

Antibiotika

Einige der wichtigsten Antibiotika – wie zum Beispiel Penicillin und Vancomycin – hemmen den Aufbau der Zellwand von Bakterien und wirken damit der Vermehrung der Bakterien entgegen.

Bakterienzellwände bestehen aus Murein

Die Zellwand von Bakterien besteht aus Peptidoglycanen, sind also aus Zuckern und Aminosäuren (AS) zusammengesetzte Makromoleküle, weswegen sie auch seltener als Polysaccharid-Peptide bezeichnet werden. Das Peptidoglycan in Bakterien bezeichnet man als Murein.¹

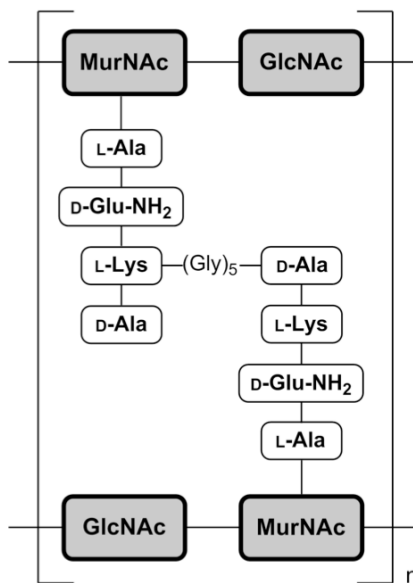


Abb. 1: Schematische Darstellung der Mureinschicht bei *Staphylococcus aureus*. MurNAc = N-Acetylmuraminsäure; GlcNAc = N-Acetylglucosamin.

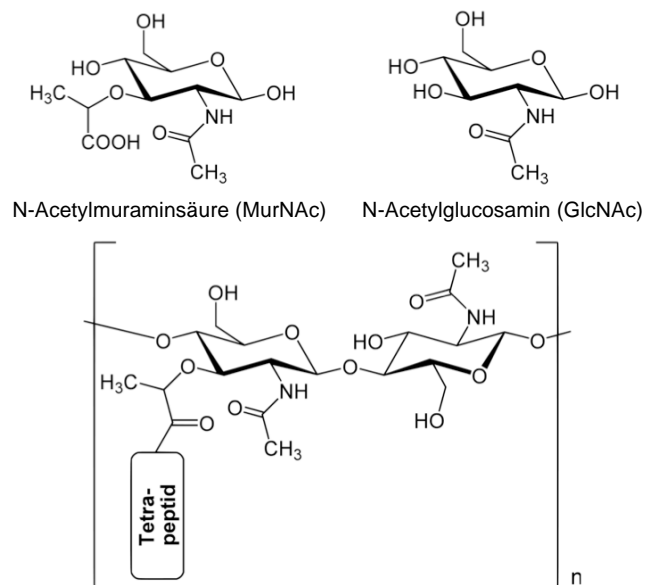


Abb. 2: Allgemeine Baueinheit des Mureins: Die Zucker N-Acetylmuraminsäure und N-Acetylglucosamin sind miteinander verknüpft. An N-Acetylmuraminsäure ist eine Kette aus vier Aminosäuren angeknüpft.

Die Gramfärbung von Bakterien hängt von der Mureinschichtdicke ab

Ein Bakterium ist von einem einzigen Murein-Makromolekül umgeben, welches für die Festigkeit des Bakteriums zentral ist. Gramnegative Bakterien (in der Gram-Färbung sich negativ verhaltend) besitzen eine dünne, einschichtige Mureinhülle (weniger als 10 nm dick). Bei grampositiven Bakterien ist die dickere Zellwand aus einem mehrschichtigen Mureinnetz (vgl. Abb. 3) und Teichonsäuren aufgebaut (20-80 nm dick). Der Mureinanteil kann hier bis zu 50 % der Trockenmasse der Bakterienhülle betragen, die sich durch basische Farbstoffe blau anfärben lässt (Gram-Färbung). Gram⁺-unterscheiden sich von gram⁻-Bakterien durch unterschiedliche AS und deren Querverknüpfung.

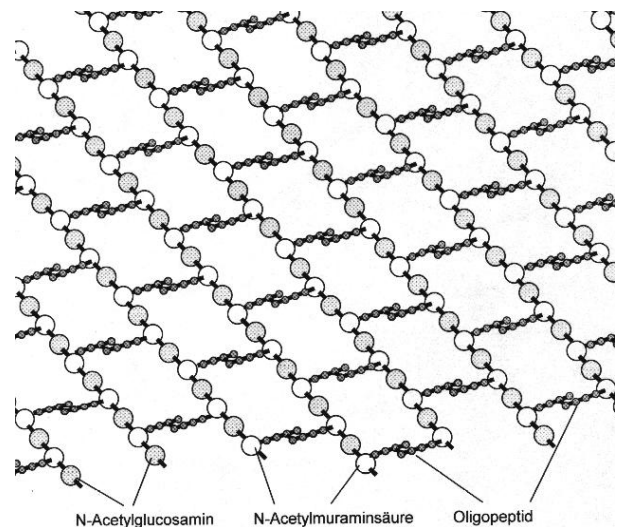


Abb. 3: Schematische Darstellung der Peptidoglycanschicht von grampositiven Bakterien.

