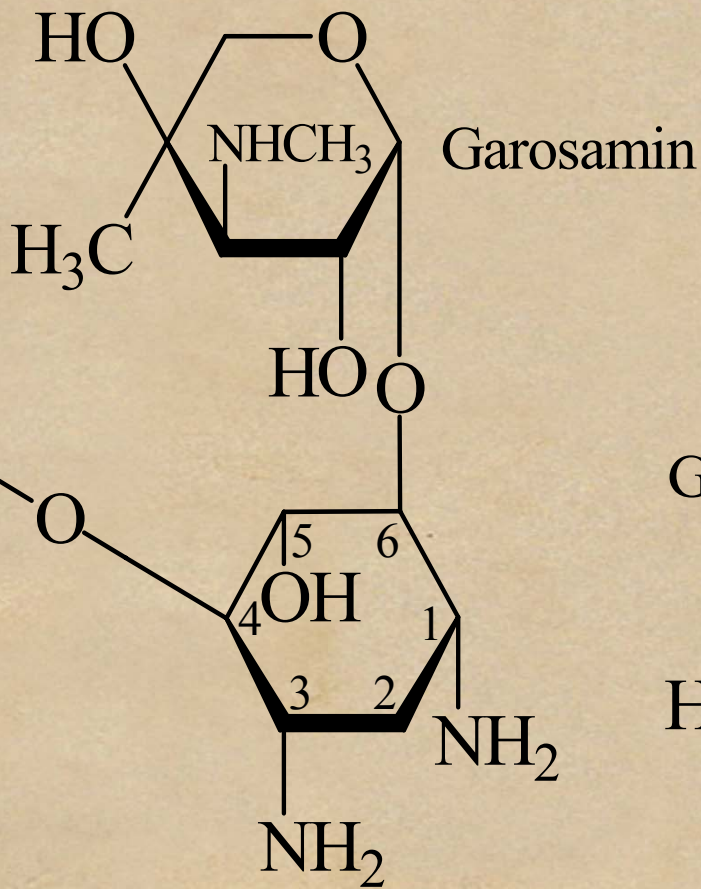
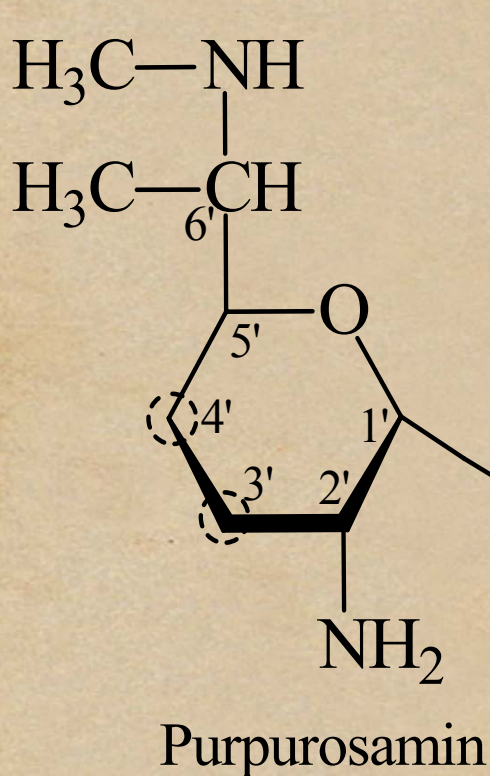
Struktur, chemische Eigenschaften: Es ist ein

Abkömmling von **Kanamycin** (Statt einer D-6-Glucosamin Einheit ist ein 3-Amino-3-dezoxyderivat.)
Dieselbe OH Gruppe fehlt ähnlicherweise in Gentamicin.

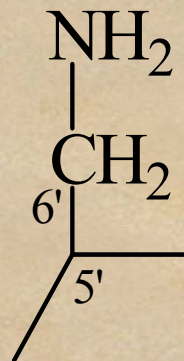
Wirkungsspektrum: Es ist **wirksam gegen** die *Pseudomonas aeruginosa*, Proteus Keime. Sein **Spektrum** ist **noch breiter** als das **Spektrum von Gentamicin**. Es wird in **Kombinationen mit Penicillinen** verwendet (Synergismus). Seine **Toxizität** ist **niedriger** als die von Gentamicin.

