Vorlesung Biologie/Mikrobiologie für Mediziner

Autor: Dr. Oliver Nolte
Hygiene-Institut
Abt. Hygiene & Medizinische Mikrobiologie
INF 324
69120 Heidelberg
Tel.: (56)37832

oliver nolte@med.uni-heidelberg.de

Dieses soll Skript einen **Überblick** (!) über das in der Vorlesung behandelte Stoffgebiet geben. Begleitend bzw. zur Vertiefung werden Standardlehrbücher der Mikrobiologie, Medizinischen Mikrobiologie oder Biologie (allg.) empfohlen.

Im vorliegenden Skript finden sich Hyperlinks, die es ermöglichen im Gesamtstoff zu querverweisenden Informationen zu "springen" (diese Option funktioniert **nur** in der WORD-Version des Skripts, **nicht** in der *.pdf-Version!

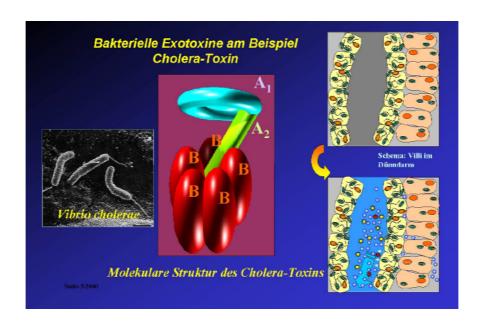
Um weiterführende Informationsquellen zu Nutzen sind im Skript Hyperlinks zu Inhalten im WWW enthalten (funktionieren in der *.doc und *.pdf-Version). Deren Aktualität wurde überprüft (Stand: 15.10.2002). Angegebene weiterführende Literatur kann in Einzelfällen beim Dozenten eingesehen werden.

Fragen, Anregungen, Wünsche und Kritik an oliver nolte@med.uni-heidelberg.de

Soldiers have rarely won wars.

They more often mop up after the barrage of epidemics. And typhus, with his brothers and sisters—plague, cholera, ... dysenteriae- has decided more campaigns than Caesar, Hannibal, Napoleon, and all the ... generals of history. The epidemics get the blame for the defeat, the generals the credit for the victory. It ought to be the other way round.

-Hans Zinsser-



Probleme bei der Betreuung der Dissertation? Fragen zur Dissertation oder Beratung vor Dissertation?

für Vorträge, sosum, etc.?

info@diss-consult.de www.diss-consult.de

Inhalt der Vorlesung

1. Vo	orlesung: Allgemeine Einführung und Uberblick über die Bedeutung und	
Einteil	ung von Mikroorganismen	4
1.2. 1.3. 1.4. 1.5.	ÜBERBLICK ÜBER DIE DER MIKROBIOLOGIE ZUGERECHNETEN ORGANISMEN	4 4 7
1.6.		
2. Vo	orlesung: Einteilung der Organismen und ihre Bedeutung für den Menschen	. 10
2.2. 2.3. 2.4. 2.5. 2.6.	VIREN IM HUMANMEDIZINISCHEN BEREICH PRIONEN WHO IS WHO IN MICROBIOLOGY	. 11 . 11 . 11 . 12 . 13
3. Vo	orlesung: Einführung in die Ultrastruktur und den Stoffwechsel der Bakterien.	. 14
3.2. 3.3. 3.4. 3.5.	Bacterial (Microbial) Lifestyle Stoffwechsel Zellteilung der Bakterien	. 14 . 17 . 19 . 20
4. Vo	orlesung: Genetik: Besonderheiten der Bakteriengenetik	. 22
4.2. 4.3. 4.4. 4.5.		. 23 . 24 . 26 . 27
5.6. 5.7.	IMMUNSYSTEM, INFEKTIONSPROPHYLAXE BZW. ANTIEPIDEMISCHE MAßNAHMEN DIE ROLLE VON PATHOGENITÄTSFAKTOREN BEI DER KRANKHEITSENTSTEHUNG TOXINE ALS PATHOGENITÄTSFAKTOREN PATHOGENESE DER SALMONELLOSE PATHOGENESE DER PARODONTOSE PATHOGENESE VON S. AUREUS ABSZESSEN	. 30 . 32 . 33 . 33 . 36
5.7. 5.8.		

1. Vorlesung: Allgemeine Einführung und Überblick über die Bedeutung und Einteilung von Mikroorganismen

1.1. Zeitlicher Überblick...

... über die Entstehung der Erde und die sich entwickelnden Organismenkategorien: Urknall, Erde, Archaea, Procaryonten, Eucaryonten, Metazoa

Bakterielle Lebensformen waren die ersten Organismen auf der Erde. Vor etwa 3,8 Milliarden Jahren entwickelten sich erste Urbakterien, die denen der heutigen Archaebakterien möglicherweise recht ähnlich waren. Sie haben sich im Laufe der Evolution immer wieder an neue Lebensumstände wie auch an neu auftretende Lebensformen adaptieren können! Die heute lebenden Bakterien stellen das momentane Ende dieser evolutionären Entwicklung dar. Die Verschiedenheit der einzelnen Bakterien-Taxa (Gattungen/Familien) wird in der heute gültigen Bakteriensystematik reflektiert.

zu: Adaptation an Umweltbedingungen

Erst etwa 1 Milliarde Jahre nach dem geschätzten Auftreten erster procaryotischer Lebensformen entwickelten sich Formen einfacher Eucaryonten. Im weiteren Verlauf der Evolution gingen Pro- und Eucaryonten zumindest zweimal sehr enge > Symbiosen ein:

- (I) Aus primitiven Blaualgen (Cyanobakterien) entstanden nach Integration in phylogenetisch alte Eucaryontenzelle die heutigen Plastiden (die rezenten, Photosynthese treibenden Chloroplasten) und
- (II) aus primitiven Eubakterien entstanden nach Integration die Mitochondrien, welche in den rezenten Eucaryonten den Energiestoffwechsel betreibenden

Die mittlerweile durch eine Reihe von Indizien gestützte Annahme der Evolution von Eucaryonten durch Eingehen der Symbiosen wird durch die sogn. Endosymbiontenhypothese erklärt.

1.2. Invisible enemy

(oder: Wie groß sind Mikroorganismen?)

Zwei Beispiele werden gezeigt:

- mikroskopisches Präparat (Auramin Färbung; 400-fache Vergrößerung von Mykobakterien aus dem Sputum eines → Tuberkulose-Patienten).
- Größe von Bakterien an Hand eines Vergleichs mit einer Heftzwecke (hier auch Hinweis auf hygienische Probleme: kontaminierte Kanülen etc.: man sieht kontaminierende Erreger nicht!)

