

Chemotherapeutika und Antibiotika

Table 1. The major groups of pathogenic bacteria

Morphological type	Family	Genus	Gram stain	Oxygen utilization *	
Cocci	Micrococcaceae	<i>Micrococcus</i>	+	A	
		<i>Staphylococcus</i>	+	A/F – AN	
	Streptococcaceae	<i>Streptococcus</i>	+	F – AN	
	Peptococcaceae	<i>Peptococcus</i>	+	AN	
		<i>Peptostreptococcus</i>	+	AN	
	Neisseriaceae	<i>Neisseria</i>	–	A	
Veillonellaceae	<i>Veillonella</i>	–	AN		
Rods	Enterobacteriaceae	<i>Escherichia</i>	–	F – AN	
		<i>Shigella</i>	–	F – AN	
		<i>Salmonella</i>	–	F – AN	
		<i>Citrobacter</i>	–	F – AN	
		<i>Klebsiella</i>	–	F – AN	
		<i>Enterobacter</i>	–	F – AN	
		<i>Erwinia</i>	–	F – AN	
		<i>Serratia</i>	–	F – AN	
		<i>Hafnia</i>	–	F – AN	
		<i>Edwardsiella</i>	–	F – AN	
		<i>Proteus</i>	–	F – AN	
		<i>Providencia</i>	–	F – AN	
		<i>Morganella</i>	–	F – AN	
		<i>Yersinia</i>	–	F – AN	
	Vibrionaceae	<i>Vibrio</i>	–	F – AN	
	Pasteurellaceae	<i>Aeromonas</i>	–	F – AN	
		<i>Pasteurella</i>	–	F – AN	
	Pseudomonadaceae	<i>Haemophilus</i>	–	F – AN	
		<i>Pseudomonas</i>	–	A	
	Legionellaceae	<i>Legionella</i>	–	A	
	Neisseriaceae	<i>Moraxella</i>	–	A	
		<i>Acinetobacter</i>	–	A	
		<i>Brucella</i>	–	A	
		<i>Bordetella</i>	–	A	
		Bacteroidaceae	<i>Bacteroides</i>	–	AN
			<i>Fusobacterium</i>	–	AN
	<i>Leptotricha</i>		–	AN	
Bacillaceae	<i>Bacillus</i>	+	AN		
	<i>Clostridium</i>	+	AN		
	<i>Listeria</i>	+	A		
	<i>Erysipelothrix</i>	+	A		

Morphological type	Family	Genus	Gram stain	Oxygen utilization *	
Actinomycetes and related organisms	Propionibacteriaceae	<i>Corynebacterium</i>	+	A/F – AN	
		<i>Propionibacterium</i>	+	AN	
		<i>Eubacterium</i>	+	AN	
	Actinomycetaceae	<i>Actinomyces</i>	+	FA	
	Mycobacteriaceae	<i>Mycobacterium</i>	+	A	
	Nocardiaceae	<i>Nocardia</i>	+	A	
Rickettsias and Chlamydias	Rickettsiaceae	<i>Rickettsia</i>	–	P	
		<i>Coxiella</i>	–	P	
	Bartonellaceae	<i>Bartonella</i>	–	P	
	Anaplasmataceae	<i>Grahamella</i>	–	P	
		<i>Anaplasma</i>	NR**	P	
	Mycoplasmas	Mycoplasmataceae	<i>Haemobartonella</i>	–	P
			<i>Eperythrozoon</i>	–	P
		Chlamydiaceae	<i>Chlamydia</i>	–	P
Acholeplasmataceae		<i>Mycoplasma</i>	–	FA	
	<i>Ureaplasma</i>	–	FA		
Spirochetes	Spirochaetaceae	<i>Achloplasma</i>	NR**	FA	
		<i>Treponema</i>	–	AN	
		<i>Borrelia</i>	–	AN	
		<i>Leptospira</i>		A	

* A = Aerobic; AN = Anaerobic; F – AN = Facultative anaerobic; A/F – AN = Aerobic or facultative anaerobic growth; P = Parasitic usually require host cells for growth.

** NR = Gram stain not revealed.

Klassifikation der Antibiotika 1

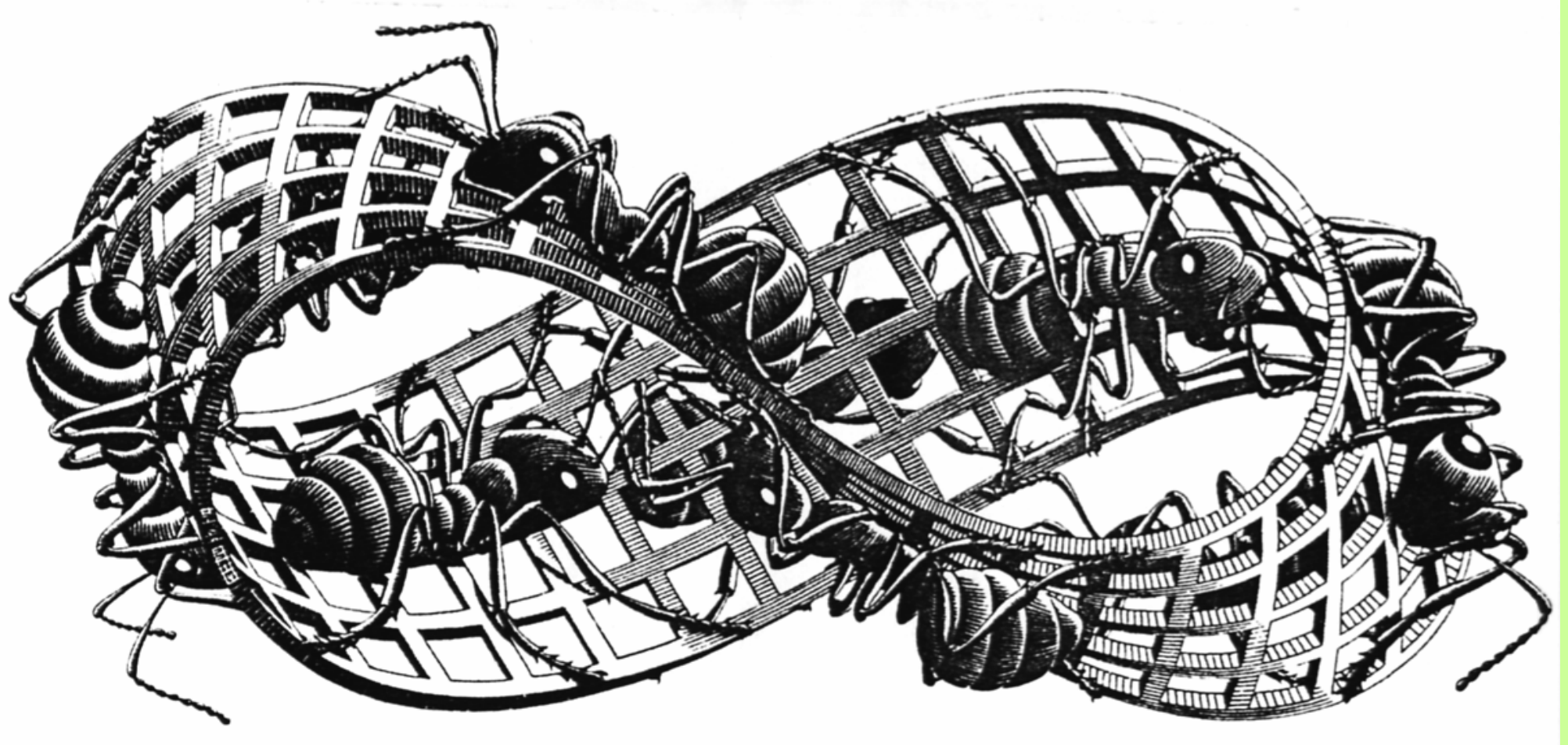
1. β -Lactame

1. Natürliche Penicilline Penicillin G
2. Semisynthetische Penicilline
 1. Oxacillin, Ampicillin, Amoxicillin
3. Natürliche Cephalosporine: Cephalosporin C
4. Semisynthetische Cephalosporine: Cephalexin
5. Cephamycine: 7 α -methoxy-C.
6. 1-Oxacephem
7. Clavulanic Acid
8. Peneme
9. Carbapeneme
10. Nocardicine
11. Monobactam