Gentamicin I

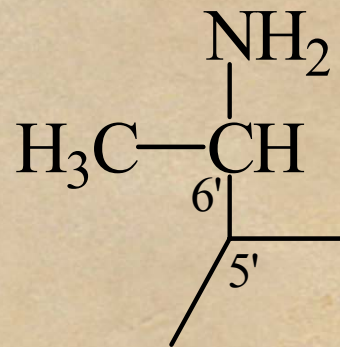
Gentamicin C₁



Gentamicin C_{1a}



Gentamicin C₂



Gentamicine II

Struktur, physikalische und chemische Eigenschaften I

Das Aglykon ist 2-Desoxy-streptamin. Es ist durch α -glykosidischen Bindungen - in Stellung 4- mit **Pupurosamin**, ein 2,6-Diamino-tetradesoxyhexose und in Stellung 6- mit **Garosamin**, ein verzweigtes Pentose verknüpft. Der **Unterschied zwischen den Gentamicinen** liegt in der **Pupurosamineinheit**.

Gentamicine III

Struktur, physikalische und chemische Eigenschaften I

Das Gentamicin **löst sich schlecht in Wasser**. In der klinischen Praxis ist es als **Gentamicin Sulfat** (das Gemisch von **Gentamicin1, Gentamicin2, Gentamicin1a**).

Gentamicine IV

Wirkungsspektrum: es ist ein Breitspektrum-Antibiotikum, es hat vor allem eine grosse Bedeutung gegen gramnegative Keime *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *E. coli* erlangt.

Gentamicine V

Klinische Anwendung: Kombination mit synergistisch wirkenden β -Lactamen (Piperacillin und mit einem Breitspektrumcephalosporin)

Es wird bei schwereren Infektionen benutzt (Endocarditis, Sepsis, Osteomyelitis).

Lokalthherapie von Augen- und Hautinfektion.

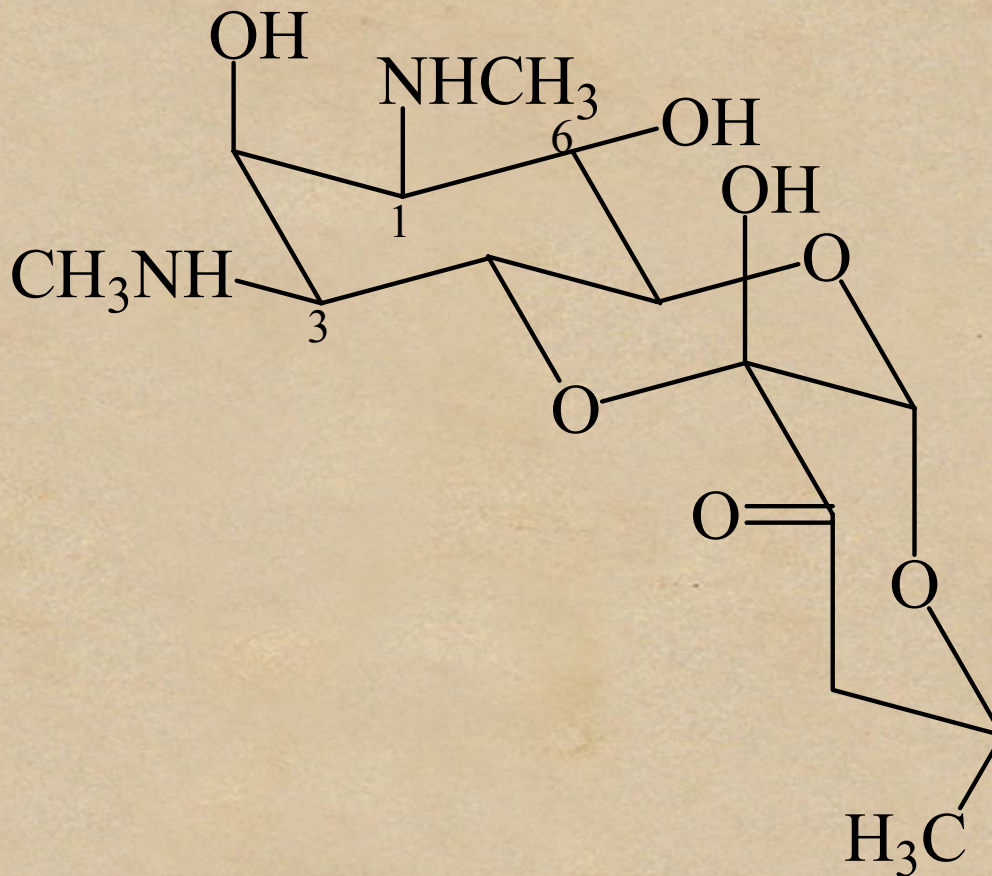
Es gibt einige spezielle Zubereitungsformen für die Knochen- und Weichteilinfektionen (in Knochenzement als Refobacin-Palacos) in Polymethylacrylat (Septopal—Kette oder -Kugeln).