1.3. "intimate strangers"

Mikroorganismen und Menschen

Einführung über die **Bedeutung** der Mikroorganismen für den Menschen.

1.3.1 historische Aspekte:

Darstellung der Infektionskrankheiten in der zeitgenössischen Kunst: die Pest in Form eines apokalyptischen Reiters. Der damaligen Bevölkerung war die Natur der Pest als durch den Rattenfloh übertragene Erkrankung nicht bewusst. Dennoch war die Bedeutung der Pest an sich für die mittelalterliche Bevölkerung außerordentlich.

In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts war die Darstellung schwindsüchtiger durch zeitgenössische Künstler wie etwa KROGH oder MUNCH ein beliebtes Motiv.

➤ Rolle der Mikroorganismen für die **gesellschaftliche Entwicklung**: Historiker gehen davon aus, dass die Pest im Mittelalter durch die hohe Letalität und den damit verbundenen Rückgang an Arbeitskräften gewaltige Umstrukturierungen in der Gesellschaftsform getriggert hat und damit langfristig zu Entwicklung moderner Gesellschaftsstrukturen beigetragen hat.

zurück zu den Viren

➤ Rolle von Mikroorganismen in Kriegen (Mittelalter): In der Regel aus Unkenntnis über die Natur von Infektionskrankheiten und zu Beginn des 20 Jahrhunderts aus Mangel an geeigneten Behandlungsstrategien gerieten Schlachten bzw. Militärschläge auf Grund von Infektionskrankheiten zu Niederlagen. Als Beispiel sei der Russlandfeldzug Napoleons und das Fleckfieber genannt. Napoleon verlor den größten Teil seines Heeres durch Fleckfieber und später durch Einwirkung von Kälte aber nur einen geringen Teil der Soldaten durch direkte Kampfeinwirkung!

1.3.2. heutige Bedeutung der Mikroorganismen für den Menschen

- Wissen um die Kontagiosität (Ansteckungsgefahr) und um die Prävention
- > Wissen um Pathogenitäts- und Virulenzmechanismen: wie entstehen Krankheiten
- ➤ Wissen um die **Funktionen des Immunsystems** → mit Hilfe dieses Wissens gezielte Entwicklung von Impfstoffen (Vakzinen)
- emerging infections: von Zeit zu Zeit beobachten Mediziner, dass bestimmte Erreger oder bestimmte, durch Mikroorganismen hervorgerufene Erkrankungen plötzlich zunehmen (emerging!). Die Situation kann unterschiedlich ausgehen, manche dieser emerging infections werden nur kurze Zeit beobachtet, andere entwickeln sich zu ernsthaften Problemen für die Medizin (auch die HIV-Infektion war einmal eine "emerging infection"). Ein aktuelles Beispiel für eine emerging infection ist das West Nile Virus, welches zur Zeit in den USA eine Ost-West Ausbreitung zeigt und ursprünglich aus Afrika kommt. (aktuelle Trends unter http://www.cdc.gov/mmwr).
- nosokomiale Infektionen als moderne Herausforderung der Hygiene (die hochtechnisierte Medizin ermöglicht enorme diagnostische Möglichkeiten, vermag Organe zu transplantieren und Stammzellen zu manipulieren, dennoch stellen Infektionskrankheiten ein hohes Risiko für den hospitalisierten Patienten dar).
- > Antibiotika-Resistenzen als Herausforderung der Mikrobiologie
- Rolle von Mikroorganismen in der Moderne: Biologische Kriegsführung und Bioterrorismus! Der Bioterrorismus und die biologische Kriegsführung sind keine Erfindung der beginnenden 21. Jahrhunderts (Beispiele).

Beispiele für Attacken mit biologischen Waffen und Beispiele für Erreger bzw. deren Eignung als biologische Waffe.

(**Hinweis**: Die Informationen zum Thema Bioterrorismus sowie die hierzu gezeigten Dias entstammen zum Teil dem Vortrag "Bioterrorismus" von Prof. Dr. H.-K. Geiss im Infektiologischen Arbeitskreis am 16.10.2001)!

Nachdem über viele Jahre kaum etwas zum Thema Biologische Waffen oder Bioterrorismus publiziert wurde, hat das Thema im Nachgang zu den Ereignissen, die mit dem 11.09.2001 begannen, enorm an Bedeutung ge-(vergl. websites wie etwa http://www.medicalwonnen z.B. tribune.de/GMS/bericht/biokiller). In wissenschaftlichen Fachzeitschriften erscheinen zunehmend Fachartikel über die als mögliche Biowaffen in Frakommenden Mikroorganismen (z.B. über Bacillus anthracis: http://www.cdc.gov/ncidod/EID/pastcon.htm; Volume 8; Nr. 10; Oct. 2002 anklicken). Länder wie Israel, die USA oder jüngst England bereiten sich auf mögliche Anschläge mit dem Pockenvirus vor.

(Zur Bedeutung des Pockenvirus siehe z.B. DRAZEN JM (2002): "Perspectives: Smallpox and Bioterrorism" New England Journal of Medicine 346 Vol. 17:1262-1263; http://www.nejm.org)

Weitere aktuelle Informationen zu *B. anthracis* ("Anthrax") und anderen potentiellen biologischen Waffen auch unter http://www.cdc.gov!

- **1.3.3. Globale Situation** im Hinblick auf das Vorkommen von Infektionskrankheiten und damit assoziierten Problemen für die humane Gesamtpopulation:
 - Übersicht: Todesfälle durch Infektionskrankheiten: Industrienationen vs. Entwicklungsländer
 - WHO Statistik :Letalität unter der Population der 0-44 jährigen Gesamtbevölkerung bzw. der 0-4 jährigen Gesamtbevölkerung, aufgeschlüsselt nach Ursachen. → knapp die Hälfte (0-44 jährige) bzw. fast 2/3 (0-4 jährige) aller Todesfälle gehen zu Lasten der Infektionskrankheiten!
 - Überblick über Kindersterblichkeit: Dargestellt wird der Anteil der Frauen im gebärfähigen Alter, die mindestens 1 Kind verloren haben (weltweit, die 13 Staaten mit dem höchsten Anteil sind gezeigt)
 - > WHO Statistik: Infektionskrankheiten, Überblick über die sechs wichtigsten bzw. weltweit häufigsten Infektionskrankheiten (respiratorische Erkrankungen, AIDS, Durchfallerkrankungen, TB, Malaria und Masern)
 - globale Epidemiologie der Tuberkulose

