

The background of the slide is a blue-tinted microscopic image of various bacteria. Some are rod-shaped, some are spherical, and some have long, thin flagella extending from them. The bacteria are scattered across the frame, creating a sense of depth and movement.

Antibiotika- Resistenzmechanismen

20. Oktober 2011

Biochemisches Praktikum WS 2011/2012

Patricia Kahl
Charlotte Schäfer

Definition: Antimikrobielle Medikamentenresistenz

- Erworbene Fähigkeit eines Mikroorganismus, der Wirkung einer chemotherapeutisch eingesetzten Substanz zu widerstehen, gegen die er normalerweise empfindlich ist
- Geht allein vom Mikroorganismus aus
- Wirt ist an Resistenz nicht beteiligt

Ursprung der Entwicklung von Resistenzmechanismen

- Antibiotika werden von Mikroorganismen (Bakterien und Pilzen) produziert
- Dienen der Zerstörung oder Neutralisierung der in der Umwelt vorhandenen Antibiotika
- Bakterien passen sich aufgrund kurzer Generationszeiten schnell an veränderte Umweltbedingungen an → Selektionsvorteil
- Mit Einführung der Antibiotikatherapie in der Medizin steigt die Resistenzrate

Arten der Resistenz

- Natürliche Resistenz:
Resistenzeigenschaften, die auf einer Wirkungslücke des Antibiotikums beruhen
- Erworbene Resistenz:
Resistenzeigenschaften, die durch Mutation im eigenen Genom oder durch horizontalen Gentransfer von anderen Bakterien entstanden sind



Resistenzmechanismen

1. Verminderung der Antibiotikakonzentration
2. Produktion inaktivierender Enzyme
3. Resistente Zielmoleküle
4. Evolutiv modifizierte Stoffwechselwege



1. Verminderung der Antibiotikakonzentration

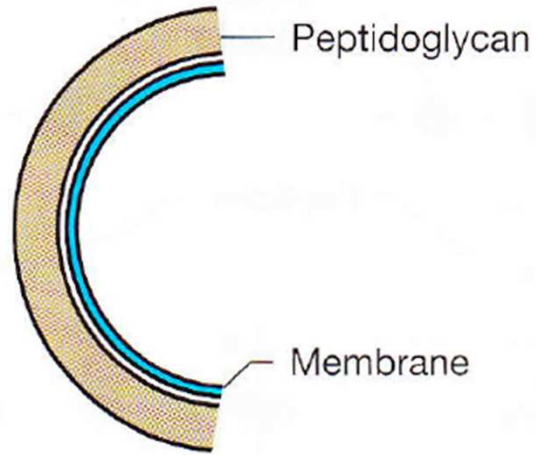
a) Unzugänglichkeit der Zielstruktur:

Antibiotikum kann aufgrund einer Permeabilitätsbarriere nicht in die Zelle gelangen

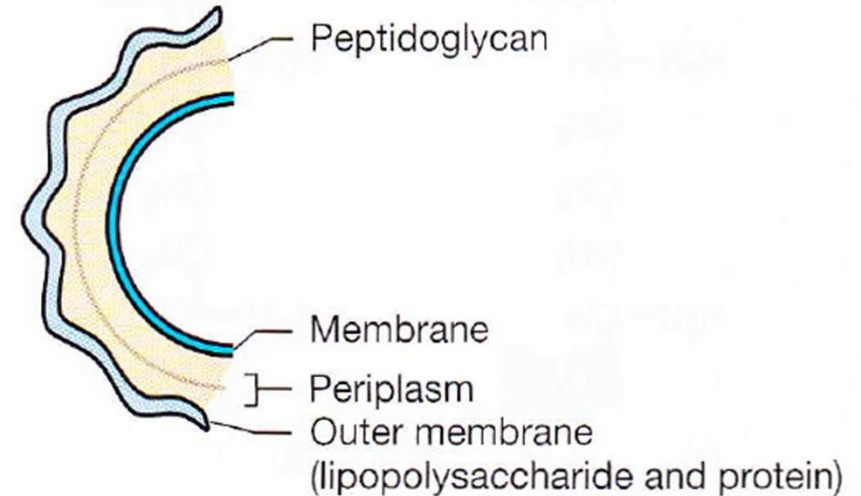
Beispiel: Penicillin kann die äußere Membran gramnegativer Bakterien nicht durchdringen