¹ murus (lat.): Mauer, hier also im Sinne von (Zell)wand.

Antibiotika hemmen das Bakterienwachstum oder töten Bakterien ab

Antibiotika:¹

Antibiotika (singular: Antibiotikum) sind Medikamente, die in der Medizin gegen bakterielle Infektionen oder Infektionen durch Protozoen eingesetzt werden. Sie sind nicht wirksam gegen virale Erreger. Antibiotika können auf drei Arten wirken:

- bakteriostatisch (Bakterien werden an der Vermehrung gehindert)
- bakterizid (Bakterien werden zwar getötet, sind aber weiterhin physisch vorhanden)
- bakteriolytisch (Bakterien werden getötet und deren Zellwand aufgelöst)

Ansatzpunkt für die gewünschte Wirkung sind Strukturen oder Mechanismen der Bakterienzellen, die in tierischen beziehungsweise menschlichen Zellen nicht vorkommen: Bakterien besitzen andere Ribosomen zur Proteinbiosynthese und andere Enzyme zur DNA-Replikation als der Mensch. Menschliche Zellen bilden auch keine Folsäure wie Bakterien, sondern nehmen sie mit der Nahrung auf. Überall hier können Medikamente gegen Bakterieninfektionen, also Antibiotika, ansetzen. Und nur so ist es möglich, dass Antibiotika für den Menschen vergleichsweise gut verträglich sind.

Des Weiteren sind Bakterien die einzigen bekannten Organismen, deren Zellwand aus Murein besteht. Kein anderes bekanntes Lebewesen kann Murein synthetisieren. Antibiotika können deshalb ihre Wirkung auch über eine Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese entfalten. Das Antibiotikum Penicillin wirkt auf diese Weise.

Penicillin und seine Wirkung

Die meisten heute bekannten Antibiotika leiten sich von Naturstoffen ab. Der bekannteste 'Produzent' von Antibiotika ist der Schimmelpilz *Penicillium chrysogenum*. Sein Produkt, das Penicillin, ist heute in der Laiensprache ein Synonym für Antibiotika.

Penicillin gehört zu den β -Lactam-Antibiotika (kurz β -Lactame). Penicillin ist ein Dipeptid aus Cystein und Valin. β -Lactame wie das Penicillin binden an das bakterielle Enzym Transpeptidase. Dieses Protein ist zuständig für die Ausbildung der Peptidbindung zwischen den Tetrapeptiduntereinheiten der Grundbausteine des Mureins der Zellwand (vgl. Abb. 1 und 2). Wegen des Fehlens ausreichender Mengen an Transpeptidase kommt es zur mangelnden Quervernetzung der Bausteine des Mureins und es entstehen schon während des Bakterienwachstums Läsionen (Löcher) in der Zellwand. Das grampositive Bakterium verliert seine wichtigste Schutzhülle, wodurch die Zellmembran aufgrund des osmotischen Druckes der Zelle platzt.

Unter extremen Bedingungen (Labor) lassen sich regelrecht 'platzende' Bakterienzellen beobachten. β -Lactame wirken also im Prinzip bakterizid. Sie wirken nur bei sich teilenden Zellen, welche neue Zellwände synthetisieren müssen.

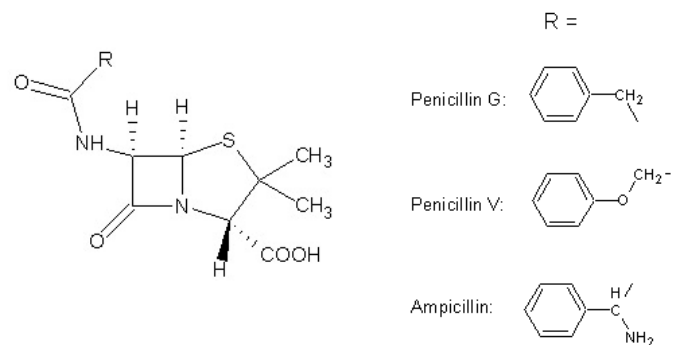


Abb. 4: Grundstruktur der Penicilline; R ist die variable Seiten-
gruppe: Penicillin G = natürliches Penicillin, Penicillin V
sowie Ampicillin sind Derivate (Abkömmlinge). Die Hem-
mung der bakteriellen Transpeptidase beruht auf dem so
genannten β -Lactam-Ring.