Gentamicine VI

Nebenwirkungen: bei Schwangerschaft ist es kontraindiziert.

Es ist das billigste Aminoglykosid.

Spectinomycin (*Stanilo*) I



Isolierung: aus *Streptomyces spectabilis*.

Spectinomycin II

Struktur: spezielles Gerüst, ein kondensiertes System, als Aglycon: 3-di-N-Methyl-2-epistreptamin.

Wirkungsmechanismus Es bindet irreversibel an die 30S-Untereinheit und die stört die Proteinsynthese. Es hemmt die Translokation.

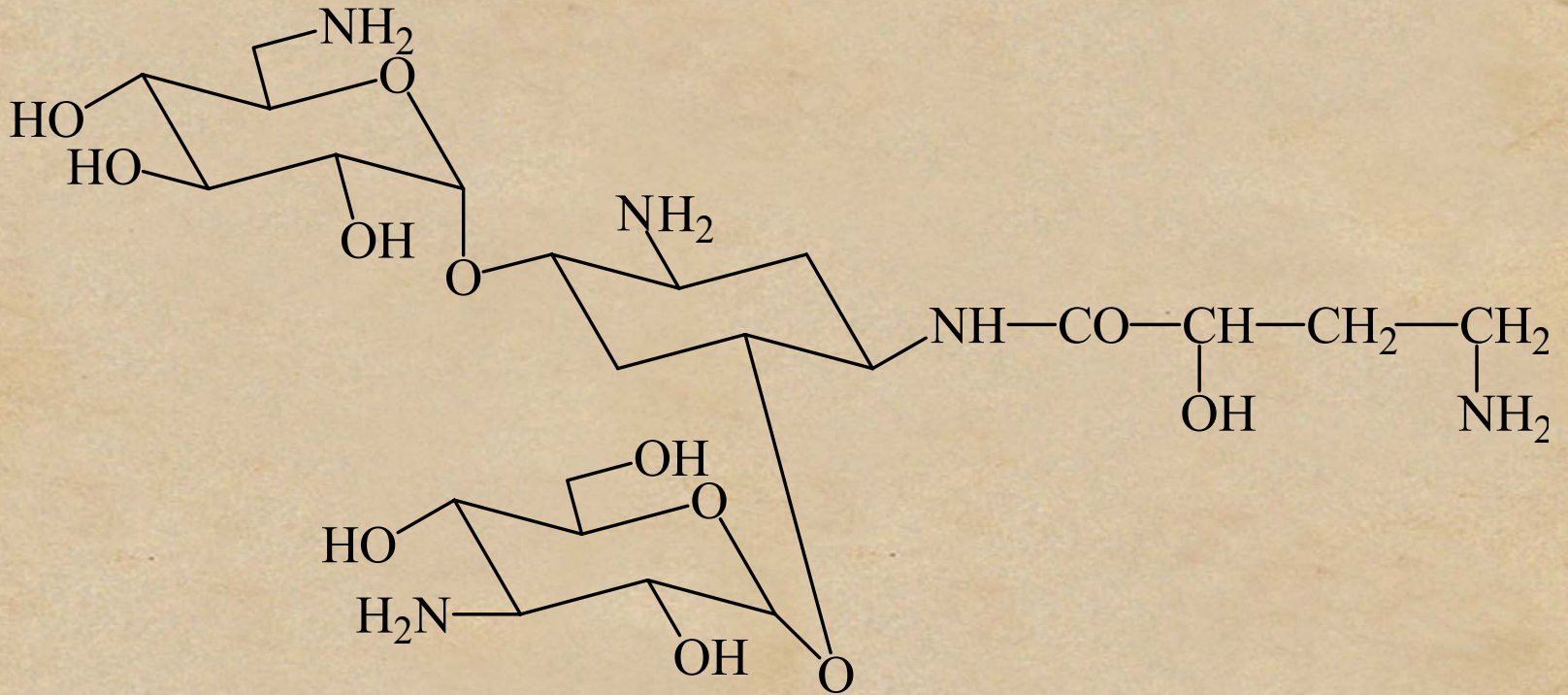
Spectinomycin III

Wirkungsspektrum: es hat Wirkung gegen gramnegative Erreger.

Wirkungstyp: bakteriostatisch

Klinische Anwendung: bei Patienten mit Penicillin Allergie, bei Penicillin resistenten Gonokokken, wird in der Therapie von Gonorrhö verwendet.

Amikacin I



Amikacin (ein halbsynthetisches Abwandlungsprodukt von Kanamycin)

Amikacin II

Geschichte: Das Antibiotikum **Butirosin** und **Ribostamycin** sind ähnlich. Der Unterschied liegt in der Acyl-Seitenkette, die am C-1 die Aminogruppe acyliert (**L-(-)-4-Amino-2-hydroxi-buttersäure**).

Synthese: **Kanamycin A** wurde **acyliert**, es gibt vier mögliche Acylderivate (4 Aminogruppen). Man bekam **4 Regioisomere**.

Amikacin III

Wirkungsspektrum: Amikacin hat **breiteres Spektrum als Kanamycin**, (wirkt noch gegen die Keime, die gegen andere Aminoglykoside resistent sind.) Es kann **von Aminoglykosid –inaktivierenden Enzymen weniger angegriffen werden**, als die anderen Vertreter dieser Substanzklasse, wirksam bei Pseudomonas Infektionen.

Die Aktivität gegen die resistente Keime kann durch die spezielle Konformation des Moleküls erläutert werden.

Amikacin IV

Struktur-Aktivität: Es gibt vier Regioisomere (ihre Aktivität: nur 2% des Amikacins).

Statt L-Buttersäurederivat wurde die Acylierung mit D-Buttersäurederivat und DL-Buttersäurederivat durchgeführt (Aktivität bei D-Isomer: 25%, bei Racemderivat 50%).

Position der OH-Gruppe: bei β -Hydroxiderivat 5%.

Die γ -Aminogruppe: ohne diese Gruppe keine Aktivität.