Gram-positive



Gram-negative



⇒ die Zielstruktur, das Peptidoglycangerüst, kann nicht erreicht werden



1. Verminderung der Antibiotikakonzentration

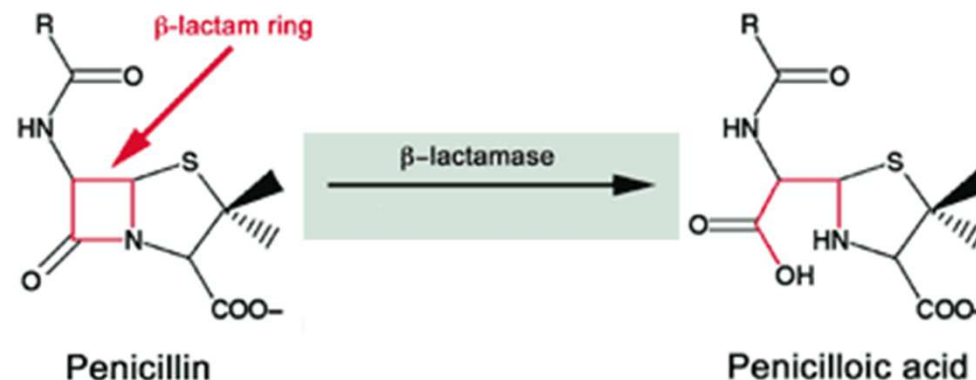
b) Effluxpumpen:

Ausschleusung des Antibiotikums aus der Zelle durch membran-assoziierte Transportproteine

Beispiel: Enterobakterien können energieabhängig Tetracycline als Kation-Tetracyclin-Komplex im Austausch gegen ein Proton aus der Zelle schleusen

2. Produktion inaktivierender Enzyme

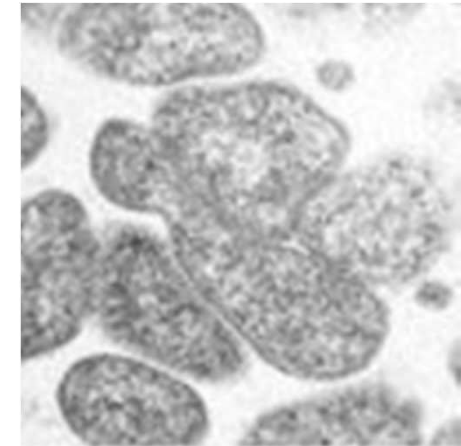
- Enzymatische Inaktivierung antimikrobieller Wirkstoffe durch Spaltung oder Modifikation
Beispiel: Enzymatische Hydrolyse von β -Lactamen durch β -Lactamasen bei Staphylococccen



3. Resistente Zielmoleküle

a) Fehlende Zielstruktur, gegen die das Antibiotikum gerichtet ist

Beispiel: Mycoplasmen sind aufgrund fehlender Zellwand resistent gegen Penicillin



3. Resistente Zielmoleküle

b) Veränderung der Zielstruktur, gegen die das Antibiotikum gerichtet ist (durch Mutation, Modifikation oder Gentransfer)

Beispiel: Veränderung einer Aminosäure im 30S-Ribosom von *E. coli* führt dazu, dass Streptomycin nicht mehr binden kann

4. Evolutiv modifizierte Stoffwechselwege

- Wirkt das Antibiotikum gegen einen bestimmten Stoffwechselweg, kann Resistenz durch alternative Stoffwechselwege entstehen

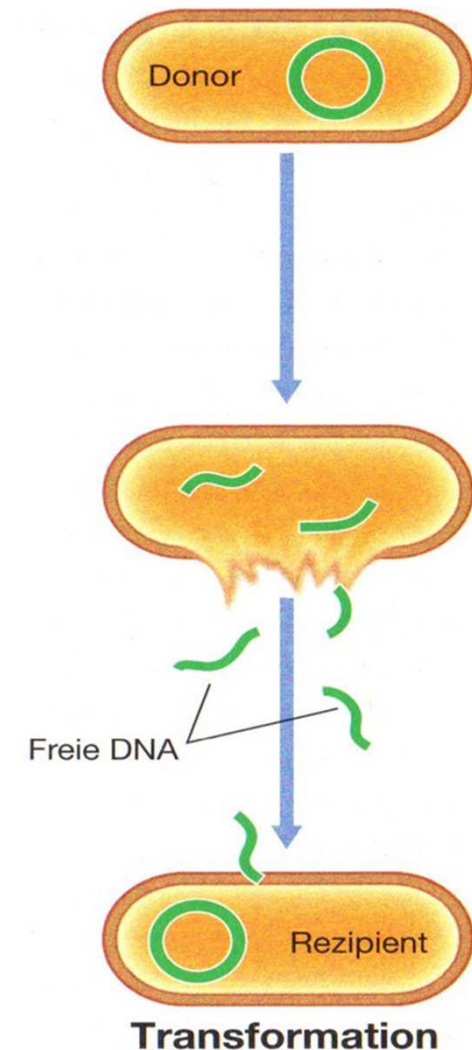
Beispiel: Sulfonamide stören die Herstellung von Folsäure in Bakterien → Resistente Enterobakterien haben Stoffwechsel umgestellt und nehmen Folsäure aus der Umwelt auf