Klassifikation der Antibiotika 2

2. Tetracycline
3. Aminoglycoside
4. Nucleoside
 1. N-Nucleoside
 2. C-Nucleoside
 3. Carbocyclische Nucleoside
5. Macrolide
 1. 12-membered
 2. 14-membered
 3. 16-membered
6. Ansamycine
7. Peptide: Bleomycine
8. Diverse

A Model of DNA



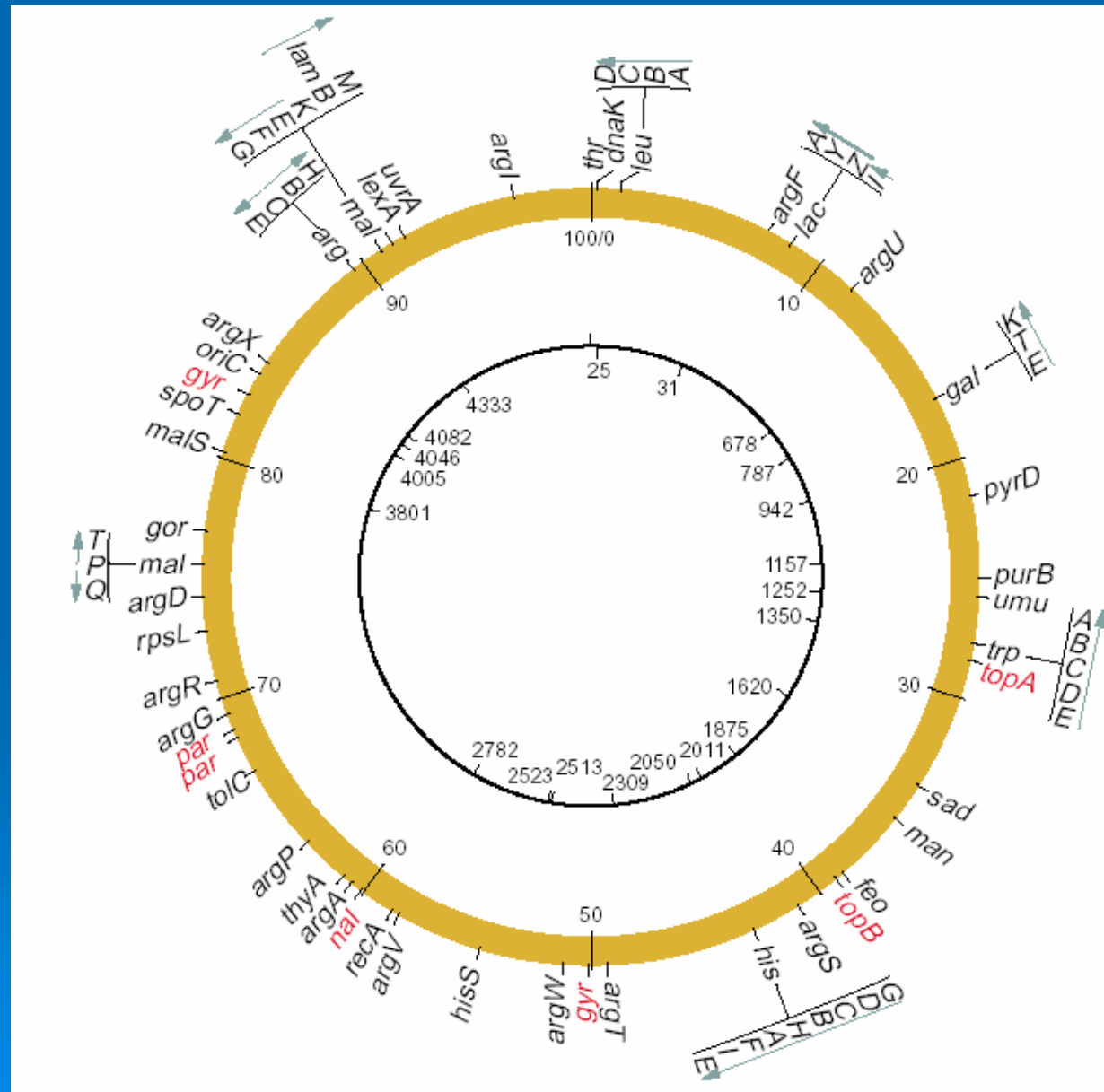
Martin Escher

Wirkungs- und Resistenzmechanismen der Chinolone

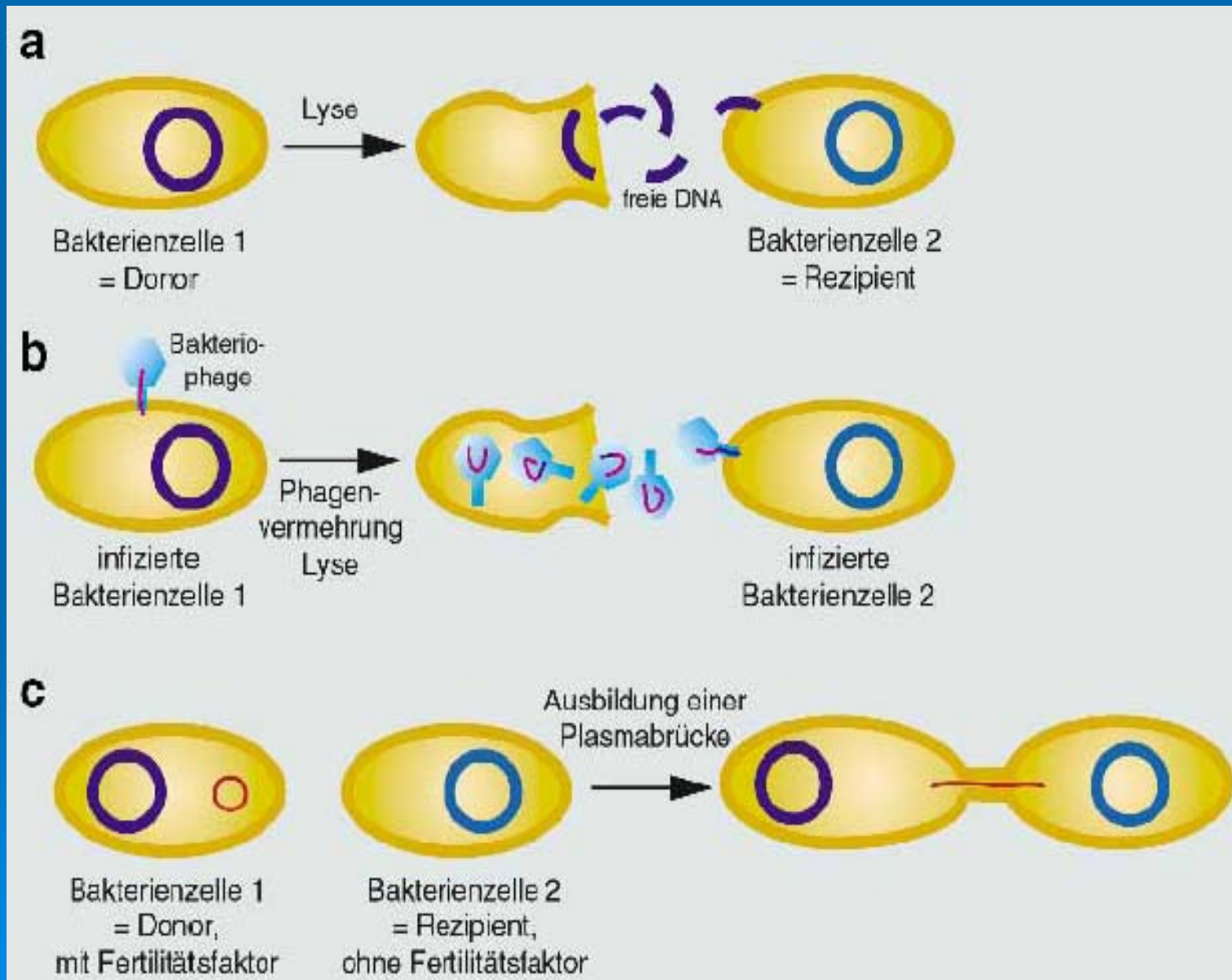
<http://www.baytril.com/index.cfm/page/8>