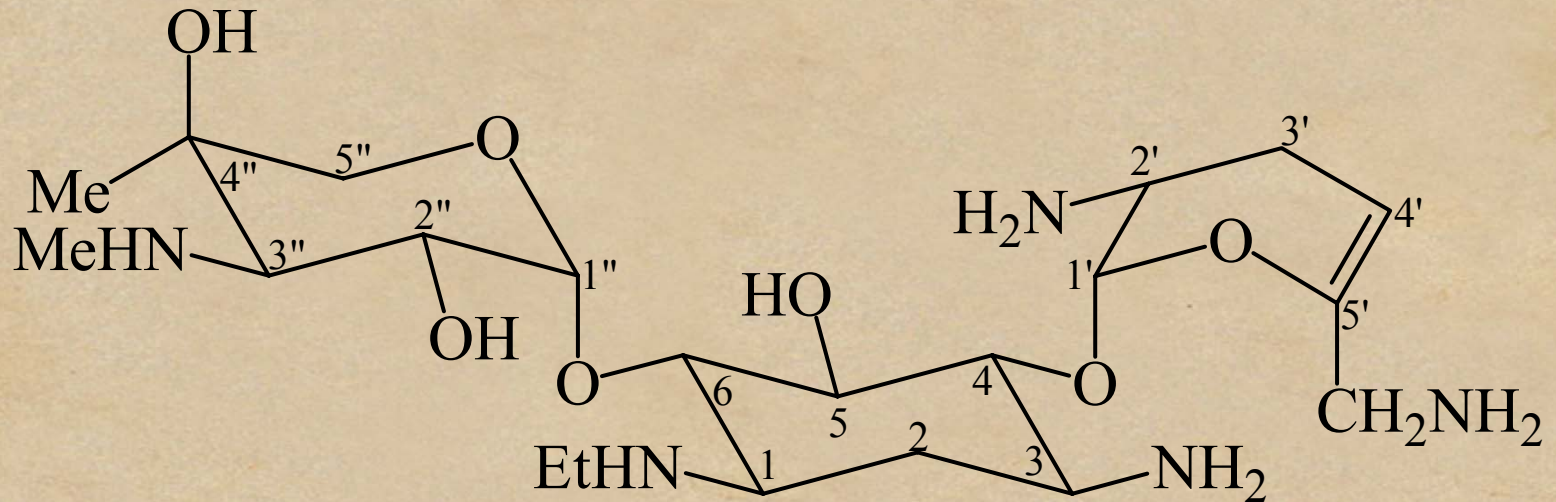
Die Länge der Carbonsäure: mit Propionsäure wird die Aktivität halbiert.

Amikacin V

Klinische Anwendung : Es ist ein sehr **wertes Antibiotikum gegen die resistenten Bakterien**, es hat noch höhere Aktivität in **Kombination mit β -Lactamen**.

Nebenwirkungen: Zur Vermeidung der **nephro- und ototoxischer Wirkung** wird in Problemfällen (bei Neugeborenen, hochdosierter Therapie bei lebensbedrohlichen Infektionen) eine **Überwachung der Serumspiegel** empfohlen.

Netilmicin (*Certomycin*, *Netromycin*) I



Struktur: es ist ein **halbsynthetisches Antibiotikum**.

Synthese: Das **Sysomicin** wurde in einer reduktiven Kondensation mit Acetaldehyd behandelt.

Netilmicin II

Wirkungsspektrum: Es hat **breiteres Spektrum als Gentamicin**, es bewirkt gegen die Gentamicin resistente Bakterien (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* usw.)

Nebenwirkungen: es besitzt **die niedrigste Toxizität von Aminoglykosiden.**

Resistenzentwicklung I

Viele klinische Keime produzieren Enzyme, die die Aminoglykoside inaktivieren. Durch chemischen Reaktionen können nicht die modifizierten Aminoglykoside an ihr RNS-Target binden.

- a.) **ANT= Adenyltransferasen** katalysieren die **Adenylierung von Hydroxylgruppen** (z.B: **Streptomycin**), (4)
- b.) **APH= Phosphotransferase** katalysieren die **Phosphorylierung** von **Hydroxylgruppen** (z.B: **Neomycine**), (7)
- c.) **AAC= Aminoglykosid N-Acetyltransferase**, Acetylase katalysieren die **Acetylierung von Aminogruppen** (z.B: **Kanamycin B, Gentamicin**) (4).

Resistenzentwicklung II

R-Faktor-vermittelte Enzyme sorgen für diese weitere, eher häufigere Resistenzart gegen Streptomycin.

Die Benennung der Enzyme nach der funktionellen Gruppe des Aminoglykosidmoleküls, die modifiziert wird: z.B:

AAC(6').

