

Biochemie der Antibiotika

Struktur - Biosynthese - Wirkmechanismus

Udo Gräfe

Mit 234 Abbildungen und 57 Tabellen

Inhalt

Vorwort	*	XI
1. Entwicklung und Anwendung von Antibiotika		1
1.1 Begriffsdefinition „Antibiotika“		1
1.2 Gesundheitspolitische und kommerzielle Bedeutung von Wirkstoffen mikrobieller Herkunft		2
1.3 Kurzer Abriss der Entwicklung der Antibiotikaproduktion		4
1.4 Stand der Entwicklung und Nutzung des mikrobiellen Potentials zur Wirkstoffproduktion		8
1.5 Entwicklung und Produktion von Antibiotika: eine komplexe interdisziplinäre Forschungsaufgabe		10
2. Klassifizierung von Antibiotika		15
2.1 Problematik der Zuordnung zu Wirkstoffklassen		15
2.2 Klassifizierung nach der Herkunft		15
2.3 Klassifizierung nach biologischer Wirkung		18
2.3.1 Wirkung auf pathogene Mikroorganismen		18
2.3.2 Ermittlung der antibakteriellen und antifungalen Aktivität von Antibiotika		21
2.4 Klassifizierung nach der chemischen Struktur		24
2.5 Klassifizierung nach dem Biosyntheseweg		27
2.6 Klassifizierung nach dem Wirkmechanismus		30
2.6.1 Struktureller Aufbau von Zellen und Definition der Angriffsorte (Targets; <i>target sites</i>) von Antibiotika		30
2.6.2 Molekulare Grundlagen der antibiotischen Wirkung		33
3. Der mikrobielle Sekundärstoffwechsel als Quelle der Antibiotikumbildung		40
3.1 Definition und Bedeutung für den Produktionsorganismus		40
3.2 Methoden der Analyse von Produkten des Sekundärstoffwechsels: Identifizierung und Strukturaufklärung von Antibiotika		49
3.3 Methoden der Aufklärung von Biosynthesewegen		54
4. Biosynthesen ausgewählter Strukturklassen		59
4.1 Antibiotika durch Modifikation von Einzelbausteinen und Kombinationen von Einzelbausteinen des Intermediärstoffwechsels		59
4.1.1 D-Glucose als Baustein		59
4.1.2 Antibiotika aus einfachen Intermediaten des Glucoseabbaus		60
4.1.3 Fettsäurederivate		60
4.1.4 Aminosäuremetabolite		62
4.1.4.1 Aminosäurederivate als Antimetabolite		62
4.1.4.2 Mehrstufige Konversion und Dimerisation von Aminosäurevorstufen		64
4.1.5 Nucleosid-Antibiotika		68
Strukturen		68
Biosynthese		77

- 4.2 Oligomerisation homo- und heterologer Bausteine
 - 4.2.1 Oligoglykosid-Antibiotika und ähnliche Wirkstoffe
 - 4.2.1.1 Oligomere Hexosen
 - 4.2.1.2 Aminoglykoside
 - Strukturen natürlicher Aminoglykosid-Antibiotika
 - Biosynthese von Aminoglykosiden
 - 4.2.2 Polyketid-Antibiotika
 - 4.2.2.1 Mechanismus der Polyketidbiosynthese und einfache Oligoketide
 - 4.2.2.2 Makrolid-Antibiotika und andere Mono- und Oligolactone
 - Strukturen
 - Biosynthese
 - 4.2.2.3 Polyen-Antibiotika
 - Strukturen azyklischer und zyklischer Polyene
 - Biosynthese von Polyen-Makroliden
 - 4.2.2.4 Oligolactone
 - 4.2.2.5 Poly ether- Antibiotika
 - Strukturen
 - Biosynthesen von Polyether-Antibiotika
 - 4.2.2.6 Tetracycline
 - Strukturen natürlich vorkommender Tetracycline und partialsynthetischer Derivate
 - Biosyntheseweg der Tetracycline
 - 4.2.2.7 Anthracycline und verwandte Antibiotika
 - Strukturen
 - Biosynthese von Anthracyclinen und verwandter Antibiotika
 - 4.2.2.8 Weitere p-chinoide Antibiotika
 - 4.2.2.9 Ansamycine und andere Makrolactam-Antibiotika
 - Strukturen
 - Biosynthese der Ansamycine
 - Weitere Makrolactam-Antibiotika
 - 4.2.3 Antibiotika aus Isopren: Terpene
 - 4.2.3.1 Strukturen terpenoider Antibiotika
 - 4.2.3.2 Biosynthese von Terpen-Antibiotika
 - 4.2.4 Peptid-Antibiotika
 - 4.2.4.1 Klassifizierung und Strukturen
 - 4.2.4.2 Biosynthese von Peptid-Antibiotika
 - Peptide durch nichtribosomale Biosynthesemechanismen
 - Biosynthese spezieller Peptidstrukturen: β -Lactame
 - Peptid-Antibiotika durch ribosomale Biosynthese
 - 4.3 Sekundärmetabolite mit ungewöhnlichen Strukturen
 - 4.4 Biosynthetische Modifikationen von Antibiotikastrukturen
 - 4.4.1 Prinzipien der qualitativen Manipulation von Biosyntheseleistungen
 - 4.4.2 Präkursordirigierte Biosynthese (*directed biosynthesis*)
 - 4.4.3 Mutasynthese (*mutational biosynthesis*)
 - 4AA Hybridbiosynthese und genetische Maßnahmen der Strukturmodifikation
 - 4.4.5 Biotransformation von Antibiotika mit fremden Organismen, Zellen und Geweben
- 5. Zelluläre Wirkorte von Antibiotika und anderen bioaktiven Metaboliten aus Mikroorganismen**
- 5.1 Eingriffe in den biologischen Informationsfluß
 - 5.2 Die Biosynthese von Nucleinsäuren als Target
 - 5.2.1 Inhibition der Nucleotidbiosynthese