¹ Antibiotikum (gr.): 'gegen Leben', gemeint ist ein gegen Einzeller-Leben gerichtetes Medikament.

Penicillin wirkt gegen grampositive Bakterien

Grampositive und gramnegative Bakterien reagieren unterschiedlich auf Antibiotika. Die Gramfärbung eines Bakterienausstrichs erlaubt es schnell diagnostisch das 'Gramverhalten' zu bestimmen. Damit hat man die Möglichkeit, sofort mit der antibiotischen Therapie zu beginnen, bevor das Ergebnis der mindestens 24 Stunden dauernden kulturellen Erregeranzucht mit nachfolgender Bestimmung vorliegt.

Penicillin wirkt nicht gegen gramnegative Bakterien. Diese besitzen nämlich über der einschichtigen Peptidoglycanschicht (Murein) noch eine zusätzliche äussere Membran (vgl. Abb. 5). Diese macht den Angriff des Penicillins unmöglich, da das Antibiotikum für seine Wirkung in die Ausbildung der darunter liegenden Peptidoglycanschicht eingreifen muss. Daher ist der Einsatz von Penicillin nur bei grampositiven Bakterien sinnvoll. Gegen gramnegative Bakterien werden Modifikationen wie zum Beispiel Ampicillin (vgl. Abb. 4) eingesetzt.

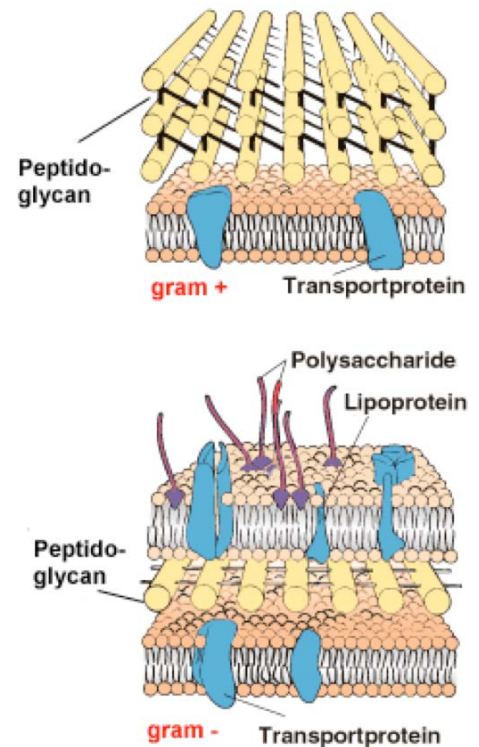


Abb. 5: Unterschiede im Aufbau der Zellwand und dem Vorhandensein von äusseren Membranen bei grampositiven (oben) und gramnegativen Bakterien (unten).

Antibiotika-Resistenzen und ihre Entstehung

Unter Antibiotika-Resistenz versteht man die erworbene Widerstandsfähigkeit von Bakterienstämmen gegen ein Antibiotikum, gegen das sie normalerweise empfindlich wären. Antibiotika-Resistenz ist ein wachsendes Problem. Im Jahr 2005 infizierten sich rund drei Millionen Europäer mit Bakterien, die gegen bekannte Antibiotika resistent sind – 50'000 von ihnen starben daran.

Wie erlangen Bakterien Antibiotika-Resistenzen?

Mikroorganismen besitzen eine sehr kurze Generationszeit, ihre Biomasse verdoppelt sich unter günstigen Bedingungen schon innerhalb von 20 bis 30 Minuten. Vorteilhaft spontane Mutationen (Veränderungen) im Erbgut können so relativ schnell entstehen. Verstärkt wird diese Tendenz durch die Tatsache, dass Bakterien Resistenzgene auch unter verschiedenen Stämmen über so genannte Plasmide austauschen können.

Im Falle von Penicillinresistenz können Mutationen im Erbgut zum Beispiel zur Folge haben, dass ein alternatives Protein gebildet wird, als eine Transpeptidase, welche zwar immer noch Peptide bildet und damit das Murein quervernetzt, aber nicht mehr von Penicillin gebunden und damit inaktiviert wird. Oder das Bakterium produziert Proteine, die das Antibiotikum selbst neutralisieren. Bekanntestes Beispiel hierfür sind die β -Lactamasen. Diese Enzyme schneiden die β -Lactame am β -Lactam-Ring (vgl. Abb. 4) auf. Dadurch kann das Antibiotikum nicht mehr an die Transpeptidase binden und zeigt somit keine Wirkung.

