

Wirkmechanismus von Bactrim, eines der am besten bekannten Antiinfektiva

Verfasserinnen: B. Schellenberg barbara.schellenberg@bluemail.ch, E. Wandeler ca_li75@hotmail.com

Betreuer: PD Dr. H. Hächler Hächler haechler@immv.unizh.ch

I. Einleitung

Die Einführung von Antiinfektiva ist eine der wichtigsten Errungenschaften der Medizin im 20. Jahrhundert. Antiinfektiva werden in 2 Gruppen eingeteilt:

- i. Antibiotika: Produkte gewisser Mikroorganismen, welche auf andere Mikroorganismen eine toxische Wirkung haben, beispielsweise auf menschliche Pathogene.
- ii. synthetische, antimikrobielle Chemotherapeutika

Leider kommt es immer häufiger zu Resistenzen gegenüber gewissen Antibiotika oder Chemotherapeutika, indem Bakterien „lernen“, mit antibakteriellen Mitteln/Stoffen durch evolutionäre Adaption fertig zu werden. Parasexuelle Gentransfer-Mechanismen machen dies möglich.

Das Testen von Bakterien auf Antibiotikaresistenz ist einfach und wird daher auch oft gebraucht. Beim Studium der Resistenz-Mechanismen kann man viel über die tatsächlichen Wirkungsmechanismen lernen und versuchen, neue Stoffe zu suchen, gegen die die Pathogenen noch keine Resistenz entwickeln konnten.

Die Wirkung von Sulfonamiden

Sulfonamide sind vollständig synthetische Zusammensetzungen. Eine der am besten bekannten Zusammensetzung ist Bactrim, ein Co-Trimoxazol. Sulfonamide stören den Biosyntheseweg von Tetrahydrofolsäure (THF) in der Weise, dass kein THF mehr gebildet wird, was schwerwiegende Folgen für die Nukleinsäurebildung hat, da THF ein essentieller Co-Faktor im Nukleinsäure-Metabolismus ist. Dies ist für die Bakterien so gravierend, weil sie ihr eigenes THF synthetisieren. Menschliche Zellen sind dazu nicht fähig, weshalb das THF über die Nahrung als Vitamine aufgenommen werden muss. Sulfonamide können aus diesem Grund keinen Einfluss auf den menschlichen Metabolismus nehmen.

Biosyntheseweg von THF

Ausgangssubstanzen sind: Dihydropterin (H₂pterin), para-aminobenzoensäure (PABA), Glutaminsäure



PABA



Sulfonamid: ein strukturelles Analogon zu PABA

Anstelle von PABA bindet das Sulfonamid an H₂pterin und bildet so eine biologisch inaktive Verbindung, was zur Folge hat, dass kein THF gebildet wird.

II. Vorgehen

- 1) Aufnehmen von 3 – 5 E. coli B(41)-Kolonien mit Wattestab von der Agarplatte und Suspendieren der aufgenommenen Kolonien in steriler 0.9% NaCl-Lösung.
- 2) Vergleich der Suspension mit Standardsuspension (entsprechend 10^8 Keimen/ml)
- 3) Frischen Wattestab mit Suspension tränken und eine Müller-Hinton-Agarplatte impfen
- 4) Auf beimpfte Agarplatten ein mit Sulfonamid getränktes Scheibchen und ein zweites mit PABA getränktes Scheibchen im Abstand von ca. 15-30 mm geben.
- 5) Platte bei 35°C inkubieren.
- 6) Prüfen und interpretieren der Hemmzone um das Sulfonamid-Scheibchen.

III. Ergebnisse



linkes Scheibchen: getränkt mit PABA

rechtes Scheibchen: getränkt mit Sulfonamid

Auf dem Bild ist sehr schön der Hemmhof um das Plättchen mit dem Sulfonamid zu sehen. Was jedoch auffällt ist die Asymetrie. Auf der dem PABA-Plättchen zugewandten Seite ist die Hemmzone deutlich kleiner.

IV. Diskussion

Die Frage, mit der wir uns hier beschäftigen ist, wie kommt diese kleinere Hemmhofausdehnung zustande?

Der erste Schritt bei der Bildung von THF besteht darin, dass H₂pterin und PABA unter Katalyse von H₂pteroat-Synthase miteinander zu H₂pteroat reagieren. Da Sulfonamide eine sehr ähnliche Struktur aufweisen wie das PABA, konkurrieren sie mit diesem um die Bindungsstelle an der Synthase.

Wenn nun viel Sulfonamid vorhanden ist, kommt es zu einem H₂pterin-Sulfonamidkomplex, welcher nicht mehr weiterreagiert, weshalb kein THF entsteht. Die Bakterien sind nicht lebensfähig, es entsteht ein Hemmhof.

Die Abflachung des Hemmhofes kommt zustande, da vom linken Plättchen PABA herausdiffundiert und in dessen Umgebung auch mehr PABA vorhanden ist für die Synthese von THF. Das Verhältnis zwischen der Konzentration von PABA und Sulfonamid ist bei der Hemmgrenze gerade so gross, dass genügend viel PABA eingebaut wird, so dass die Bakterien links davon lebensfähig sind. Die Hemmgrenze ist daher so etwas wie eine „Höhenlinie“. Entlang der Linie herrscht überall das gleiche Verhältnis zwischen der Konzentration von PABA und Sulfonamid.