

Vorlesung Teil 1 – Antimikrobielle Wirkstoffe

- Klinisch inapparente Infektion (stille Infektion)
- Klinisch apparente Infektion (Infektion mit Symptomen)

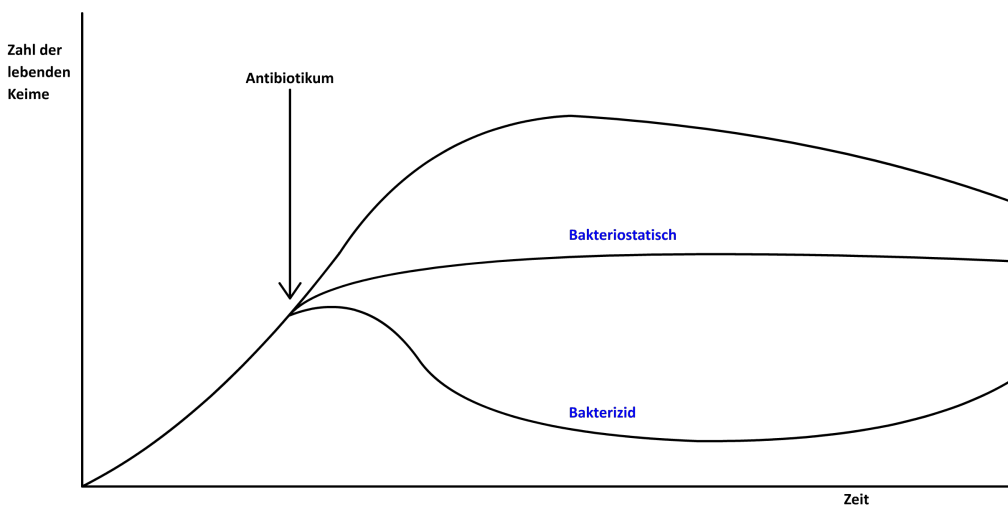
Antiinfectiva Wirkungsspektren

- Breitbandspektrum
 - Initialtherapie bei schwerer Infektion
- Schmalspektrum
 - Nur gegen bestimmte Keime
 - gezielte Therapie
- Reserve Antibiotika
 - Nur für multiresistente Erreger
 - Vancomycin z.B.

Antibiotika Einteilung

- Natürliche Wirkstoffe (von Mikroorganismen gebildet)
- Semisynthetische Wirkstoffe (Natürliche Wirkstoffe „modifiziert“)
- Synthetische Wirkstoffe (Komplett in-vitro)

Wirkmechanismen:



Angriffspunkte antimikrobieller Wirkstoffe:**I. Zellwandsynthese**

- β -Lactam-Antibiotika (Peniciline), β -Lactam und D-Alanyl-D-Alanin haben Struktur analogie, Transpeptidase wird kompetitiv gehemmt
 - Halbsynthetische Peniciline: Ampicilin, Oxacilin
- Mureinsynthese (Vancomycin) !Nur im *Wachstum* befindliche Bakterien werden gehemmt!

II. Folsäurestoffwechsel

- Bakterien synthetisieren Folsäure (Kohlenstoffträger), durch Substratanaloga wird das unterbunden
- Sulfonamide + Trimethoprim → synergetische Wirkung (blocken gleiche Synthese, andere Angriffspunkte)

III. Zellmembran**IV. DNA-Replikation**

- Gyrase-Hemmer (Chinolone)
- Fluorochinolone (gegen atypische Bakt., Anaerobier) z.B. Norfloxacin (breites Spektrum, gute MD-Verträglichkeit)

V. DNA-abhängige RNA-Polymerase**VI. Proteinsynthese**

- 30S-Inhibitoren (Tetracyclin → Naphacenringssystem; Aminoglycoside: Streptomycin, Kanamycin, Spectinomycin, Neomycin)
- 50S-Inhibitoren (Chloramphenicol; Makrolide: Erythromycin, Soiryomycin)

Woher stammen Resistenzgene?