Die <u>Tuberkulose</u> stellt die weltweit häufigste durch einen einzigen Krankheitserreger verursachte Infektionskrankheit dar. Die WHO (http://www.who.org) listet für das Jahr 2000 insgesamt gemeldete 3.671.973 Fälle weltweit auf. An Neuerkrankungen wurden 8.735.000 Fälle verzeichnet was einer Inzidenz (weltweit) von etwa 144/100.000 entspricht (zum Vergleich Deutschland: 11/100.000). In den industrialisierten Ländern ist die Häufigkeit der Tuberkulose rückläufig (z.B. Deutschland: 1950:

264,7/100.000; 2000: 11/100.000; Angaben des Robert Koch Instituts Berlin; http://www.rki.de). In den ärmeren bzw. unterentwickelten Ländern der Erde beobachtet man nach wie vor extrem hohe Erkrankungszahlen, die im Gefolge der AIDS-Pandemie noch weiter im Ansteigen begriffen sind. 95% der Erkrankungen und 98% der durch die Tuberkulose verursachten Todesfälle entfallen auf die unterentwickelten Länder!

Infektionskrankheiten sind global betrachtet eines der wichtigsten Probleme und die häufigste Todesursache: Die Situation entspricht einem klassischen Nord-Süd-Gefälle!

Die genannten Zahlen und Beispiele sollen die profunde Bedeutung der Infektionskrankheiten und damit ihrer Erreger verdeutlichen, die diese immer noch für den modernen Menschen haben. Obwohl die Vorgänge, die zu einer Infektionskrankheit führen, heute sehr genau verstanden werden, stellen Infektionen immer noch DIE Herausforderung an die Medizin dar!

1.4. Überblick über die Organismenreiche

Stammbaum zur Verdeutlichung der verwandtschaftlichen Beziehungen der Organismenreiche. Man unterscheidet heute die Archaebakterien, die gewissermaßen noch den Urtyp der Bakterien repräsentieren, die Gruppe der Procaryota (Procarya), die heute auch als Bacteria bezeichnet wird, und die Eucaryonten, die mit ihren Zellorganellen (Mitochondrien, Plastiden) Elemente früher Procaryontenflora enthalten. Man unterscheidet einzellige Eucaryonten, mehrzellige Eucaryonten und Metazoa.

1.5. Überblick über die der Mikrobiologie zugerechneten Organismen mit Beispielen für ihre medizinische Bedeutung

1.5.1. Archaebakterien

— es handelt sich hier um Bakterien, die in extremsten Lebensräumen leben und sich an diese Lebensräume hervorragend angepasst haben. Hierzu zählen die extrem thermophilen Arten, die in heißen Quellen beispielsweise des nordamerikanischen Yellowstone Nationalparks zu finden sind. Diese Bakterien stellen eine interessante Bereicherung der Naturwissenschaften dar, da man die extrem Temperatur resistenten Enzyme dieser Arten biotechnologisch nutzt. Medizinisch sind diese Arten bedeutungslos!

zurück zur Erdgeschichte

Einen völlig neuen Zweig im Stammbaum der Mikroorganismen haben Wissenschaftler 2002 beschrieben:

Das Bakterium *Nanoarchaeum equitans* (soviel wie "Reitender Urzwerg) ist ausgesprochen klein (Ø 400 nm; Volumen 160 mal geringer als das eines typischen Bakteriums wie *Escherichia coli*) und wächst nur in kochendem Wasser unter anaeroben Bedingungen, braucht Schwefel und vulkanische Gase zum Wohlbefinden. Darüber hinaus lebt er nach derzeitigen Erkenntnissen in

einer tiefen Symbiose (deswegen "Reiter") mit dem etwas größeren Bakterium *Ignicoccus spec.*, welches unter ähnlichen Bedingungen existiert. (nähere Informationen in: Huber H. Hohn MJ. Rachel R. Fuchs T. Wimmer VC. Stetter KO. A new phylum of Archaea represented by a nanosized hyperthermophilic symbiont. *Nature. 417(6884):63-7, 2002 May 2 oder* unter http://www.biologie.uni-regensburg.de/Mikrobio/Stetter). *N. equitans* hat kein humanpathogenes Potential.

1.5.2. Procarya (Bacteria)

- Übersicht über die **Einteilung** in Gram-positive (→), Gram-negative (→) und zellwandlose Bakterien sowie spezialisierte intrazelluläre (in Eucaryontenzellen lebende) Bakterien
- Gram-Verhalten mit Hinweis auf den groben Zellwandaufbau [die Feinstruktur der → Zellwand wird später erläutert]
- Beispiele Gram-negativer und Gram-positiver Bakterien sowie einen Überblick über die Einteilung an Hand einfacher Merkmale wie Sauerstoffbedarf bzw. –abhängigkeit (aerob/anaerob) und äußere Form (Kokken, Stäbchen, Sporenbildner etc.).

1.6. Hinweis zur Routinediagnostik und zur Systematik:

Neben dem Stammbaum für die Gesamtheit der Lebewesen gibt es einen Stammbaum für die Bakterien. Dieser Stammbaum reflektiert die verwandtschaftlichen Beziehungen zischen diesen Bakterien und gibt in Grundzügen das durch die Wirkung der Evolution entstandene Beziehungsgeflecht wieder. In simplifizierter und der Praxis angenäherter Form schlägt sich dieses Beziehungsgeflecht auch auf die Routine-diagnostik nieder. Im Zuge der mikrobiologischen Routinediagnostik werden die Unterscheidungsmerkmale, die sich im Laufe der Entwicklung der verschiedenen Bakterien-Taxa herauskristallisiert haben, untersucht und abgeprüft, um Bakterien zu bestimmen. Die äußere Form der Bakterien (Kokken, Stäbchen, etc.) oder das Gram-Verhalten gehören zu den ersten Merkmalen, welche in der bakteriologischen Routinediagnostik abgeprüft werden um Mikroorganismen zu identifizieren.