http://www.medscape.com/viewarticle/418293_3

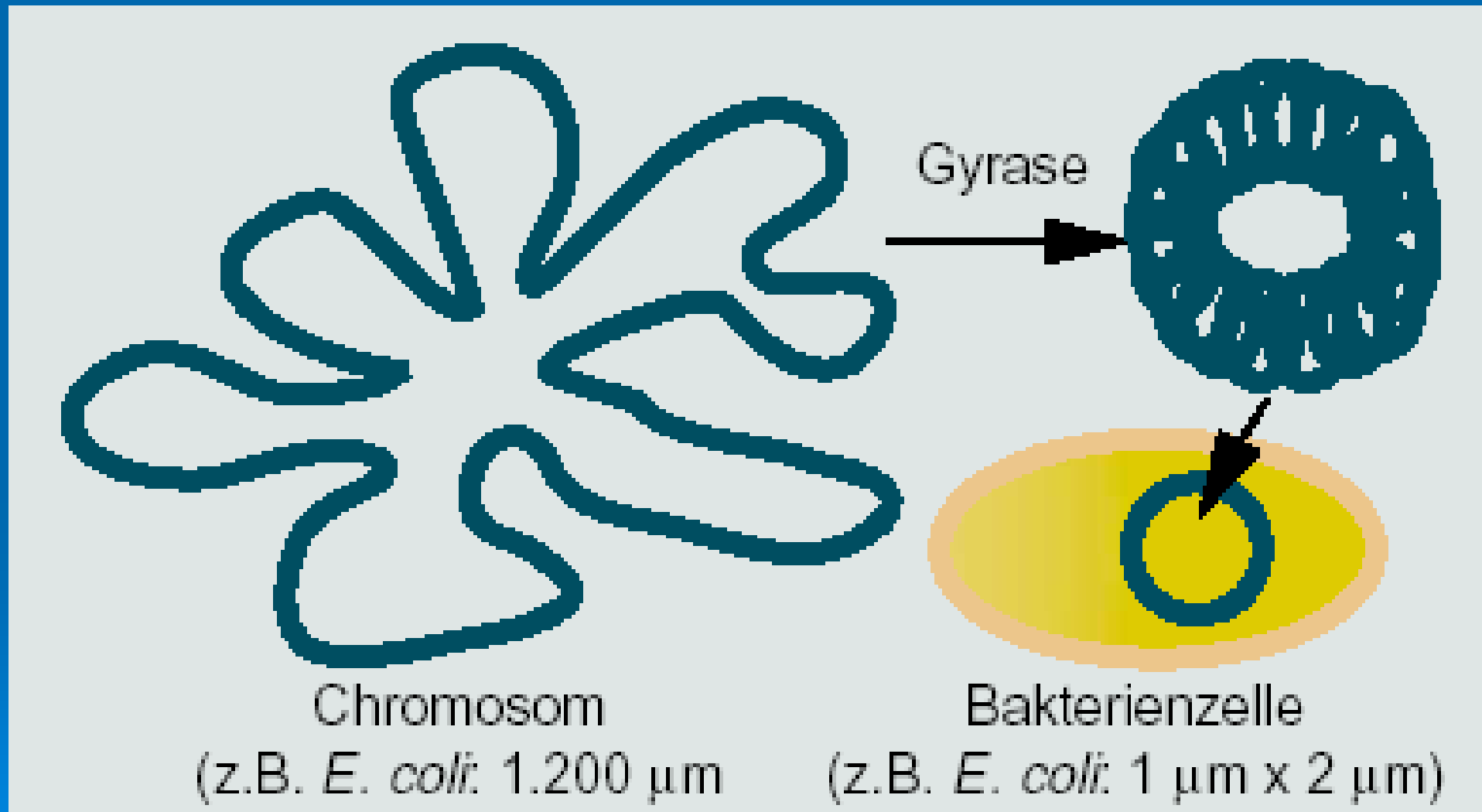
E.-coli-K12-Chromosom



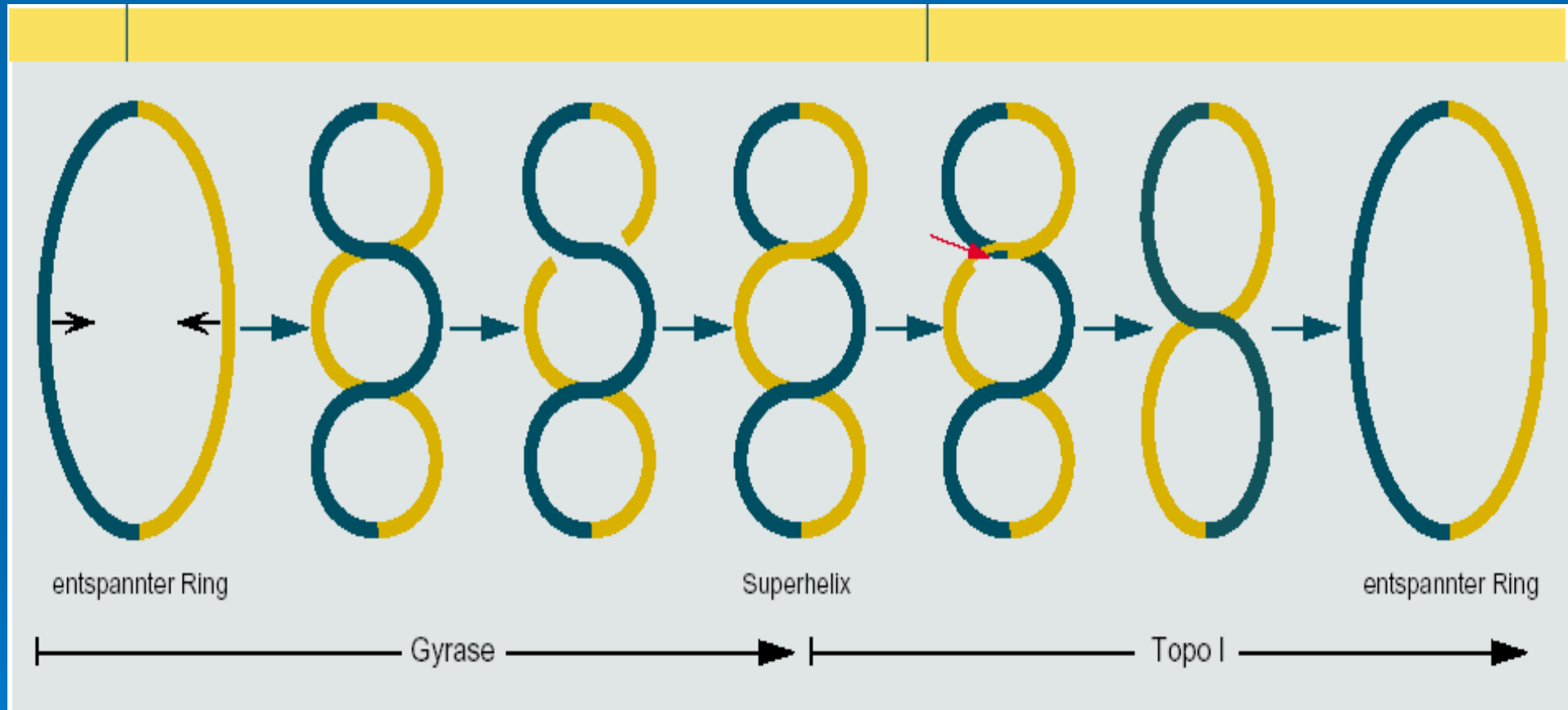
Horiz. Gentransfer zw. Bakterien



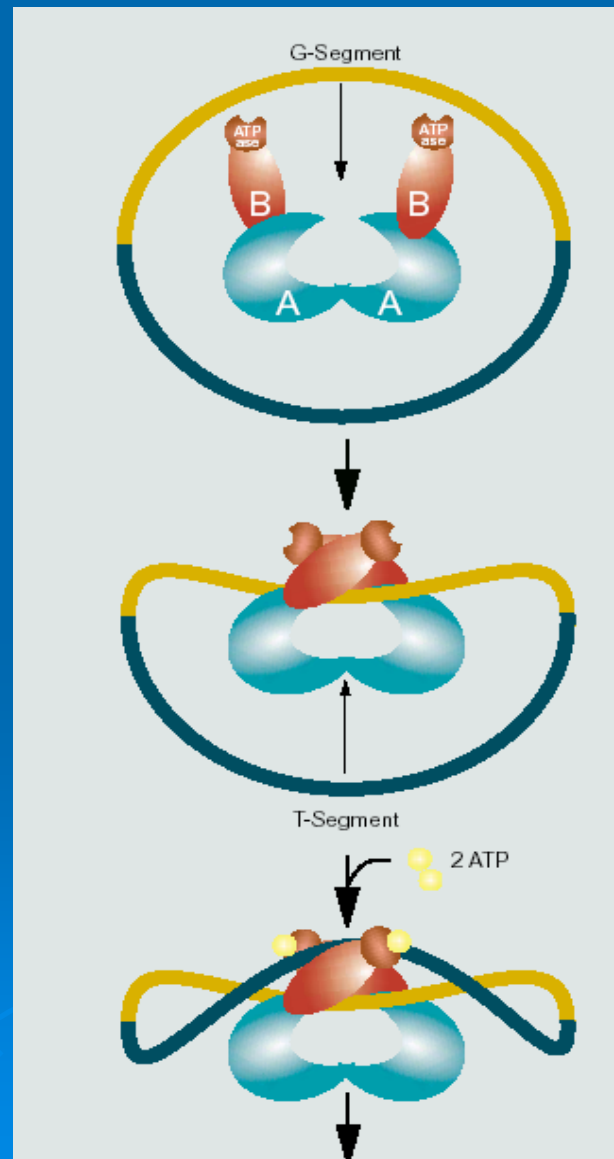
Verdrillung der Bakterien-DNA



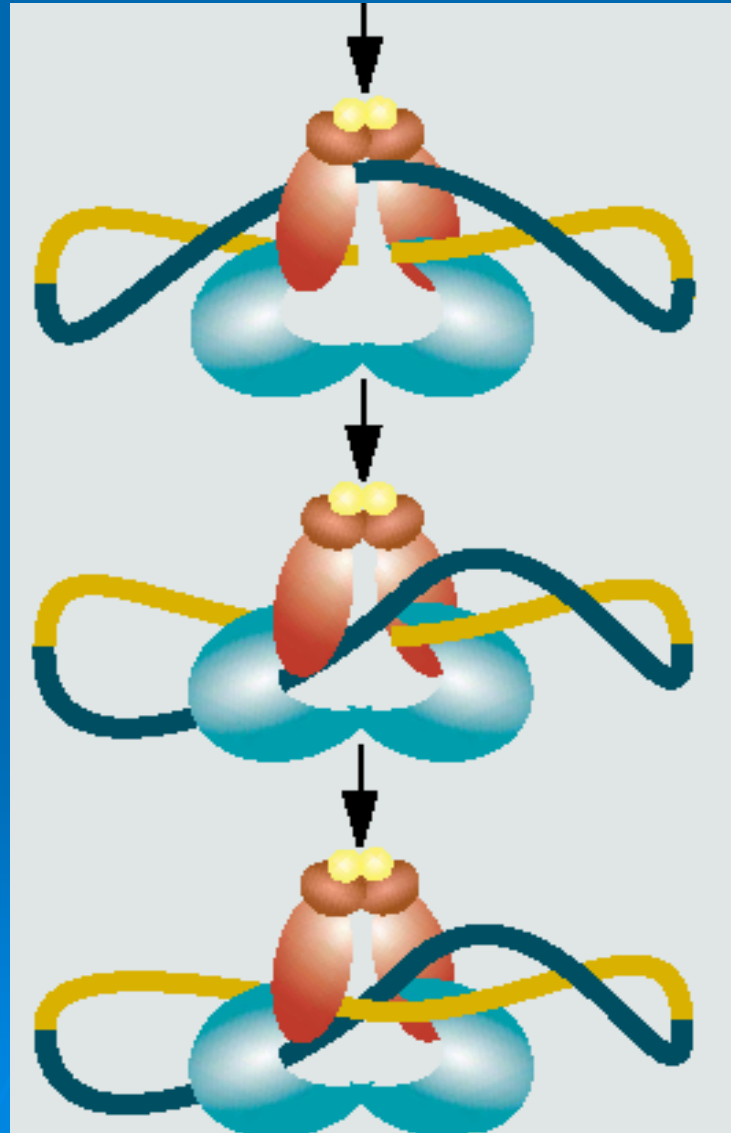
Wirkung der Gyrase bzw. Topoisomerase I



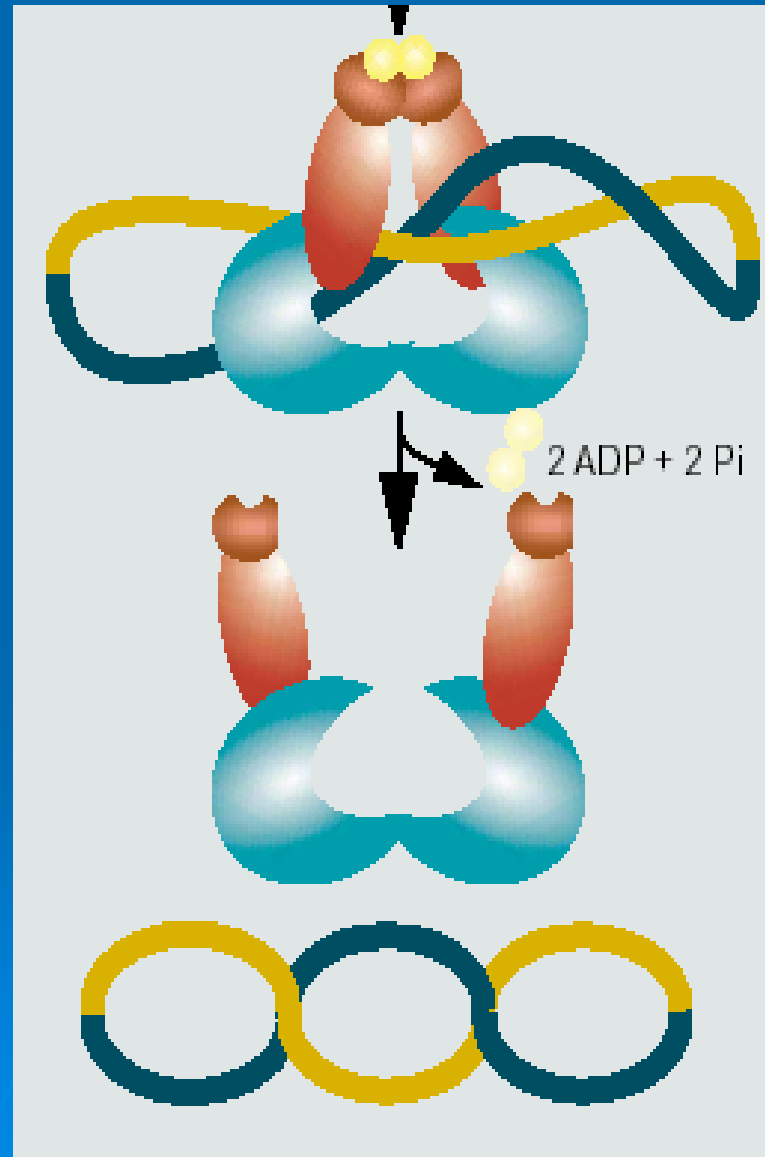
Reaktion der Typ II- Topoisomerase



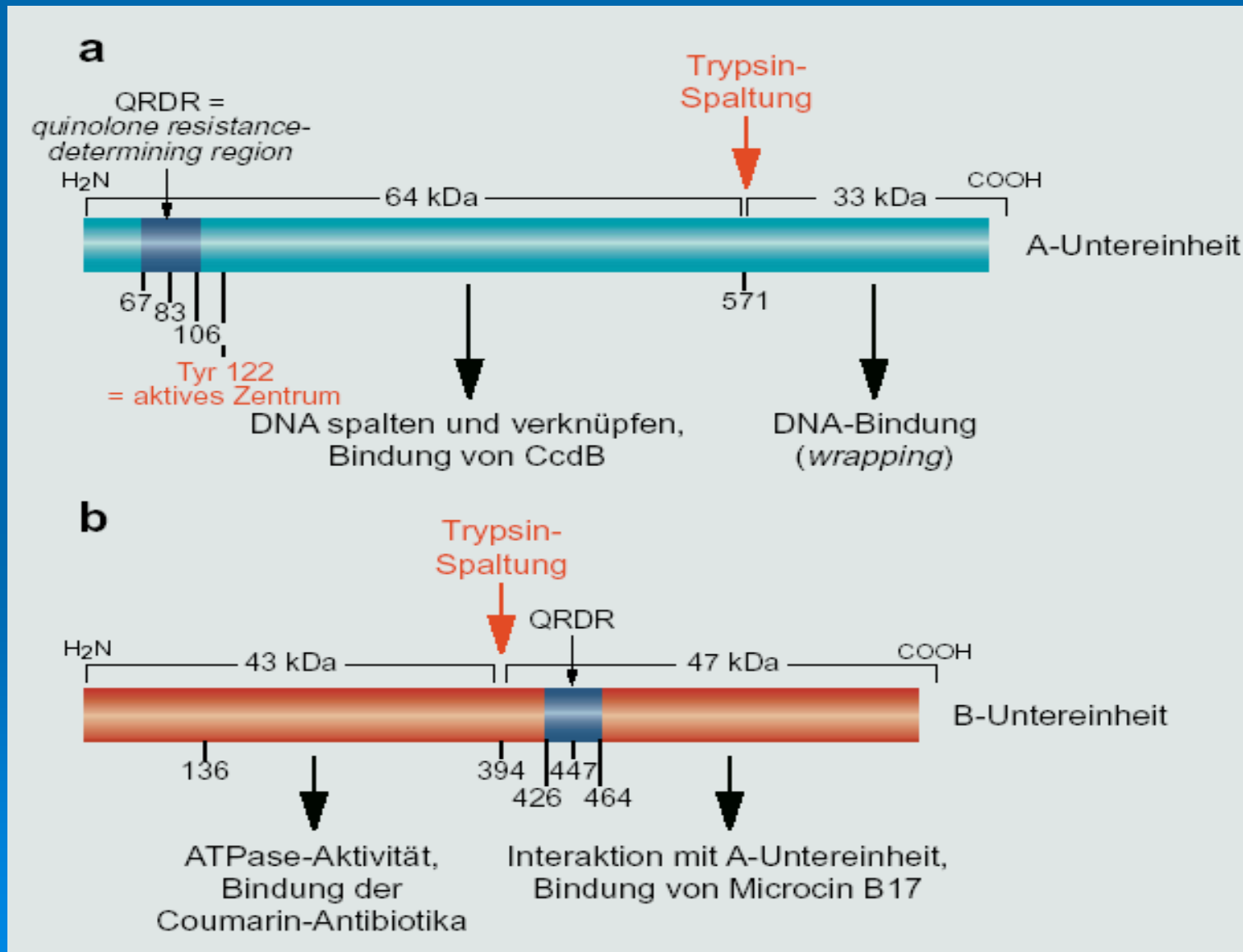
Reaktion der Typ II- Topoisomerase



Reaktion der Typ II- Topoisomerase



E.-Coli-Gyrase-Untereinheiten



Spaltsequenz der Gyrase



R = Purinbase

Y = Pyrimidinbase

N = jedes Nukleotid möglich

[] = seltener vorhandenes Nukleotid

Antibiotika-Empfindlichkeit