Verbreitung von Resistenzen

- Austausch von Genmaterial durch horizontalen Gentransfer:
 1. Transformation
 2. Transduktion
 3. Konjugation
- Resistenzeigenschaften werden zwischen Bakterien ausgetauscht

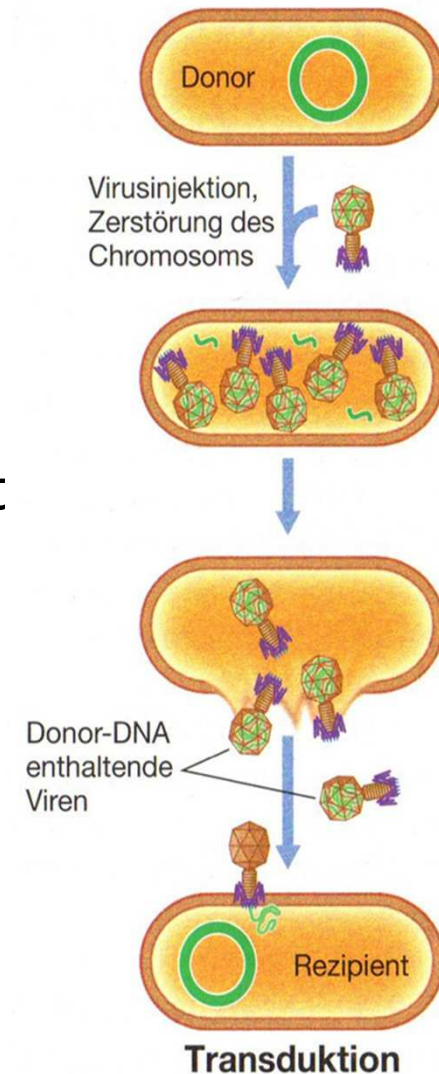
1. Transformation

- Bakterielle Aufnahme frei vorliegender DNA aus der Umwelt
- Kann nur von wenigen Spezies ausgeführt werden (z.B. *E. coli*)
- Abhängig von der Stabilität der freien DNA in der Umwelt