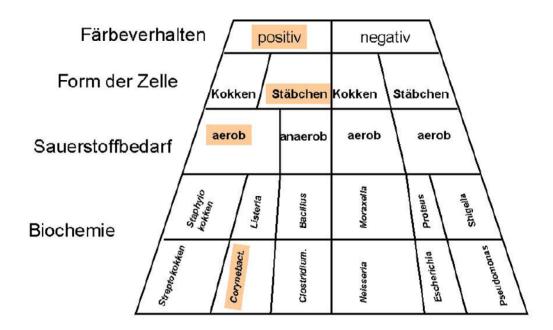


Abbildung 1: Vereinfachtes Schema der Vorgänge in der Routinediagnostik. Die Erregerdiagnostik im Routinelabor folgt immer einem hierarchischen System. Mit diesem System werden Merkmale abgeprüft um nach Erfassung aller relevanten Merkmale eine möglichst weit gesicherte Bestimmung eines Mikroorganismus zu erhalten.

zurück zum Anfang

2. Vorlesung: Einteilung der Organismen und ihre Bedeutung für den Menschen

2.1. Bakterien

2.1.1. Lebensräume bzw. Vorkommen von Bakterien...

- …in der Natur: Bakterien besitzen eine zentrale Bedeutung in der Rolle der Destruenten in Stoffkreisläufen. Kreislauf anorganischer Materie: Aufnahme durch Produzenten und Assimilation zu Biomasse. Biomasse als Nahrungsquelle primärer Konsumenten, diese wiederum als Nahrungsquelle von Konsumenten höherer Ordnung. Bei Absterben von Lebewesen Remineralisation der anorganischen Stoffe durch Bakterien (bzw. saprophytische Mikroorganismen, dies können auch Pilze sein). Die freiwerdenden Mineralien dienen als Grundlage für die erneute Assimilation von Biomasse durch die Produzenten. Der größte Teil der Arten des Bakterienreiches entfällt auf solche Arten, die in der Umwelt vorkommen. Nur ein vergleichsweise geringer Teil der Arten tritt als Krankheitserreger in Erscheinung.
- ...in Lebensmitteln. Lebensmittel sind nie steril, eine Besiedlung durch diverse Mikroorganismen ist vollkommen normal. Diese Mikroorganismen k\u00f6nnen unter bestimmten Umst\u00e4nden zu Erkrankungen f\u00fchren.
 Beispiele mikrobieller Besiedlung von Lebensmitteln mit dem Potential, Erkrankungen auszul\u00f6sen sind Salmonellen in Gefl\u00fcgel oder anderen tierischen Produkten oder das Vorkommen von Mycobacterium bovis in Rohmilchprodukten.
- ...beim Menschen: Überblick über das zahlenmäßige Vorkommen von Bakterien bzw. Mikroorganismen beim Menschen. Diese Flora wird als Normalflora bezeichnet, viele Elemente dieser Normalflora erfüllen die Kriterien eines Symbionten, andere werden lediglich als Kommensalen angesehen. Die Dichte der Besiedlung mit der Normalflora variiert in Abhängigkeit vom Individuum und von der Lokalisation. Einer relativ geringen Dichte von ca. 10³/cm² im Gehörgang stehen eine Dichte von ca. 10¹² Bakterien pro g Stuhl im Dickdarm gegenüber. Einige Kompartimente/Organe des Menschen sind strikt frei von physiologischer Flora, hierzu zählen Blut, Liquor und einige weitere. Das Vorkommen von Mikroorganismen in diesen primär sterilen Bereichen stellt damit immer eine Infektion dar, die Mikroorganismen selbst werden als Parasiten (bzw. Krankheitserreger) bezeichnet (siehe auch Kap. 5.1. Möglichkeiten der Interaktion ...).

Die Zuordnung ob ein Mikroorganismus ein Parasit oder Symbiont ist, ist nicht statisch. So können die ansonsten symbiontischen *E. coli* der Darmflora Harnwegsinfektionen hervorrufen und sind unter diesen Umständen eher als Parasiten zu bezeichnen.

Schwierigkeiten kann in der Praxis auch die Zuordnung eines Mikroorganismus zu einer Infektionskrankheit bereiten. Um bei einem Auftreten eines bis dahin un-

bekannten Mirkoorganismus den Zusammenhang mit einem Krankheitsbild zu beweisen müssen die sogenannten Koch-Henle`schen Postulate erfüllt werden:

KOCH-HENLE'sche Postulate (vereinfacht):

I.) Der Mikroorganismus muss regelmäßig im infizierten Körper vorkommen.

II.) Der Mikroorganismus muss in Reinkultur aus dem infizierten Körper isoliert werden können.
III.) Es muss möglich sein, mit dieser Reinkultur ein identisches/vergleichbares Krankheitsbild wieder zu erzeugen.

zurück zu den Interaktionen

2.2. Pilze

Pilze gehören zu den eucaryontischen Krankheitserreger. Von Interesse für den medizinisch tätigen Mikrobiologen sind die niederen Pilze.

- Einteilung der Pilze in Dermatophyten, Hefen (= Sprosspilze) und Schimmelpilze
- medizinische Bedeutung von Pilzen als
 - ▶ Produzenten von Toxinen,
 - ► Allergieauslöser,
 - ► Erreger systemischer oder lokaler Mykosen und
 - ► Produzenten natürlicher antibiotischer Substanzen (z.B. PENICILLIN aus *Penicillium notatum*).
- Beispiele für das Aussehen von Sprosspilze (Candida albicans)
- Beispiele für das Aussehen von Schimmelpilze (Aspergillus spec.)

Beispiele für Infektionen durch Pilze:

- Abszesse bei einem Neugeborenen durch C. albicans (Direktpräparat)
- A. fumigatus nach wiederholter Lebertransplantation (kulturelles Präparat)

2.3. Bacteriophagen

Bacteriophagen sind Viren —unbelebte infektiöse Partikel— die zur Vermehrung auf eine Bakterienzelle angewiesen sind. Die Bacteriophagen lassen ihr Erbgut in das der Wirtszelle integrieren und lassen sich so vermehren. Unter bestimmten Umständen kann so dem Wirtsbakterium zusätzliche Eigenschaften verliehen werden. Beispiele hierfür sind die Erreger der Diphtherie (*Corynebacterium diphtheriae*), die nach Lysogenisierung mit einem Bacteriophagen das Diphtherietoxin produzieren.

Bedeutung bei der Transduktion

2.4. Viren im humanmedizinischen Bereich

zur Charakterisierung von Viren

Viren, die nicht auf Bakterien als Wirtszellen angewiesen sind sondern auf eucaryontische Wirtszellen sind für die medizinische Mikrobiologie von hohem Interesse. Virus-bedingte Krankheiten wie das durch HIV ausgelöste Immunschwächesyndrom AIDS haben in den zurückliegenden Jahrzehnten zu einem Umdenken in der Gesellschaft im Hinblick auf das Sexualverhalten geführt und damit ebenfalls (wie für die → Pest im Mittelalter besprochen) zu z.T. tiefgrei-

fenden —wenn auch zeitlich begrenzten— gesellschaftlichen Veränderungen geführt.