5.2.2	Beeinträchtigung der Matrizenfunktion der DNA und weitere Inhibitoren der DNA- und RNA-Biosynthese	231
5.2.2.1	Interkalierende Substanzen	236
5.2.2.2	Nichtkovalente Interaktionen mit der DNA	238
5.2.2.3	Kovalente Bindungsbildung und strangbruchinduzierende Interaktionen mit der DNA	240
5.2.2.4	Inhibitoren von Enzymen der DNA-Replikation	249
5.2.2.5	Inhibitoren der Ribonucleinsäurebiosynthese	253
5.3	Das Zytoskelett und der mitotische Apparat als Target	255
5.4	Die ribosomale Proteinsynthese als Target	257
5.4.1	Mechanismus der ribosomalen Proteinsynthese	257
5.4.2	Inhibition der ribosomalen Proteinsynthese	260
5.4.2.1	Inhibitoren der tRNA-Bildung	261
5.4.2.2	Inhibitoren von Funktionen der kleinen ribosomalen Untereinheit	261
5.4.2.3	Inhibitoren von Funktionen der großen ribosomalen Untereinheiten von Bakterien	270
5.4.2.4	Inhibitoren extraribosomaler Proteinfaktoren	272
5.4.2.5	Inhibitoren eukaryotischer Ribosomen	273
5.5	Die Zytoplasmamembran als Wirkort von Antibiotika	273
5.5.1	Struktur und Funktion von Biomembranen	273
5.5.2	Inhibitoren der Synthese von Membranbestandteilen	275
5.5.3	Membrandesorientierende (desorganisierende) Substanzen	277
5.5.4	Membrankanalbildende Wirkstoffe	279
5.5.5	Ionophore Antibiotika	281
5.5.6	Antibiotika mit Wirkung auf spezielle membrangebundene Aktivitäten	284
5.5.6.1	Siderophore und Sideromyeine	284
5.5.6.2	Inhibitoren der Zellatmung und des Aufbaus der <i>Proton Motive Force</i>	288
5.6	Die Zellwand der Mikroorganismen als Target für Antibiotika	292
5.6.1	Bakterielle Zellwandsynthese	292
5.6.1.1	Inhibitoren der zytoplasmatischen Bausteinsynthese	296
5.6.1.2	Inhibitoren des Lipidzyklus	297
5.6.1.3	Polymerisationsreaktionen	298
5.6.2	Inhibitoren der Zellwandsynthese von Pilzen und Hefen	306
5.6.3	Die äußere Zellmembran gramnegativer Bakterien und andere „nichtklassische“ Wirkorte für antimikrobielle Wirkstoffe	311
6.	Resistenzentwicklung von Mikroorganismen gegen Antibiotika	319
6.1	Biochemische Grundlagen der Resistenz	319
6.2	Genetische Grundlagen der Resistenz	324
6.3	Spezielle Mechanismen der Antibiotikaresistenz	327
6.4	Kontrolle der Resistenzentwicklung und Resistenzverbreitung	335
7.	Antibiotika für spezielle Anwendungen und Beispiele für Wirkungsoptimierung	339
7.1	Halbsynthetische β -Lactam-Antibiotika	339
7.1.1	Penicilline	340
7.1.2	Cephalosporine	346
7.1.2.1	Klassifizierung der Cephalosporine	348
	Klassifizierung nach Entwicklungsgrad	348
	Klassifizierung nach Eigenschaften	354
	Klassifizierung nach chemischen Strukturmerkmalen	354