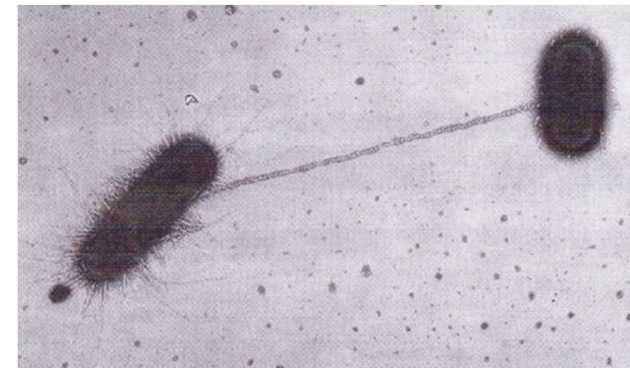
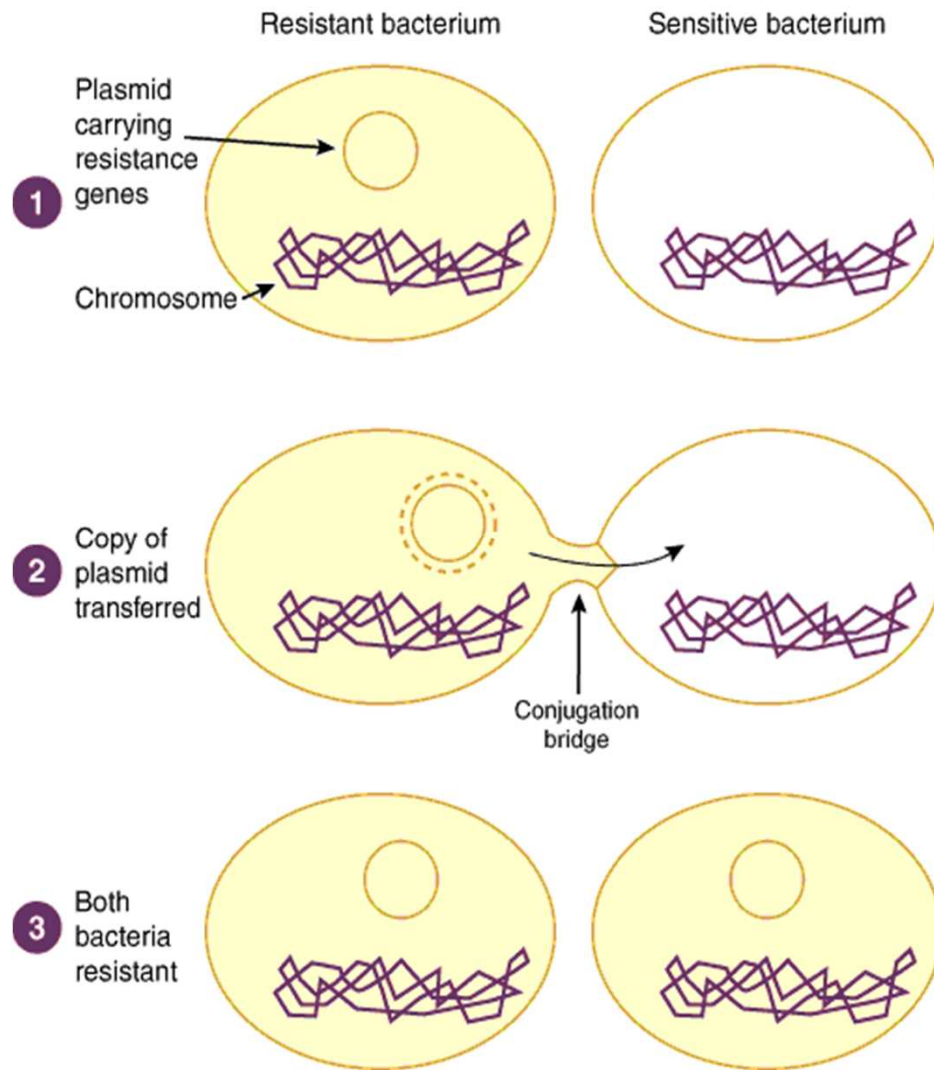
2. Transduktion

- Temperente Phagen schleusen ihr Genom zur Replikation in die Bakterienzelle (Wirt) ein, wodurch es zur lytischen Infektion kommt
- Resistenz-codierende Wirts-DNA kann versehentlich mit in die Phagen-DNA verpackt werden
- Platzt die Zelle, wird ein Lysat aus normalen Virionen und transduzierenden Partikeln freigesetzt
- Infiziert dieser transduzierende Partikel ein weiteres Bakterium, wird auch die Resistenz durch genetische Rekombination weitergegeben



3. Konjugation

- Austausch von genetischem Material über Cytoplasma-Brücken, d.h. durch direkten Zell-zu-Zell-Kontakt
- Dieser Vorgang wird von Plasmiden selbst codiert
- Übertragung von Resistenzplasmiden, auf denen die Antibiotika-Resistenzgene liegen
- Große Effizienz



Multiresistenzen

- Ein Erreger gilt als multiresistent, wenn er gegen mehrere Antibiotika unempfindlich ist
- R-Plasmid kann mehrere Antibiotikaresistenzgene tragen
- Beispiel: Plasmid R100 verleiht Enterobakterien Resistenz gegen Sulfonamide, Streptomycin, Spectinomycin, Fusidinsäure, Chloramphenicol und Tetracyclin

MRSA



- Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
- Hat Resistenzen gegen fast alle bekannten antimikrobiellen Wirkstoffe entwickelt
- Häufiger Erreger von nosokomialen Infektionen