Diese gesellschaftlichen Veränderungen durch Infektionserreger wir bei der folgenden Gruppe infektiöser Partikel besonders deutlich:

2.5. Prionen

(infektiöse Partikel, die soweit man heute annimmt keine Nukleinsäure enthalten und sich durch eine außergewöhnliche Temperatur Resistenz hervorheben)

- Prionen-asszierte Erkrankungen sind seit längerem bekannt, wurden früher allerdings als Slow Virus Infektionen bezeichnet. Hierzu zählen das auf Papua Neuguinea lange Zeit endemische Kuru (neurodegenerative Erkrankung auf Grund kanibalistischer Beerdigungsriten), Creutzfeld-Jacob-Erkrankung (CJD) mit einer normalen Erkrankungshäufigkeit von etwa 0,1 auf 100.000 Menschen, Scrapie, bekannt als Traberkrankheit bei den Schafen sowie die vor einigen Jahren beschriebene bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE). In Nordamerika werden zur Zeit vermehrt BSE-ähnliche Erkrankungen bei Weißwedelhirschen sowie einige Fälle einer Creutzfeld-Jacob ähnlichen Erkrankung bei Jägern beschrieben. (vergl. hierzu z.B. http://www.spiegel.de/spiegel/0,1518,209178,00.html)
- Bedeutung humaner Prionen-Erkrankungen (kurze Bemerkungen über Kuru, CJD und nvCJD)
- möglicher Zusammenhang BSE und nvCJD
- Überblick über das Vorkommen von Prionen im Körper CJD erkrankter Personen (populärwissenschaftliche Quellen!) und Diskussion über mögliche Übertragungswege
- Gibt es tatsächlich einen Zusammenhang zwischen BSE und nvCJD? Kurve über die Entwicklung der Erkrankungshäufigkeiten von BSE und nvCJD in England seit Beginn der dortigen BSE-Krise. Bis heute wurden etwa 115 Fälle der nvCJD Erkrankung beobachtet.
- Diskussion über die gesellschaftlichen Ursachen für die BSE-Problematik: Unverhältnismäßig geringe Preissteigerungen bei Fleischprodukten in den letzten Jahrzehnten, die weit unter der normalen Inflationsrate lagen, Zwang zur Kostenersparnis führt zur "Rationalisierung" bei den Produzenten von Fleischerzeugnissen. Jüngstes Beispiel war die Verfütterung von Klärschlämmen an Schweine!

zurück zum Anfang

2.6. Who is who in Microbiology

oder: die "Forbes Liste" der Krankheitserreger

Tabelle 1: Auswahl an Erregern, die für die Medizinische Mikrobiologie von Bedeutung sind:

Erreger	Erkrankung	Impfung
Bacillus anthracis	Milzbrand	ja (nur begrenzt einsatzfähig)
Clostridium tetani	Tetanus	ja
Corynebacterium diphtherieae	Diphtherie	ja
Haemophilus influenzae	Meningitis	ja (in Industrienationen Rückgang um 95%)
Mycobacterium tuberculosis	Tuberkulose	ja (partieller Schutz))
Neisseria meningitidis	Meningitis	ja (nur gegen einige Serogruppen)
Salmonella typhi	Typhus	ja (Schutzwirkung begrenzt)
Staphylococcus aureus	nosokomiale Infektionen	nein
Vibrio cholerae	Cholera	ja (nur begrenzt einsatzfähig)
Yersinia pestis	Pest	nein
Filoviren	z.B. Ebola	nein
Hepadnaviren	Hepatitis B	ja
Poliovirus	Polio (Kinderlähmung)	ja (weltweite Ausrottung bis
		2010?)
Retroviren	HIV	nein
Variola-Virus	Pocken	ja (ausgerottet, aber)

3. Vorlesung: Einführung in die Ultrastruktur und den Stoffwechsel der Bakterien

3.1. Vergleich der strukturellen Organisation der Organismengruppen

3.1.1. Unterschiede zwischen Pro- und Eucaryonten.

Benennen der wichtigsten strukturellen Merkmale an Hand derer man Angehörige des Reiches Bacteria von den Eucaryonten unterscheidet

- Größe
- Organisation des Erbgutes
- zelluläre Organisation
- Vermehrung/Fortpflanzung/Genetik

zurück zur Genetik

Die strukturellen Unterschiede zwischen Eucaryonten und Procaryonten schlagen sich in der Möglichkeit nieder, parasitische Procaryonten mit selektiv toxischen Antibiotika zu bekämpfen, während sie den Makroorganismus, ihren Wirt, besiedeln. Die selektive Toxizität der Antibiotika wird dadurch gewährleistet, dass in solchen Fällen, in denen es Homologien zwischen (molekularen) Strukturen der Bakterien und den Zellen des Wirtes gibt, die entsprechenden homologen Entwicklungen einen genügend großen Unterschied aufweisen (verg. weiter unten z.B. die Ribosomen: Ribosomen gibt es zwar bei Pro- und Eucaryonten, ihre Funktion ist im Prinzip identisch, in der Feinstruktur unterscheiden sie sich jedoch zwischen beiden Zelltypen sehr deutlich).

Auf solche Unterschiede, welche die selektive Toxizität der Antibiotika gewährleisten, wird im Zuge der Vorlesung immer wieder hingewiesen. (vergl. auch die Hinweise zur Resistenz gegen Antibiotika in der Vorlesung 4: Genetik)

3.1.2. Unterschiede zwischen Procaryonten und Viren

- Typ des Erbguts (Viren weisen i.d.R. nur einen Typ Nukleinsäure (RNA oder DNA) auf, nur in Ausnahmen beide Typen)
- kein eigener Stoffwechsel
- keine zelluläre Organisation
- nicht selber vermehrungsfähig
- → Viren sind keine Lebewesen sondern infektiöse Partikel.

zurück zu den Viren

3.2. Struktur und Funktion der bakteriellen Zellwand

Ein Großteil der Bakterien ist gegenüber des umgebenden Milieus durch eine Zellwand abgeschottet. Funktionen dieser Zellwand sind die Formgebung (Stäbchen-Form, Kokkenform etc.) und der Schutz gegenüber schädigenden Substanzen. Die bakterielle Zellwand ist in ihrer molekularen Struktur (Grundbaustein: Murein, Peptidoglycan) in der belebten Welt einzigartig. In dieser Zusammensetzung gibt es die Zellwand nur bei den Bakterien. Damit wird die bakterielle Zellwand zum bevorzugten Ziel für antibiotische Substanzen! Die Zellwand der Pflanzenzellen (Grundbaustein: Cellulose & Pectin) und Pilzzellen (Grundbaustein: Chitin) unterscheidet sich von der Bakterienzellwand grundsätzlich.