- 7.1.2.2 Cephalosporine mit speziellen pharmakokinetischen Eigenschaften
- 7.1.3 Nichtklassische β -Lactame
- 7.1.4 Probleme der Entwicklung neuer β -Lactam-Antibiotika
- 7.2 Kanzerostatika (Antineoplastika)
 - 7.2.1 Anthracycline als Kanzerostatika
 - 7.2.2 Resistenz gegen Kanzerostatika
 - 7.2.3 Nichtklassische Ansatzpunkte für die Suche und Entwicklung neuer Antineoplastika
- 7.3 Anwendung mikrobieller Wirkstoffe im Bereich der Landwirtschaft
 - 7.3.1 Antifungale Pflanzenschutzmittel
 - 7.3.2 Antibiotika in der Tieraufzucht: Ergotropika und Kokzidiostatika
 - 7.3.3 Insektizide, akarizide und mitozide Wirkstoffe mikrobieller Herkunft
 - Hochmolekulare Endotoxine
 - Antiparasitische (insektizide und akarizide) Makrolide
 - Biosynthese der Avermectine
 - 7.3.4 Herbizide und andere phyto regulatorisch wirksame mikrobielle Wirkstoffe
- 7.4 Virostatika und spezielle Probleme ihrer Entwicklung
 - Möglichkeiten zum spezifischen Eingriff in den Virus-Replikationszyklus
 - Inhibition der primären Transkription von Virusgenen und Bildung funktionsfähiger mRNA für virusspezifische Proteine durch Virus-RNA-Polymerase (DNA-Viren) bzw. RNA-abhängige RNA-Polymerasen (RNA-Viren)
 - Replikation des Virusgenoms bei DNA-Viren
 - Inhibition der Reverstranskriptase von Retroviren
 - Translation viraler mRNA
 - Proteolytisches Processing von Virusproteinen
 - Reifung der Virionen und Austritt aus der Zelle
 - Andere antivirale Agenzien
- 8. Enzym-Inhibitoren und andere pharmakologisch aktive Metabolite**
 - 8.1 Glykosidase-Inhibitoren
 - 8.2 Protease-Inhibitoren
 - 8.2.1 Inhibitoren allgemeiner Proteinasen
 - 8.2.2 Inhibitoren spezieller Proteinasen: Enkephalinasen und Collagenasen
 - 8.3 Blutdruckregulierende Enzym-Inhibitoren
 - 8.3.1 Inhibitoren der Synthese von Neurotransmittern
 - 8.3.2 Inhibitoren des angiotensinkonvertierenden Enzyms und des Renins
 - 8.4 Immunmodulatoren (Immunadjuvantien, Immunstimulation; Immunrestauration; Immunsuppressiva)
 - 8.4.1 Immunstimulatoren (Immunadjuvantien)
 - 8.4.2 Immunsuppressiva
 - Biologische Wirkung der Cyclosporine
 - Biosynthese von Cyclosporinen
 - Macrolactame als Immunsuppressiva
 - Andere Immunmodulatoren
 - 8.5 Inhibitoren des Fettsäure- und Sterolstoffwechsels
 - 8.5.1 Inhibitoren der Fettsäurebiosynthese
 - 8.5.2 Inhibitoren des Phospholipidstoffwechsels

8.5.3	Pharmakologische Wirkungen von Eingriffen in den Lipidstoffwechsel	428
8.5.4	Thrombozytenaggregation und Hemmung der Komplementreaktion	429
8.5.5	Inhibitoren der Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase und -Synthetase	430
8.6	Diverse Enzym-Inhibitoren	433
8.7	Enzymaktivierung und Enzyminduktion	434
8.8	Rezeptorantagonisten	435
9.	Screening nach neuen bioaktiven Naturstoffen	437
9.1	Screening-Organismen	439
9.2	Mikrobiologisches Screening: Screening-Modelle und Wirkstoffbewertung	443
9.3	Targetorientiertes Screening	445
10.	Quantitative Aspekte der Biosynthese von Sekundärmetaboliten: genetische und physiologische Faktoren	451
10.1	Genetische Grundlagen der Produktbildung	451
10.1.1	Stammsoptimierung	451
10.1.2	Genetische Organisation der Produktbildung in Streptomyceten	454
10.1.3	Phasenabhängigkeit des Sekundärmetabolismus und Korrelation mit der Morphogenese	457
	Heterogenität von Promotoren und RNA-Polymerase	458
	Organisation von Entwicklungsprogrammen und koordinierter Ablauf des Sekundärmetabolismus	459
10.2	Physiologische Faktoren in der Überproduktion von Sekundärmetaboliten	462
10.2.1	Charakteristika hochproduktiver Mutanten	462
10.2.2	Rolle der Präkursorproduktion	465
10.2.3	Katabolitregulation der Produktbildung	467
	Regulatorische Signale	469
10.2.4	Nutzung von Erkenntnissen zur Physiologie der Produktbildung für die Gewinnung von Leistungsstämmen	470
10.3	Fermentation von Sekundärmetabolitbildnern	473
	Literatur	477
	Nachwort	551
	Symbole und Abkürzungen	553
	Register der Produktions- und Zielorganismen	557
	Sach- und Wirkstoffregister	561