Penicillin-Resistenz

Zahlreiche klinisch vorkommende Bakterien sind heute bereits gegen Penicillin resistent, was dazu führt, dass ständig neue β -Lactam-Antibiotika entwickelt werden müssen. Besonders kritisch ist allerdings zu bewerten, dass es auch häufig zu so genannten Kreuzresistenzen kommt, so dass Keime, die einmal eine Resistenz gegen Penicilline entwickelt haben, auch gegen andere β -Lactam-Antibiotika (z. B. Cephalosporine) unempfindlich werden.

Die Bakterienzellen mit Antibiotikaresistenz würden eigentlich keinen Schaden anrichten, da sie nur in geringem Masse auftreten. Wirkt jedoch das Penicillin auf die anderen, nicht-resistenten Bakterienzellen und eliminiert diese, so kann sich eine resistente Bakterienzelle viel besser fortpflanzen und wird damit zur Gefahr, da die Zelle ihre Mutation an die Folgegenerationen weitervererbt.

Eine wichtige Ursache für die Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen ist die unkritische Verschreibung von Antibiotika. Beispielhaft ist die Verschreibungspraxis bei Bronchitis, bei der nur fünf Prozent der Hustenfälle auf Bakterien zurückzuführen sind, der Rest wird durch Viren verursacht, gegen die Antibiotika keinerlei Wirkung zeigen. Durch diesen breiten Einsatz bilden sich Resistenzen, bei einem echten Bedarf wirken die Antibiotika dann nicht mehr. Ein weiterer kritischer Punkt ist der unzureichende Abbau von Antibiotika im Körper. Dadurch gelangen Antibiotikareste ins Abwasser und Bakterien können in den Abwasserkanälen respektive Kläranlagen durch den dauernden Selektionsdruck Resistenzen ausbilden.

Auch durch unterdosierte Antibiotika können Bakterien Resistenzen ausbilden und Resistenzgene untereinander austauschen. Dieser Gen-Austausch findet insbesondere in Krankenhäusern statt, wo unterschiedliche Bakterienstämme in Kontakt miteinander kommen können und von Bett zu Bett getragen werden. So werden die Bildung von Resistenzen und auch die Verbreitung resistenter Keime gefördert. Die Fähigkeit von Bakterien zum Gen-Austausch haben dazu geführt, dass in einigen Krankenhäusern 90 % der Bakterienstämme resistent gegen Standard-Antibiotika wie Penicilline und Tetracycline sind (z. B. MRSA = Multi-resistenter *Staphylococcus aureus*). Schätzungen zufolge ziehen sich durchschnittlich 4–9 von 100 stationär behandelten Patienten eine bakterielle Infektion im Krankenhaus zu (= nosokomiale Infektion).

Um die Bildung von Resistenzen nicht zu fördern, muss eine Antibiotika-Therapie in Dosierung und Dauer immer konsequent zu Ende geführt werden. Die Antibiotika dürfen also nicht abgesetzt werden, sobald die Symptome der Infektionskrankheit verschwunden sind.

Antibiotika-Resistenz und Evolution

Der Vorgang der Resistenzentwicklung ist ein sehr anschauliches Beispiel der Darwinschen Evolutionslehre (natürliche Selektion): Aufgrund der raschen Teilung und Generationenfolge werden die besser an ihre Umwelt angepassten (resistenten) Bakterien selektiert und bilden die Grundlage für spätere Generationen. Die Bildung von Penicillin resistenten Stämmen gilt als einer der ersten experimentellen Beweise für beobachtete Evolution. Biologische Grundlage der Wirkstoffgruppe ist die Konkurrenz zwischen den beiden Organismenstämmen Pilze und Bakterien, die auf dieselben Ressourcen angewiesen sind, wobei die Pilze sich mit antibakteriellen wachstumshemmenden Substanzen gegen die Bakterien schützen.

Aufgaben

- (1)
 - (a) Wie unterscheidet sich die Peptidoglycanschicht (Murein) von grampositiven und gramnegativen Bakterien?
 - (b) Worauf beruht dieser unterschiedliche Aufbau?
- (2) Penicillin verhindert respektive hemmt die Zellwandsynthese durch Bindung an ein Enzym, welches an der Zellwandsynthese beteiligt ist. Bei der Zellwandsynthese werden die Baueinheiten des Mureins (vgl. Abb. 2) miteinander verknüpft.
 - (a) Kennzeichne in der Abb. 1, wo Penicillin bei der Zellwandsynthese eingreift.
 - (b) Auf welche Zielstrukturen wirken Antibiotika ganz allgemein?
 - (c) Wie könnte ein anderes Antibiotikum alternativ wirken, um ebenfalls die Zellwandsynthese zu blockieren?
- (3) Penicillin wirkt nur auf sich vermehrende Bakterien, nicht aber auf sich nicht-teilende Bakterien. Weshalb wirkt Penicillin trotzdem bei bakteriellen Infekten?