Wenn **mehrere Isoenzyme** vorhanden sind, die an dieser Stelle angreifen, dann werden sie mit römischen Zahlen gekennzeichnet. z.B. **AFT-(3')-I**

Resistenzentwicklung III

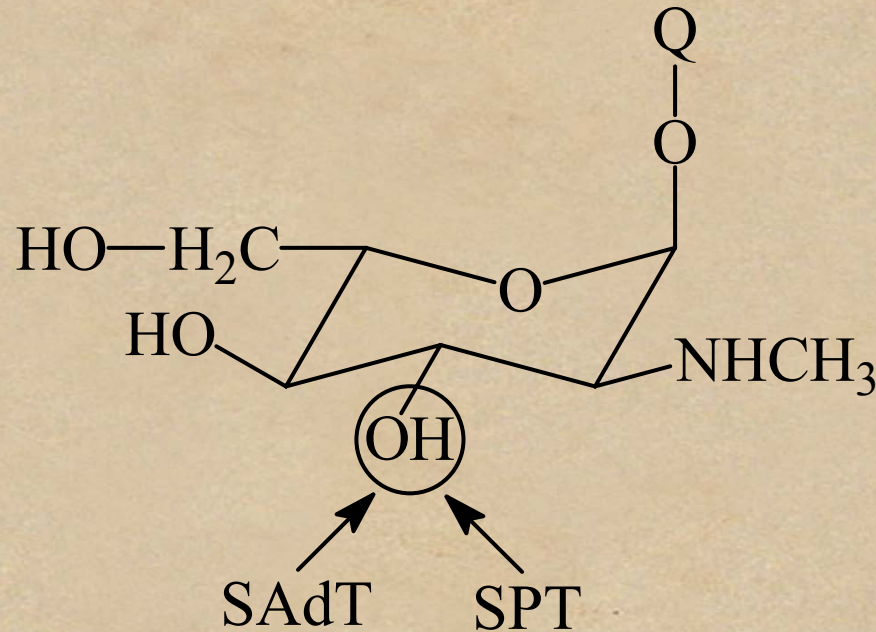
Zum Beispiel unter *E. coli* Stämmen wurde eine

Adenyltransferase (SAdT) gefunden, welche die **C-3'-Hydroxylgruppe inaktiviert** (befindet sich in der N-Methylglucosaminohälfte des Antibiotikums).

Dieselbe OH-Gruppe kann phosphoryliert werden. Das

inaktivierte Produkt, Streptomycinadenylat ist **nicht fähig an die streptomycinempfindlichen Ribosomen zu binden.**