Für die quantitative Bestimmung von Resistenz werden zwei Methoden angewandt: Bei der Reihenverdünnung wird die minimale Hemmkonzentration (MHK) ermittelt. Dabei wird durch serielle 1:2-Verdünnung eine Konzentrationsreihe eines Antibiotikums hergestellt. Den einzelnen Konzentrationen wird dann eine definierte Zahl an Bakterienzellen, das sogenannte Inokulum, in Nährbouillon zugesetzt. Die geringste Konzentration, die nach Bebrütung sichtbares Bakterienwachstum (Trübung der Nährbouillon) hemmt, ist die MHK.

Bei der Hemmhofmethode werden auf einen Agarnährboden, auf den das Inokulum aufgetragen wurde, runde Filterplättchen aufgelegt, die eine definierte Menge an Antibiotikum enthalten. Aus diesen diffundiert während der Bebrütung das Antibiotikum in die Umgebung und bildet dort einen Konzentrationsgradienten aus. Je nach Empfindlichkeit wachsen die Zellen des Inokulums bis auf einen bestimmte Abstand an das Testplättchen heran, es bildet sich ein sogenannter Hemmhof aus. Der Durchmesser des Hemmhofes ist umgekehrt proportional zur Hemmkonzentration.

Für die therapeutische Anwendung von Antibiotika ist die Relation der MHK zu Konzentrationen des Antibiotikums, z.B. am Infektionsort oder im Serum wichtig (klinisch resistent oder empfindlich).

Internet-Links

<http://www.expasy.ch>

allgemeine Protein-Datenbank

<http://bmb.med.miami.edu/EcoGene/EcoWeb/index.html>

spezielle E.-coli-GenDatenbank

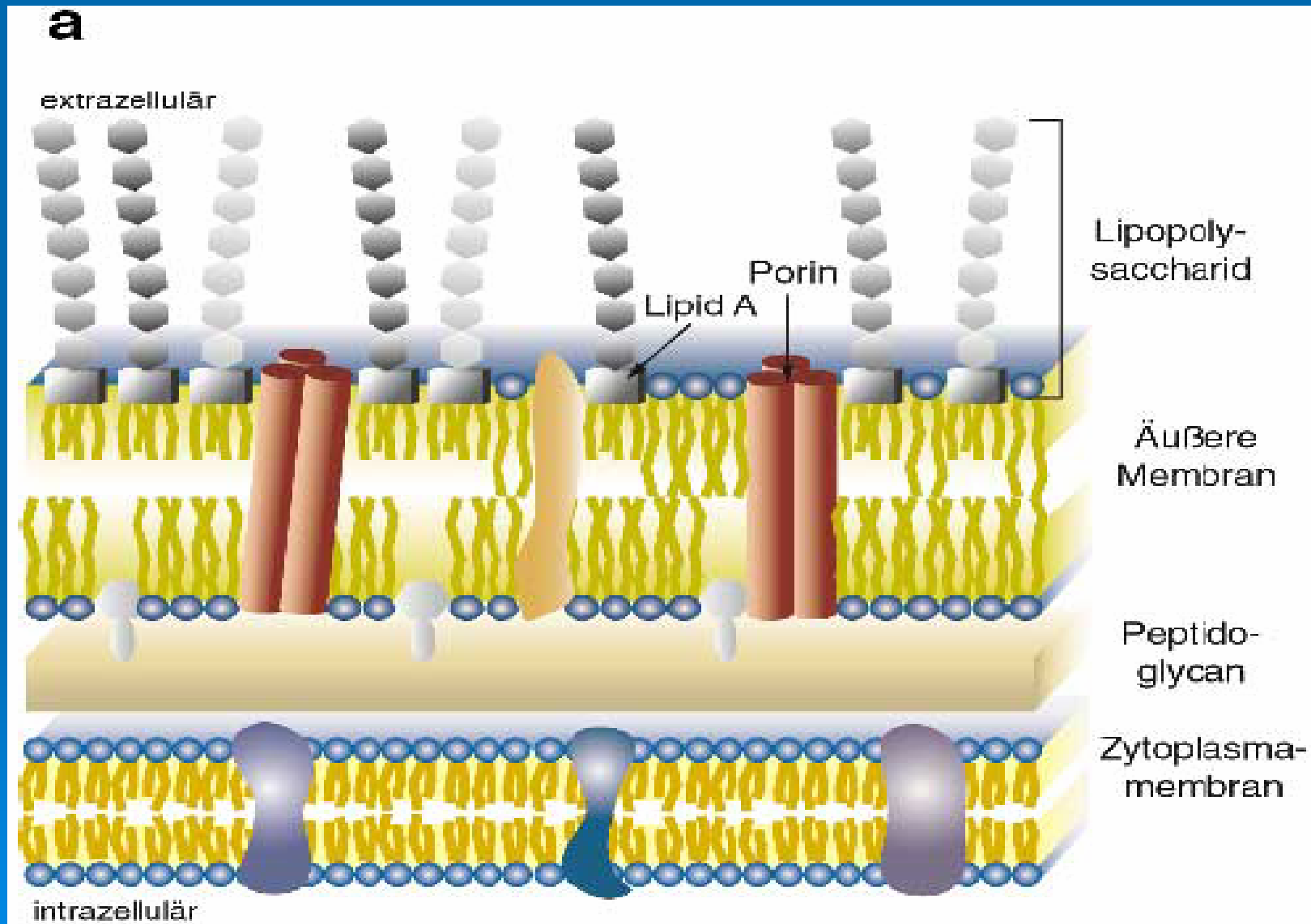
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-bin/Entrez/frameset?db=Genome&gi=115>

komplettes E.-coli-Genom des National Center for Biotechnology Information der National Institutes of Health