Im Gesamtsystem der Bakterien weist die Zellwand Variationen des selben Themas auf. So gibt es neben zellwandlosen Bakterien (z.B. *Mykoplasma* ssp.) zwei grundsätzliche Typen der Zellwand, welche man auch mit speziellen Färbemethoden die in der Routinediagnostik verwendet werden, unterscheiden kann. Es handelt sich hierbei um die Zellwand der Gram positiven und die der Gram negativen Bakterien. Die sogenannte Gram-Färbung erlaubt die Unterscheidung beider Zellwandtypen im Mikroskop und erlaubt damit im Routinelabor auch eine erste Einteilung isolierter Bakterien.

3.2.1. Aufbau der Gram positiven Zellwand

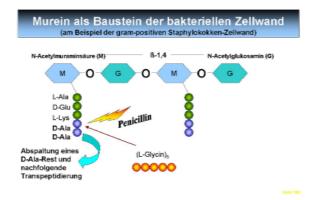
(Beispiele: Staphylococcus aureus, Streptokokken, Milzbranderreger)

Grundbaustein ist das Murein, ein Polymer aus N-Acetylmuraminsäure (NAc) und N-Acetylglucosamin (NAcGlc). An den NAc-Resten sind i.d.R. fünf Aminosäuren gebunden (daher die chemische Bezeichnung Peptidoglycan):

(L-Ala—D-Glu—L-Lys oder D-amino-Pimelinsäure—D-Ala—D-Ala)

Über diese Aminosäurereste erfolgt mit Hilfe von Pentapeptiden (5 Glycinreste) eine Quervernetzung der Mureinstränge unter Abspaltung des Endständigen D-Ala. Diese quervernetzte Struktur ist von außerordentlicher Festigkeit und verleiht der Bakterienzelle ihre äußere Form. In der Gram positiven Zellwand findet man einen "mächtigen" Polylayer aus Mureinsträngen als Hauptbestandteil der Zellwand.

Gram positive Bakterien erscheinen im Lichtmikroskop blauviolett. Es gibt jedoch einige Bakterien wie z.B. die Mitglieder des Genus *Mycobacterium*, die zwar eine im Aufbau Gram positive Zellwand aufweisen, sich jedoch auf Grund feiner struktureller Unterschiede nicht mit der Gramfärbung sondern nur mit speziellen Färbemethoden anfärben lassen.



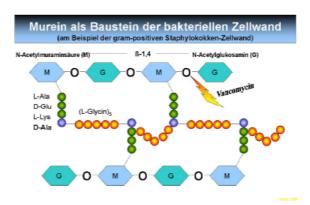


Abbildung 2: Grundbausteine und vereinfachte Schritte der Synthese der bakteriellen Zellwand bei Gram positiven Erregern. Der rechte Teil der Abbildung zeigt die Quervernetzung des Peptidoglycans zur fertigen Zellwand. Angriffspunkte für Antibiotika sind markiert.

zurück zu den Procarya

3.2.2. Aufbau der Gram negativen Zellwand

(Beispiele: Neisseria meningitidis, E. coli, Salmonellen u.a.)

Grundbaustein ist auch hier das Murein, allerdings erfolgt die Quervernetzung i.d.R. ohne Pentapetide direkt über die seitenständigen Aminosäuren des NAc. Die Zellwand besteht nur aus einem Mono- oder Bilayer. Darüber befindet sich als Abschluss nach außen eine äußere Membran (Charakteristikum der Gram negativen Zellwand). Nach Gramfärbung erscheinen Gram negative Bakterien im Lichtmikroskop rötlich. Auch in diesem Fall gibt es jedoch Abweichungen im Feinbau der Gram negativen Zellwand. So lassen sich z.B. die strukturell Gram negativen Spirochäten (u.a. die Erreger der Syphilis, *Treponema pallidum*) i.d.R. nicht nach Gram anfärben.

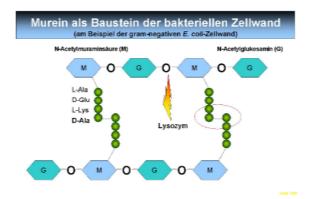


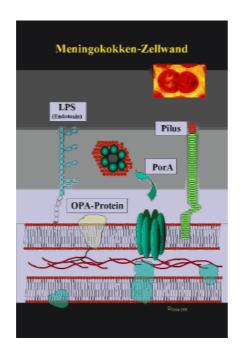
Abbildung 3: Aufbau der bakteriellen Zellwand bei Gram negativen Erregern. Beachte die im Vergleich zu Abb. 1 unterschiedliche Art der Quervernetzung des Peptidoglycans. Angriffspunkte für Antibiotika sind markiert.

zurück zu den Procarya

Die Synthese des Mureins kann in verschiedenen Stadien durch Antibiotika gestört werden (vergl. oben stehende Abbildungen zum Zellwandaubau). Die bereits bestehenden Zellwandstrukturen werden von Antibiotika in der Regel nicht mehr zerstört. Die Gruppe der Penicilline und Cephalosporine gehört z.B. zu den Substanzklassen, die in die Zellwandsynthese der Bakterien eingreifen.

zurück zur Routinediagnostik zurück zum Anfang

Gram positive und –negative Erreger unterscheiden sich nicht nur in der Art der Quervernetzung des Mureins sondern auch in einigen grundsätzlichen Punkten im groben Aufbau der Zellwand (Mächtigkeit der Mureinschicht; äußere Membran bei Gram negativen Bakterien); siehe Abb. 3. In die Zellwand eingelagert oder aufgelagert sind unterschiedliche Proteine, Polysacharide etc., welche zum Teil wichtige Rollen in der Pathogenese von Erkrankungen spielen.



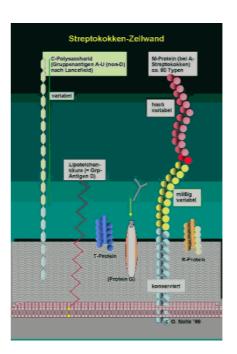


Abbildung 4: Beispiele für den Aufbau der Gram negativen Zellwand (links am Beispiel der Meningokokken) bzw. der Gram positiven Zellwand (rechts am Beispiel der Streptokokken). Die in der Membran liegenden Proteine bzw. die der Membran oder der Zellwand aufgelagerten Polysaccharide und Lipopolysaccharide (Gram negative) bzw. Lipoteichonsäure (Gram positive) stellen Pathogenitätsfaktoren der Bakterien dar.

3.3. Bacterial (microbial) lifestyle ...

... oder das Leben kann so schön sein!