Resistenzentwicklung IV



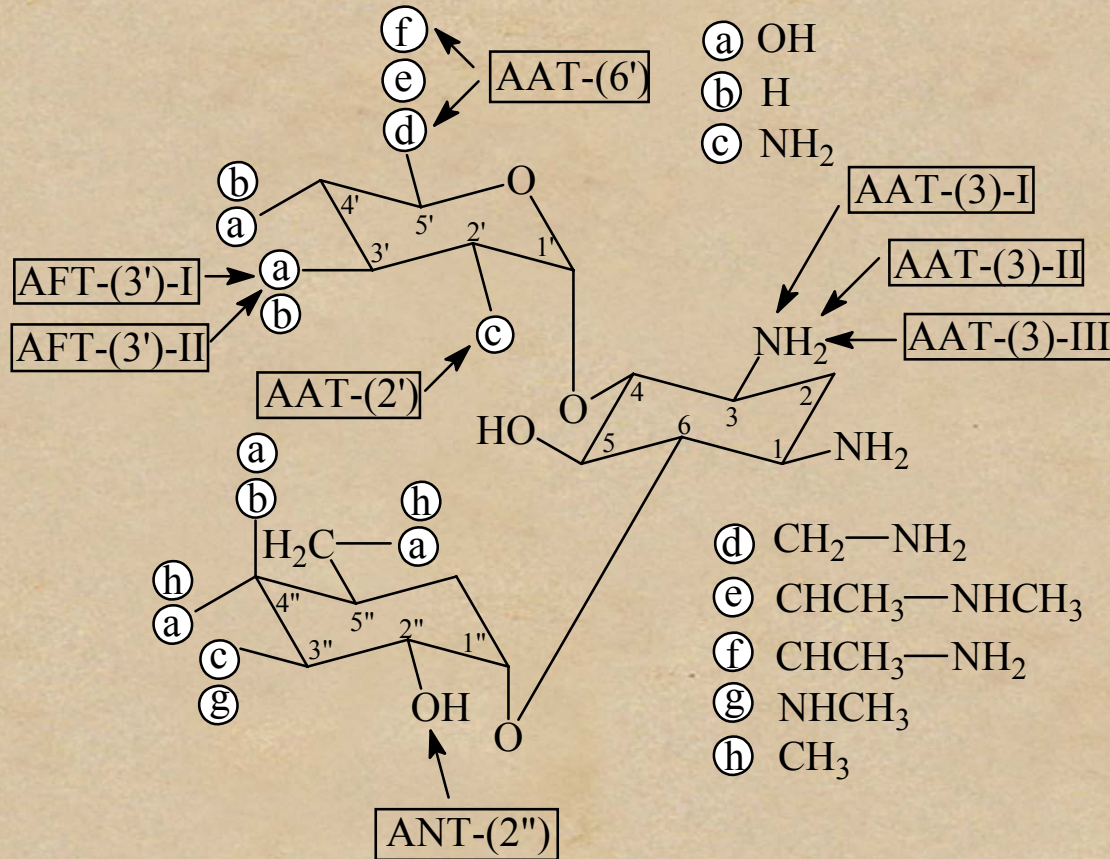
Angriffspunkt für SAdT und SPT Enzyme

(Umezawa hat über die **Bildung von Streptomycin-Adenylat** in einem Versuch geschrieben. **Regenerierung von Streptomycin** mit alkalischer **Phosphoesterase**.)

Resistenzentwicklung V

Bisher sind **16 solche Enzyme** bekannt, die die **Aminoglykoside inaktivieren** können. Die folgende Abbildung zeigt die Bindungsstellen (4,6-bis-Glykoside) für die Aminoglykosid-modifizierende Enzyme. Diese Enzyme können z.B. **Kanamycin A** , **Tobramycin**, und die **Gentamicine** inaktivieren.

Resistenzentwicklung VI



AAT-(6') Enzym acetyliert die C-6' Aminogruppe. (Die folgende Aminoglykoside sind sensibel: Kanamycin A, Gentamycin C1a, -C2, usw.)

Resistenzentwicklung VII

Das Enzym **AAT-(2')** kann die folgende Antibiotika inaktivieren: **Neomycin B, Kanamycin A, Tobramycin** und die **Gentamicine**.

Aus den Enzymen, die an der **3-Aminogruppe** des Aglycons angreifen, hat **AAT-(3)-III** die höchste Aktivität. (die **Gentamicine, Kanamycin A, Tobramycin**.)

In der klinischen Praxis vorkommenden Mikroben besitzen einige **phosphorylierende Enzyme**, (z.B. die **AFT-(3')-I, AFT-(3')-II**, die **Kanamycin A** und **Neomycin B** inaktivieren.)