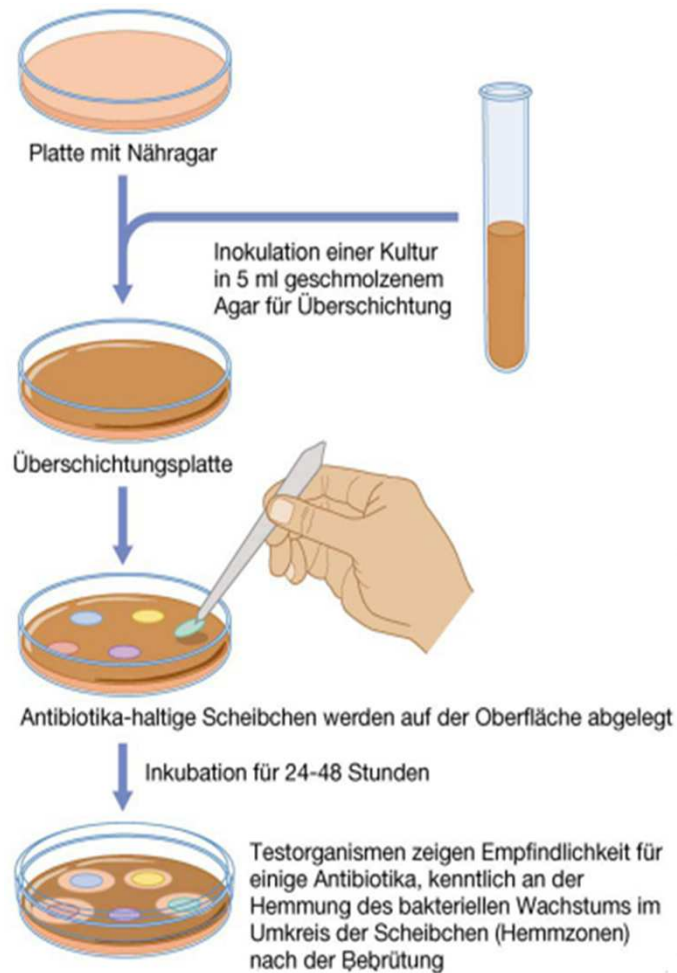
Minimierung der Antibiotikaresistenzen

- Ausreichend hohe Dosierung und Anwendungsdauer → Tötung der gesamten Mikrobenpopulation
- Kombination zweier verschiedener Wirkstoffe aus unterschiedlichen Kategorien → Ein Erreger ist selten gegen zwei Wirkstoffklassen resistent
- Einstellung der Verwendung eines Antibiotikums → Wiederherstellung der Wirksamkeit nach bestimmter Zeit
- Verbesserte Standardhygiene

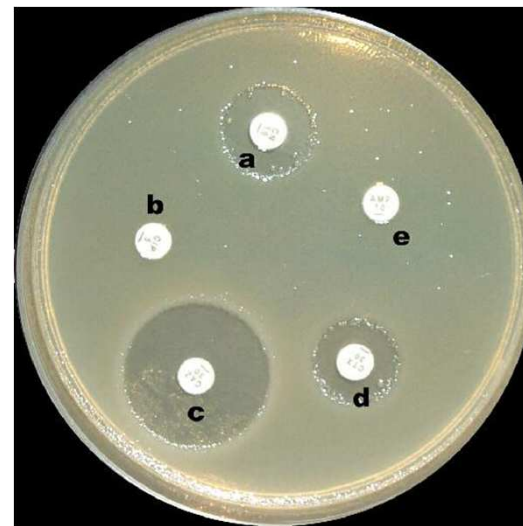
Bestimmung von Antibiotikaresistenz

- Über die minimale Hemmkonzentration (MHK)
- Die MHK ist die niedrigste Konzentration, die sichtbares Wachstum eines Mikroorganismus grade verhindern kann
- MHK wird mit Verdünnungsreihe bestimmt
- Bedingt durch die MHK-Grenzwerte Einteilung in empfindliche, intermediär empfindliche und resistente Bakterien

Hemmhoftest



- Antibiotikum diffundiert in den Agar
- Bei Resistenz ist kein Hemmhof zu erkennen



Literaturverzeichnis

- Michael T. Madigan, John M. Martinko (2006): Brock Mikrobiologie, 11. überarbeitete Auflage, Pearson Studium
- Dr. Petry-Hansen, Praktikumsskript Mikrobiologie WS 2010/2011
- Prof. Dr. H. C. Flemming, Skript Mikrobiologie I, SS 2010
- http://edoc.ub.uni-muenchen.de/6100/1/Hoelzel_Christina.pdf (14.10.2011)
- http://www.gesundzuhaus.de/fileadmin/user_upload/Dateien_PDF/KH_0107_Artikel_Wiedemann.pdf (14.10.2011)