3.3.1. Abiotische Wachstumsfaktoren

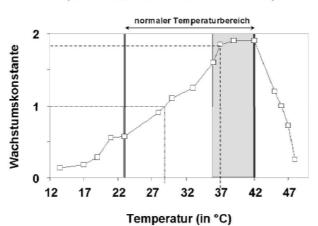
Bei den Umgebungsfaktoren, die das bakterielle Leben und den bakteriellen Stoffwechsel beeinflussen werden die Faktoren Temperatur, Wasserstoffionenkonzentration (pH-Wert) des Milieus, osmotische Verhältnisse sowie Sauerstoff und Kohlendioxyd Partialdruck in der gasförmigen Umgebung unterschieden. Einige dieser Faktoren werden nachstehend beleuchtet.

3.3.1.1. Temperatur:

Man unterscheidet in der Allgemeinen Mikrobiologie folgende Temperaturanpassungen bei Bakterien:

- → **psychrophil**, kältetolerante Arten, die ein Temperaturoptimum bei 15 °C aufweisen.
- → mesophil, Bakterien mit einem Temperaturoptimum bei 37 °C und
- → thermophil, solche Bakterien, die an Extremstandorte angepasst sind. Das Temperaturoptimum liegt bei >55 °C und kann im Extremfall 110 °C erreichen.

 <u>zurück zu den Archaebakterien</u>



Wachstumskonstante/Effekt von Temperatur auf Wachstum (für *E. coli*; nach INGRAM & MARR 1996)

Abbildung 5: Temperaturpräferenz von *E. coli*.

Die Temperaturpräferenz mesophiler Bakterien stellt eine hervorragende Anpassung an die Körpertemperatur des Menschen dar. Medizinisch relevante Bakterienarten sind immer vom mesophilen Typus. **Aber**: man kann mesophile Bakterien nichtsdestoweniger bei tiefen und tiefsten Temperaturen (z.B. im flüssigem Stickstoff) einfrieren, ohne das sie vollständig abgetötet werden. In der Regel sind auch lange Zeit tief- oder tiefstgefrorene Bakterien wieder anzüchtbar (dies trifft z.B. auf Erreger wie die Salmonellen zu, die an tiefgefrorenem Hühnerfleisch vorkommen und nach dem Auftauen im Abtauwasser vermehrungsfähig sind)! Problematisch sind auch solche Bakterien, die bei Kühlschranktemperaturen noch deutliche Vermehrung zeigen, wie z.B. *Listeria monocytogenes* (Listerien-Embryopathie nach Infektion während der Schwangerschaft möglich, Meningitis bei immunsupprimierten Patienten).

3.3.1.2. Wasserstoffionenkonzentration (pH-Wert) des Milieus

Beispiele für Bakterien in neutraler und saurer Umgebung. Der Großteil der medizinisch relevanten Bakterien bevorzugt die pH-neutrale Umgebung. Einige Bakterien sind jedoch auch auf saures Milieu adaptiert bzw. stellen dieses Milieu durch ihre Stoffwechselprodukte auf eine leicht sauren pH ein. Beispiele sind die Lactobacillen in der Vaginalflora (pH ca. 5) und *Helicobacter pylori* in der Magenschleimhaut (der allerdings durch Stoffwechselprodukte ein Neutralisation seines Mikromilieus erreicht).

3.3.2. Herkunft des Zellkohlenstoffs und Energiestoffwechsel

Bakterien benötigen für ihren Gesamtstoffwechsel Kohlenstoff. Dieser Kohlenstoff (in vielen Fällen Zucker) stellt den Anfangspunkt des bakteriellen Energiestoffwechsels dar. Die Herkunft des Kohlenstoffs kann sehr unterschiedlich sein, man unterscheidet

autotrophe und heterotrophe Ernährungstypen, je nach Herkunft des Zellkohlenstoffs:

- ➤ autotrophe (dabei handelt es sich oft um phototrophe, d.h. Photosynthese treibende Bakterien) Sie sind in der Lage, Zucker unter Ausnutzung der im Sonnenlicht enthaltenen Energie direkt aus CO₂ und H₂O zu assimilieren und die Lichtenergie so chemisch zu speichern.
- ▶ heterotrophe Bakterien benötigen eine externe Kohlenstoffquelle und akquirieren den Zucker daher aus der Umgebung → die Zuckerverwertung (d.h. die Fähigkeit zur Verstoffwechselung ganz bestimmter Zucker → siehe lac-Operon) ist ein wesentliches Merkmal in der Differenzierung von Bakterien im Routinelabor.

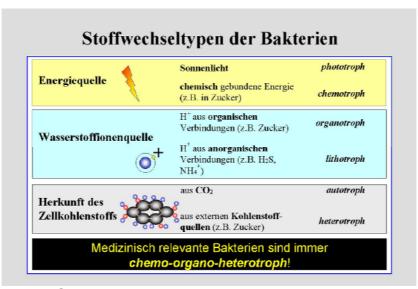


Abbildung 6: Grundsätzliche Ernährungstypen von Bakterien.

zurück zum lac Operon

3.4. Stoffwechsel...

... oder Katabolismus + Anabolismus = Metabolismus

Der Gesamtstoffwechsel gliedert sich in die beiden Bereiche Katabolismus (Energiegewinnung durch Oxidation von Kohlenstoffen → aerober Stoffwechsel; oder durch Gärung bzw. Fermentation von Zucker → anaerober Stoffwechsel) und den Anabolismus, der Teil des Gesamtstoffwechsels, in dem aus einfachen Vorstufen biologische Makromoleküle unter Energieverbrauch synthetisiert werden. Aerobe Bakterien benötigen für die Oxidation des Zuckers Sauerstoff (und weisen eine höhere Energieausbeute auf), während für anaerobe Bakterien der Sauerstoff sogar giftig sein kann. Anaerobier spalten den Zucker nur enzymatisch und weisen dabei eine sehr geringe Energieausbeute auf. Bakterien, die den Menschen besiedeln können sowohl vom aeroben Stoffwechseltyp wie auch vom anaeroben Typ sein, einige Bakterien weisen in Bezug auf ihre Präferenz gegenüber atmosphärischen Gasen besondere Anpassungen auf. So bevorzugen Neisserien (u.a. Neisseria meningitidis; Meningokokken) einen höhern Kohlendioxydanteil.

Aerobe Bakterien verfügen über spezielle Enzyme, um im Stoffwechsel auftretende Sauerstoffmetaboliten abzufangen und unschädlich zu machen. Diese Enzyme sind die Katalase sowie die Oxidase. Anaerobiern fehlen diese Enzyme, so dass schädigende Sauerstoffmetaboliten nicht abgefangen werden können.