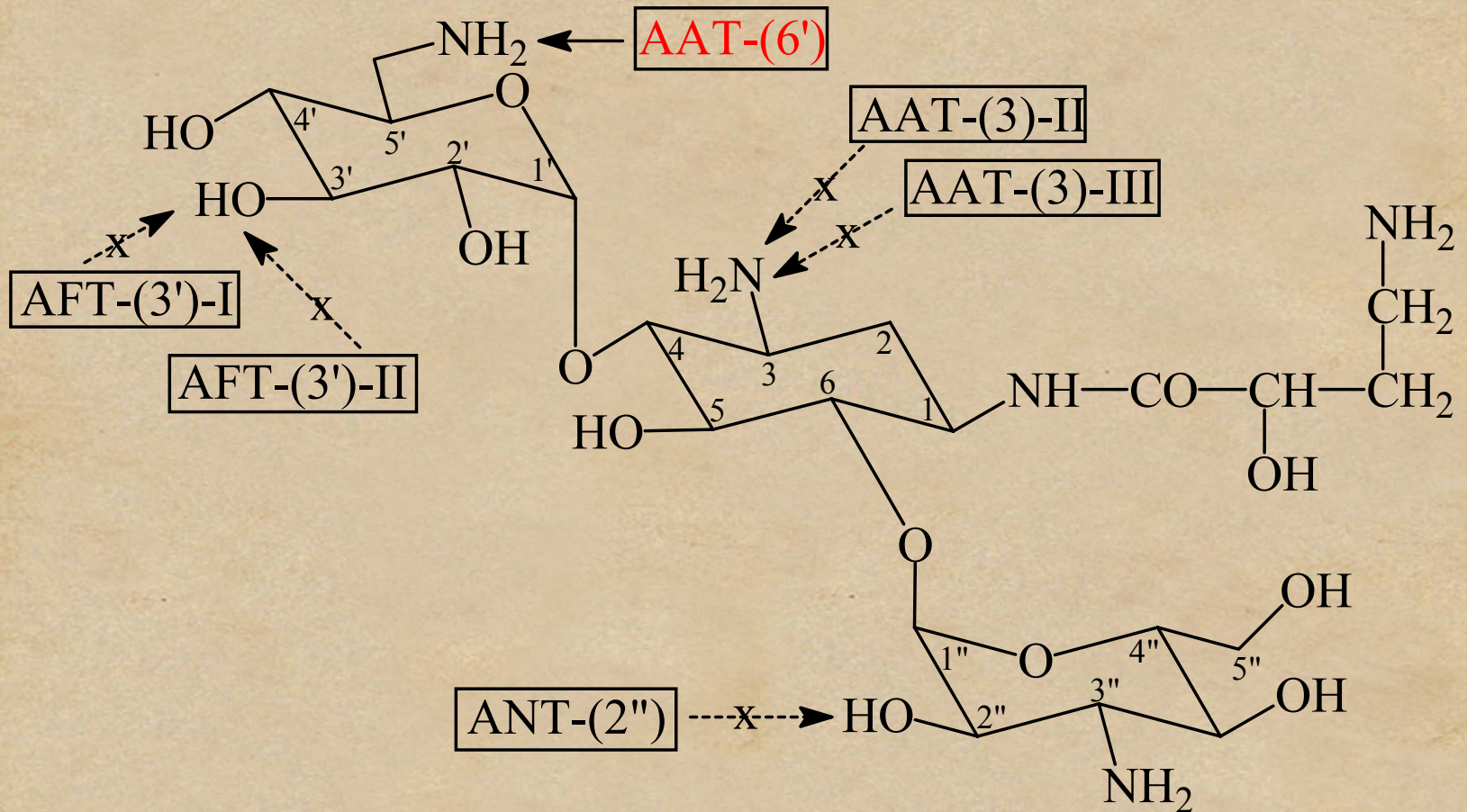
Resistenzentwicklung VIII

Halbsynthetischen Aminoglykoside - niedrigere Resistenz.

Nach einer Untersuchung (1976): aus 139 aminoglykosidresistenten Stämmen war **83.7% empfindlich gegen Amikacin**, während nur **27.3 % empfindlich gegen Gentamicin C**, nur **10.7% empfindlich gegen Neomycin B**, **10% empfindlich gegen Kanamycin A**.

Erklärung: die **unterschiedliche Konformation von halbsynthetischen Aminoglykosiden** und überdies **fehlen diese Gruppen** bei den halbsynthetischen Aminoglykosiden, **wo die inaktivierenden Enzyme angreifen**.

Resistenzentwicklung IX



Das **Amikacin** kann **nur durch das Enzym AAT-(6')** an der Aminogruppe des 6-Amino-6-deoxy-D-glucosamin acetyliert werden.