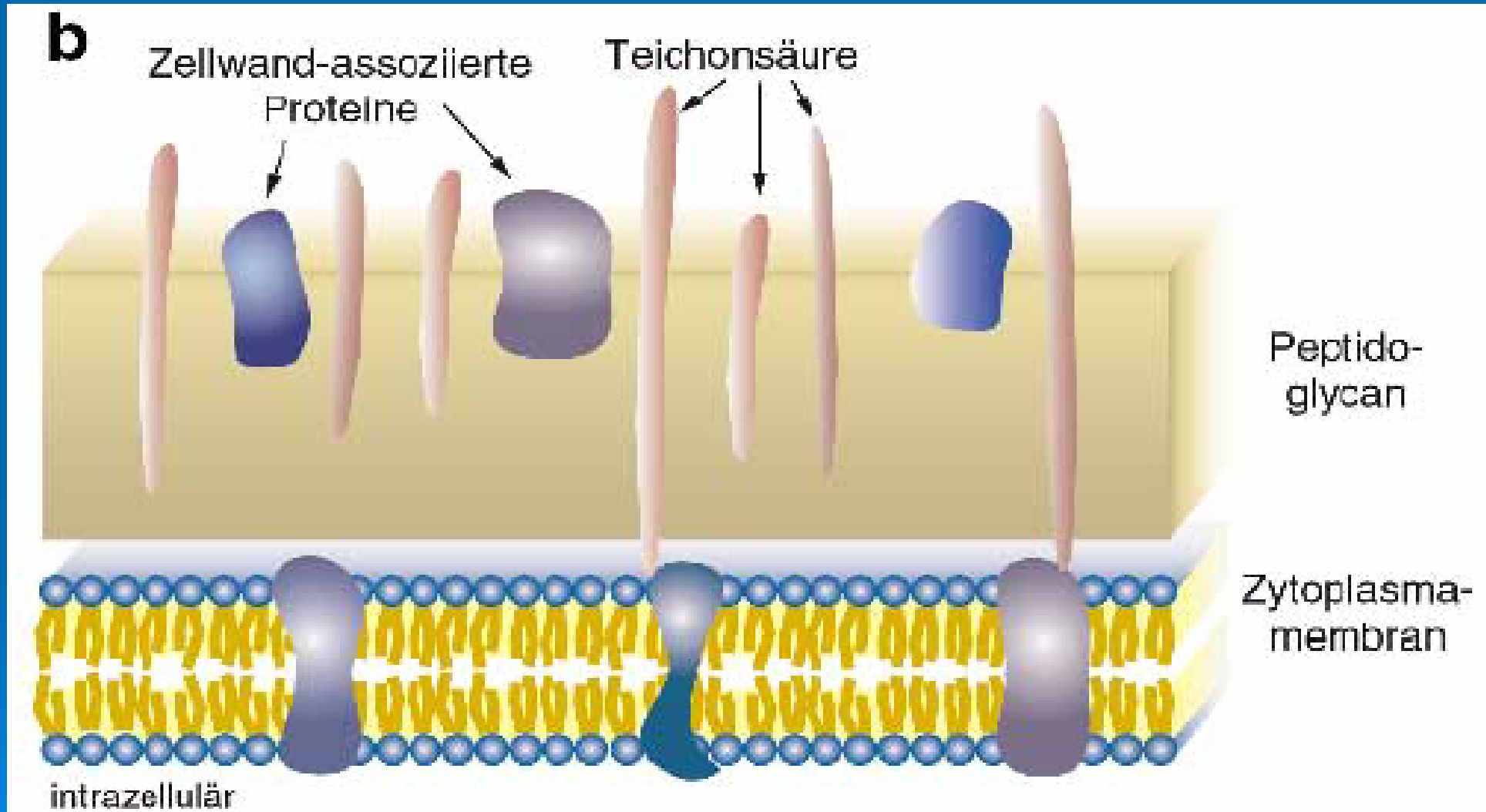
Zur Nomenklatur

DNA-Abschnitte, die für ein bestimmtes Protein codieren, werden mit dem klein und kursiv geschriebenen Protein-Kürzel bezeichnet (z.B. ompF-Gen). Das entsprechende Protein wird dagegen mit Großbuchstaben abgekürzt (z.B. OmpF).