- Resistenzgene aus Wirkstoffproduzenten (Besitzen natürlich Resistenz gegen eigene Stoffwechselprodukte)
- Resistenzgene, die sich aus Haushaltsgenen ableiten (Langsame Mutationen verändern Ausgangssubstrat)

Resistenzentwicklung

- Resistenzmechanismen
 - Natürliche Resistenz (Alle Erreger einer Art habendie Resistenz)
 - Erworbene Resistenz (entsteht bei der Behandlung)

→ Grundlegende Mechanismen von Resistenz:

1. *Enzymatische deaktivierung* → Wirkstoffe werden gespalten oder modifiziert (Acetylierung)
2. *Verringerte intrazelluläre Konzentration* → Influxsperre (mod. Porine) / Efluxerhöhung
3. *Modifikation/Schutz/Ersetzen der Angriffsstellen* (Wirkstoffe können nicht binden)

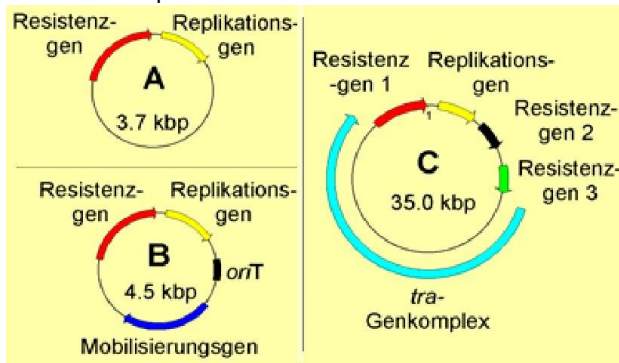
- Horizontaler Gentransfer

Resistenzausbreitung und genetische Elemente:

genetische Elemente:

1. **Plasmide**

- 1,5 – 100 kb
- high- / lowcopy
- autonome Replikation



A: Nicht mobilisierbar, nicht konjugativ

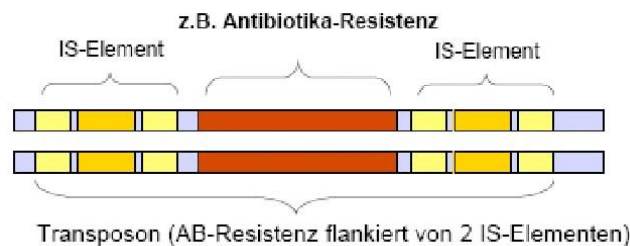
B: Mobilisierbar, nicht konjugativ

c: Konjugativ

2. **Transposons**

- „springende Gene“
- doppelsträngige DNA-Moleküle von 4 – 60 kb
- Nicht zur autonomen Replikation befähigt (nur über replikationsfähige Vektormoleküle)
- Große Transposons können konjugativ (selbstübertragbar) sein

Aufbau eines Transposons



- Konservative Transposons: Vorher -----xxxxx----- → Nachher -----xxxxx-----
- Replikative Transposons: Vorher -----xxxxx----- → Nachher -----xxxxx-----xxxxx-----

3. **Integrans / Genkassetten**

- Genkassetten sind an einer spezifischen Stelle in einem Integron zu finden
- Kleine doppelsträngige DNA-Moleküle 0,4 – 1,5 kb (Gen + Rekomb.Stelle → attC = 59 Basen)
- Über Integrase, ortsspezifisch

Transfermechanismen:

1. **Konjugation / Mobilisierung (Bakt-Bakt)**

- Plasmidtausch-Voraussetzungen auf dem Plasmid: Pilusgen, Relaxasegen, OriT (Auf Conjugative Plasmid)

2. **Transduktion (Bakt-Phage)**

3. **Transformation (Bakt-Umgebung)**

Empfindlichkeitstestung:

- Agardiffusion (Je nach Hemmhofgröße empfindlich, intermediär, resistent)
+ schnell, preiswert
- qualitativ, keine minimalen Hemmhofkonzentrationen
- Dilutionsverfahren (Verdünnungsreihe, Mikro-, Makrodilution)
+ standardisierbar, geringere Fehlerrate, quantitativ
- höhere Kosten, wenig flexibel
- (E-Test)

Antibiotika / Biosynthese:

- Penicilin aus Valin, Cystein und α -Amino-1,6-Dicarboxybutan (Glutamatderivat)
- NRPS: Nicht-ribosomale Peptid Synthetase (Polypeptid, welches nicht im Ribosomen synthetisiert wird)
- PKS: Polyketide Synthase (Polketide sind lange Kohlenwasserstoffketten mit Carbonylen an jedem 2. Kohlenstoff)