

# Oberseminar Antibiotika

## Übersicht: Bedeutung, Klassifizierung und Quantifizierung von Antibiotika

Mareike Possienke

### Begriffsdefinition Antibiotika:

Nach S.A. Waksman (1941):

- Niedermolekulare Stoffwechselprodukte (Metabolite)  $M < 2000 \text{ Da}$
- von Mikroorganismen
- in niedriger Konzentration wirksam ( $\ll 200 \mu\text{g/ml}$ )
- inhibieren Wachstum anderer Mikroorganismen
- wirken nicht auf den Produzenten

Neuere Definition:

Sammelbegriff für Stoffe

- Abtötung oder Wachstumshemmung parasitärer Mikroorganismen (Bak, Viren, Protozoen) + phylogenetisch höherstehender Organismen (z.B. Pilze, Tumorzellen, Parasiten)
- Wegen selektiver Wirkung geringe Toxizität für Wirtsorganismus
- Entstammen meist dem Sekundärstoffwechsel lebender Organismen > organische, meist feste Stoffe

### Geschichte

1929	A. Fleming <i>Staphylococcus aureus</i> wächst in einem gewissen Abstand um <i>Penicillium</i> -Kolonien herum nicht (Hemmhof)
1939/40	H.W. Florey + E.B. Chain Identifikation der antibiotisch wirksamen Substanz Penicillin
1941	Erste therapeutische Versuche
1943/44	Streptomycin

### Bedeutung

Heute sind ~10.000 Antibiotika und ähnliche bioaktive Naturstoffe bekannt. Dazu kommen 100.000 teil- oder vollsynthetische Derivate. Davon sind aber nur ~100 in medizinischer Anwendung, da die meisten zu toxisch sind.

1997: EU 52% Humanmedizin, 33% Tiermedizin, 15% Antibiotische Leistungsförderer

1998: Antibiotika-Produktion Finanzvolumen von 16 Mrd. Dollar

2001: ~ 70 % der US-Produktion für Nutztiere

### Klassifizierung

#### Nach Herkunft

- Aus Mikroorganismen (Bakterien, Pilze, Myxobakterien)
- Aus Pflanzen (+ Algen, Flechten)
- Aus Tieren

Fast 70 % der Antibiotika werden aus Actinomycetales, meist *Streptomyces spec.* gewonnen.

#### Nach biologischer Wirkung

- Antiinfektiv (antibakteriell, antifungal, antiviral)
- Antineoplastisch (kanzerostatisch, zytostatisch)
- Sonstige gegen lebende Zellen gerichteten Wirkungen (insektizid, herbizid, defoliant (entlaubend))

Antibakterielle Antibiotika:

- Schmalband: Gegen wenige Gattungen + Arten z.B. Vancomycin nur gegen Grampositive
- Breitband: Annähernd gleiche Wirkung auf Grampositive/-negative z.B. Tetracycline

Generell sprechen Gramnegative wegen der äußeren Membran weniger auf Antibiotika an.

#### Nach chemischer Struktur

- $\beta$ -Lactame
- Tetracycline
- Aminoglycoside
- Macrolide
- Polyene

- Aromaten
- Polypeptide

#### Nach Biosyntheseweg

- Analoge Wege zur Herstellung primärer Stoffwechselprodukte z.B. AS
- Polymerisation
- 1. Polypeptide durch Kondensation [Peptid- Antibiotika]
- 2. aus Acetat und Propionat (analog der Fettsäuresynthese) [Polyketid- Antibiotika]
- 3. aus Isoprenyleinheiten (machen nur Pilze) [Terpen- Antibiotika]
- 4. Aminozyucker [Glycosid- Antibiotika]
- Einige andere Wege, die aus verschiedenen Wegen Untereinheiten brauchen

#### Nach Wirkmechanismus

##### Mögliche Angriffsorte

- Synthese von Zellwand
- Protein-Synthese
- RNA-Synthese
- DNA-Replikation
- Funktion der Membran

Generell ist zur Klassifizierung zu sagen, dass es keine allgemein gültige Einteilung gibt. In verschiedenen Quellen finden sich auch andere Klasseneinteilungen.

### **Quantifizierung antibiotischer Aktivitäten**

Die Aktivität eines Antibiotikums gibt an, wie stark die Fähigkeit ist, mikrobielles Wachstum zu hemmen (Wachstum als Zunahme der Zellzahl in einer Population).

Ein Wirkungsspektrum ist eine Charakterisierung der Wirkstoffeigenschaften eines Antibiotikums und ermöglicht den Vergleich mehrerer Antibiotika.

Die zentralen Fragen:

- Welches Antibiotikum hilft gegen bestimmten Mikroorganismus am besten?
- Gegen welche Mikroorganismen hilft das Antibiotikum?
- In welchen Mengen muss das Antibiotikum zugegeben werden?

(bakterio-)statisch: temporäre Wirkung, nach Entfernen des Wirkstoffs rückgängig

(bakterio-)zid: zellabtötend (<0,1% überlebt)

Einfache Tests:

- Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration MHK (MIC)
- Bestimmung der minimalen bakteriziden Konzentration MBK (MBC)
- Agardiffusionstest
- Antibiogram
- Agarausstrichtest

Es gibt eine Reihe beeinflussender Faktoren, die die Ergebnisse stark variieren lassen z.B. pH, Temperatur, Titer u.a.

### **Therapie**

Die Voraussetzungen für den medizinischen Einsatz sind die Aktivität gegen ein oder mehrere Pathogene, gute Adsorption und ein Erreichen der Infektionsstelle (dort ausreichend hohe Konzentration (> MIC)). Es sollte nicht giftig für den kranken Organismus sein, wobei ein Abwägen der Nebenwirkungen gegen die Schwere der Krankheit notwendig ist.

Quellen:

K Munk (2001) Mikrobiologie, Spektrum Verlag

G Lancini & F Parenti (1982) Antibiotics, Springer

U Gräfe (1992) Biochemie der Antibiotika, Spektrum Verlag

TJ Franklin & GA Snow (1989) Biochemistry of Antimicrobial Action, 5. Auflage, Chapman & Hall

<http://www.wissenschaft-online.de/abo/lexikon/bio/4027> (Spektrum Verlag)