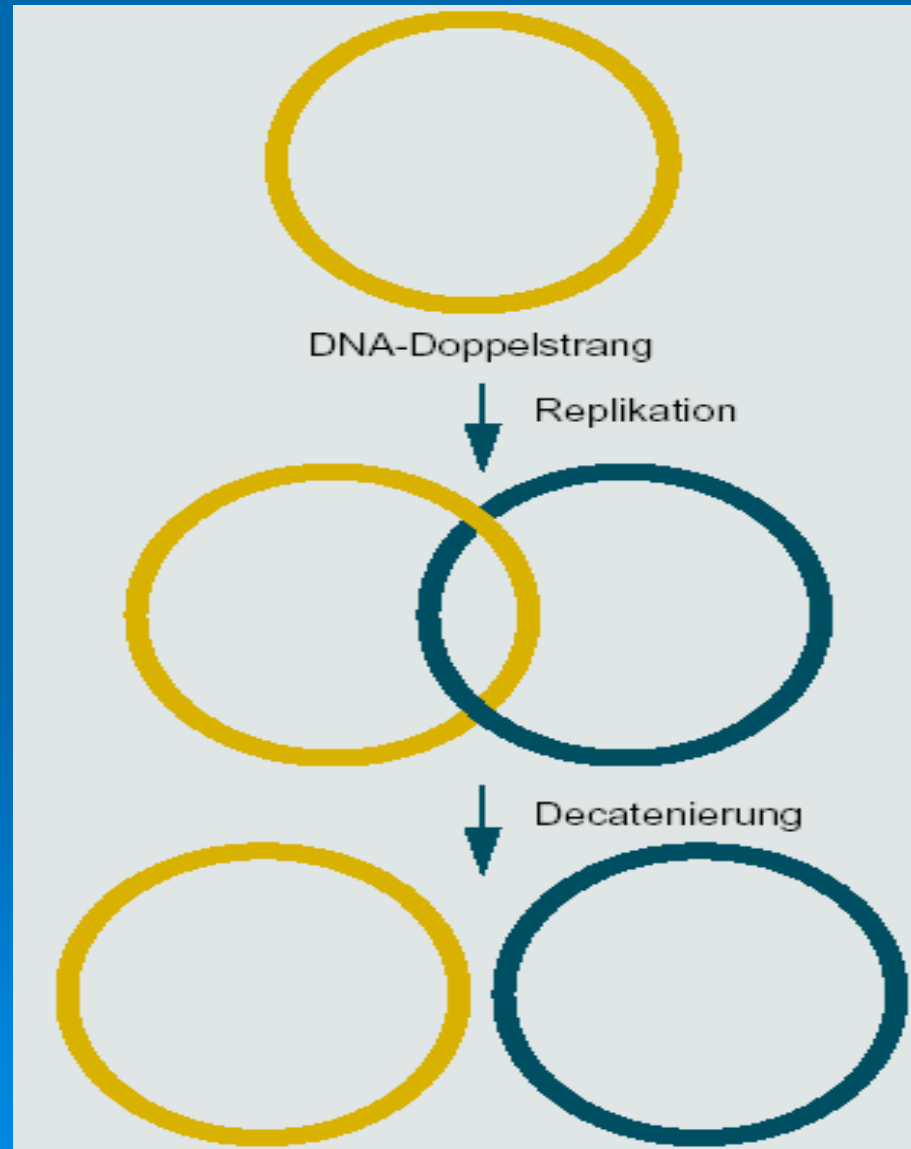
Zellwand Gram-negativer Eubakterien



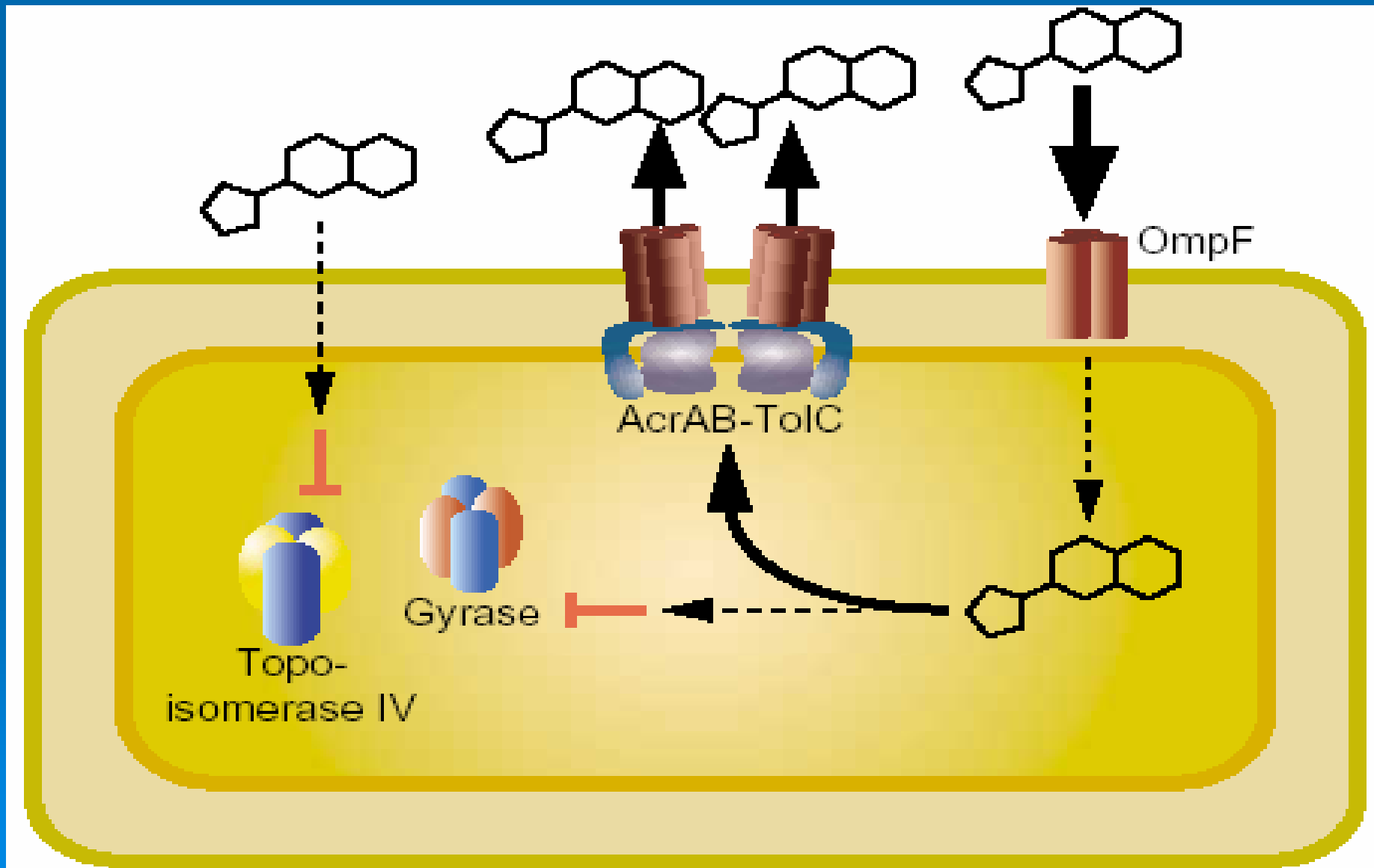
Zellwand Gram-positiver Eubakterien



Decatenierung der Chromosome



Chinolonresistenz bei E.coli



Mechanismen der Chinoloresistenz

Zum einen ist das MarA-Protein betroffen, das einerseits die Expression des OmpF-Porins verringert und andererseits die Expression des AcrAB-TolC-System steigert. Die in der Zytoplasmamembran lokalisierte Pumpe AcrB ist durch das Membranfusionsprotein AcrA mit dem Porin TolC in der äußeren Membran verbunden ist. Durch den dadurch entstehenden Kanal werden die Chinolone aus dem Zytoplasma direkt in den Extrazellularraum gepumpt. Durch diese beiden Mechanismen wird die intrazelluläre Chinolonkonzentration reduziert. Bei Gram-positiven Erregern ist wegen des Fehlens einer äußeren Membran nur das Effluxpumpensystem, das für den Austransport der Chinolone verantwortlich ist, an der Reduktion der intrazellulären Chinolonkonzentration beteiligt.

Einteilung der Topoisomerasen

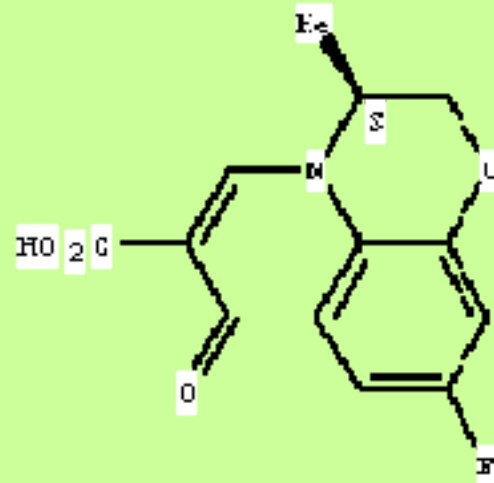
Klassifizierung		Struktur	Wichtigste Reaktion
Typ-I-Topoisomerase			
Bakterien	Topoisomerase I	eine Untereinheit	Relaxation negativ superhelikaler DNA
	Topoisomerase III	eine Untereinheit	Relaxation negativ superhelikaler DNA
Eukaryonten	Topoisomerase I	eine Untereinheit	Relaxation negativ und positiv superhelikaler DNA
	Topoisomerase III (Isoenzyme α mit 2 Isoformen und β mit 3 Isoformen)	eine Untereinheit	Relaxation negativ superhelikaler DNA
Typ-II-Topoisomerase (ATP-abhängig)			
Bakterien	Topoisomerase II (Gyrase)	Tetramer aus 2 GyrA- und 2 GyrB-Untereinheiten	Einführen von negativen Supercoils; Relaxation negativ superhelikaler DNA Auflösung von Catenanen und verknüpften DNA-Ringen
	Topoisomerase IV	Tetramer aus 2 ParC- und 2 ParE-Untereinheiten	Trennung der Bakterienchromosomen nach DNA-Replikation Decatenierung
Eukaryonten	Topoisomerase II (Isoenzyme α und β mit 2 Isoformen)	Dimer aus identischen Untereinheiten	Relaxation negativ und positiv superhelikaler DNA

Aus: Wang, J.C.: DNA Topoisomerases, *Annu. Rev. Biochem.*, 65 (1996), 635–692.

4th Gen. Quinolones

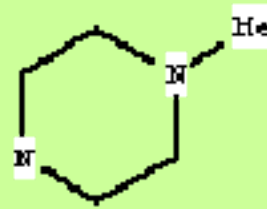
Agent

Levofloxacin^[68,69,71]

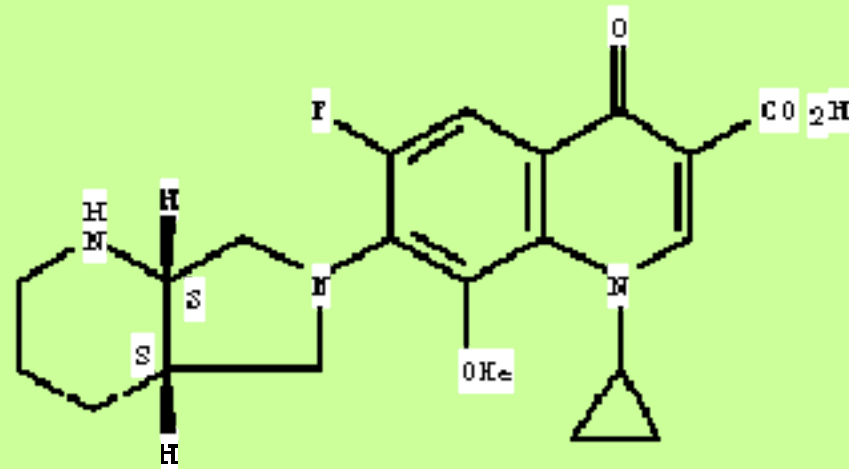


Topoisomerase

Topoisomerase IV



Moxifloxacin^[80]

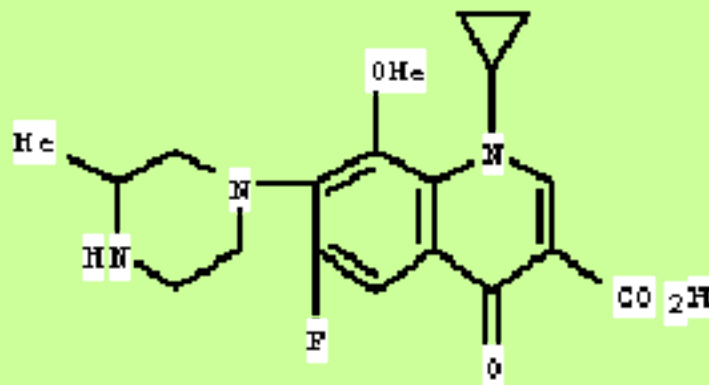


DNA gyrase

4th Gen. Quinolones

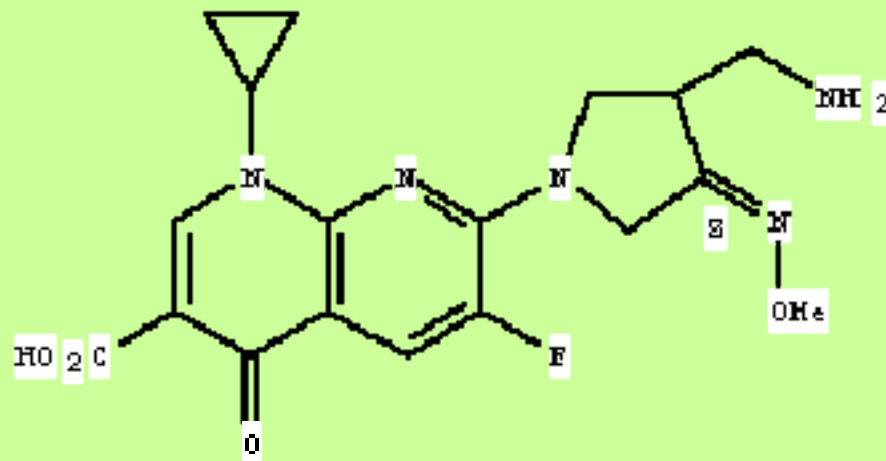
Gatifloxacin^[68,80,81]

DNA gyrase



Gemifloxacin^[71,82]

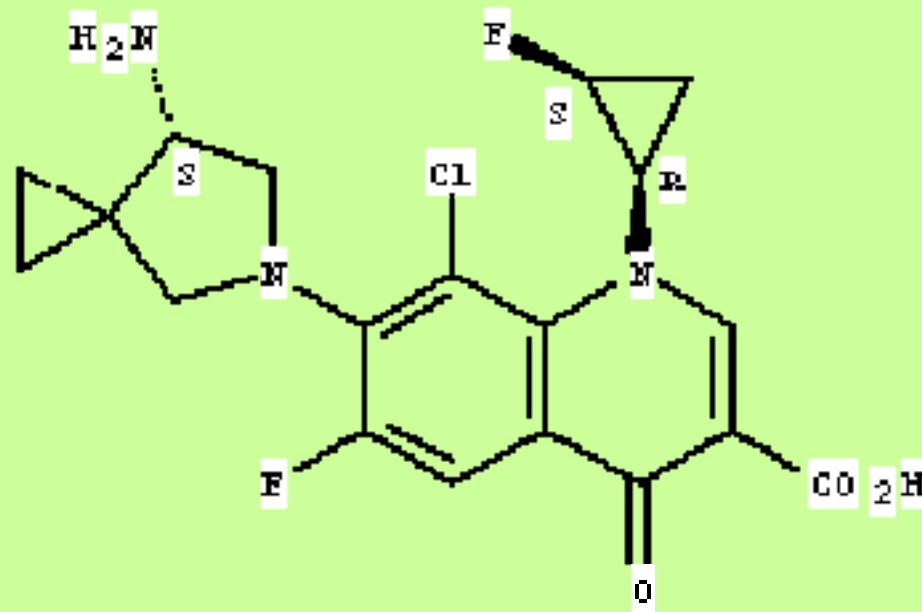
Topoisomerase IV^[71]



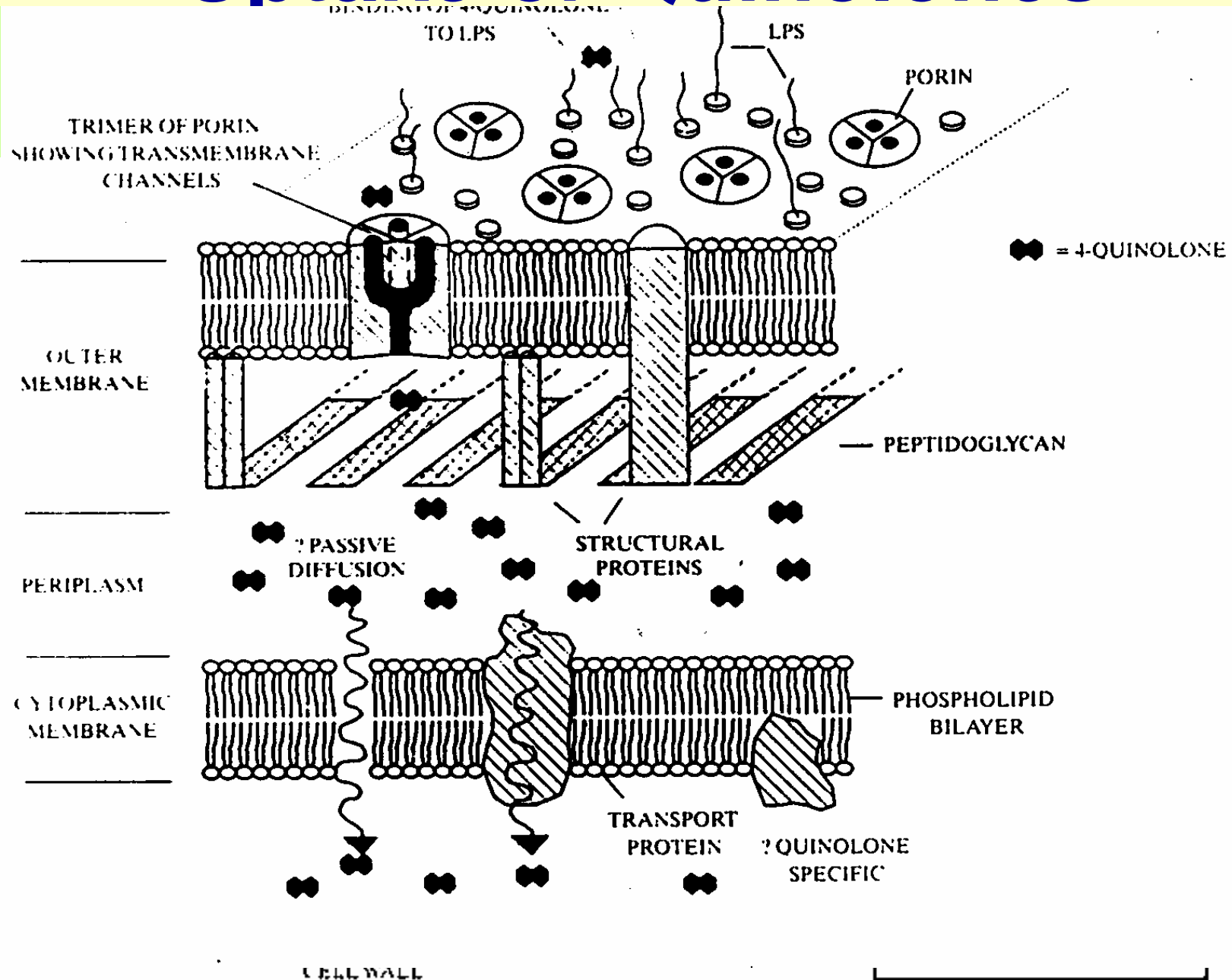
4th Gen. Quinolones: Sitafloxacin

Sitafloxacin⁶
9, 83]

Both



Uptake of Quinolones



DNA-Supercoiling

Erzeugt Torsionsspannung

Energetische Aktivierung

Eucarionten:

DNA-Histon-Komplex
zur Faltung und
Organisation des
Chromosoms

Procarionten:

Aktivierung für

Replikation

Transkription

Rekombination