Bei der Wahl des Zuckers, den Bakterien in ihren Stoffwechsel einschleusen können, ergeben sich vielfältige Möglichkeiten und Anpassungen. Neben Bakterien, die überhaupt keine Zucker als Kohlenstoffquelle nutzen gibt es solche, die nur einige wenige Zucker verwerten können. Einige Bakterien können ihre enzymatische Ausstattung zur Oxydation bestimmter Zucker in Abhängigkeit vom Angebot an bestimmten Zuckern modulieren. Hierbei greifen elegante genetische Mechanismen. So kann *E. coli* z.B. mit Hilfe des sogenannten <u>lac-Operons</u> den Stoffwechsel auf Laktose umstellen, wenn im umgebenden Milieu dieser Zucker in einer bestimmten Konzentration verfügbar wird. Sinkt die Konzentration an verfügbarer Laktose, können die Bakterien durch erneute genetische Umschaltung wieder auf einen Stoffwechselweg für einen anderen Zucker umschalten.

Die Überprüfung im Rahmen der Arbeiten des Routinelabors, ob bestimmte Stoffwechselleistungen bei einem isolierten Erreger vorhanden sind oder nicht, stellen die Grundlage der Differenzierung isolierter Krankheitserreger dar. So unterscheiden sich die unterschiedlichen Erreger im Regelfall in dem komplexen Muster ihrer Stoffwechselleistungen, zu denen sie befähigt sind. Wesentliche Unterschiede ergeben sich z.B. in der Frage, welche Zucker verstoffwechselt werden können bzw. ob bestimmte Enzyme der Atmungskette nachweisbar sind oder nicht (Katalase/Oxidase). So ist z.B. der Erreger der eitrigen Gehirnhautentzündung, *Neisseria meningitidis*, in der Lage in Kultur Maltose umzusetzen. Der nahe verwandte Erreger des Trippers, *Neisseria gonorrhoeae* kann Glucose umsetzten, so dass diese beiden, ansonsten sehr ähnlichen Erreger gut voneinander unterschieden werden können.

Gemeinsam mit den anderen Merkmalen wie Form der Bakterienzelle und Anfärbbarkeit nach Gram oder mittels spezieller Färbungen reflektieren die Unterschiede im Stoffwechselverhalten auch die systematische Zugehörigkeit der Bakterien.

3.5. Zellteilung der Bakterien...

... und daraus resultierende Wachstumskurve

Die kurze Generationszeit der meisten medizinisch wichtigen Bakterien bringt den Vorteil der schnellen Anzüchtbarkeit im Labor. Die Generationszeiten der für die humanmedizinisch wichtigen Bakterien liegen in Kultur bei ca. 20 min (*Escherichia coli*; sichtbares Wachstum auf festen Nährböden über Nacht) bis hin zu ca. 20 hrs (*Mycobacterium tuberculosis*; sichtbares Wachstum auf festen Nährböden nach 4 bis 8 Wochen). Schnelles Wachstums ist die Grundlage für die Einteilung von Bakterien an Hand spezifischer kultureller Merkmale und nur so kann eine schnelle Erregerdiagnostik erfolgen.

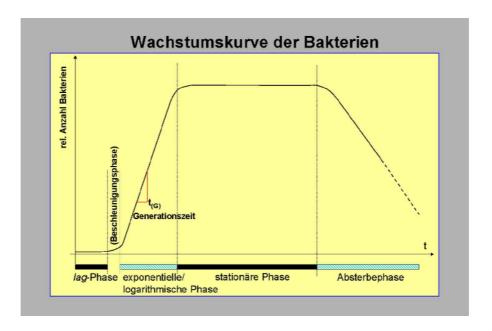


Abbildung 7: Wachstumskurve der Bakterien. Ausgehend von der Annahme einer frisch angesetzten Kultur zeigt die Kurve die Entwicklung der gesamten Population in dieser Kultur.

— Wachstumskurve für **bakterielle Populationen** (man unterscheidet die sogenannte **(i)** lag-Phase, während derer die Anpassung der Bakterien an das Milieu stattfindet, gefolgt von der **(ii)** exponentiellen Wachstumsphase —gekennzeichnet durch schnelle Vermehrung, in dieser Phase wird die Generationszeit der Bakterien bestimmt—, die **(iii)** stationäre Phase, in der keine makroskopische Zunahme der Population zu beobachten ist, absterbende und durch Teilung neu hinzu kommende Bakterien halten sich die Waage [makroskopischer Stillstand] und schlussendlich die **(iv)** Absterbephase in der die Population auf Grund Anhäufung hemmender oder toxischer Faktoren zu Grunde geht)

— Wachstumskurve für **Populationen im Allgemeinen** (global und bezogen auf einzelne definierte Lebensräume)

— jeder Lebensraum kann eine bestimmte Populationsgröße am Leben erhalten. Wird die Populationsgröße kritisch, so greifen Regulationsmechanismen. Dies führt in einer bakteriellen Kultur z.B. über die Anhäufung toxischer Produkte zum Eintritt in die Absterbephase. In der menschlichen Population bestimmter Regionen können Naturkatastrophen zum Regulationsmechanismus für überbevölkerte Landstriche werden. In anderen Bereichen kennzeichnen Unterernährung auf Grund mangelnder Ressourcen eine den Lebensraum unangepasste Populationsgröße.

4. Vorlesung: Genetik: Besonderheiten der Bakteriengenetik

4.1. Struktur der DNA

Der Träger der genetischen Information, die DNA (für engl. Deoxyribonucleic acid) ist in ihrer Grundstruktur bei allen Organismen sowie den Viren weitgehend identisch. Vier Basen repräsentieren den genetischen Code wobei jeweils drei Basen die Information für ein Triplett darstellen; ein Triplett codiert für eine Aminosäure. Die Basen liegen in Form von Nukleotiden vor, welche in spezifischer Weise verknüpft eine DNA-Doppelhelix ergeben. Innerhalb dieser Doppelhelix kommt es über Wasserstoffbrückenbindungen zu komplementären Basenpaarungen. Biologischer Sinn der Doppelhelix ist die Möglichkeit der semikonservativen Reduplikation, die es ermöglicht, das bei der Zellteilung beide Tochterzellen eine (zumindest theoretisch) identische Ausstattung an Erbgut erhalten. Mutationen, die in gewissen Abständen die DNA-Sequenz verändern, führen zu genetischer Variation und werden damit zum Motor für Anpassung, Adaptation und Evolution. Mutationen können ohne Folgen bleiben (z.B. weil eine Mutation die dritte Position in einem Triplett betrifft und damit mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zu einer Aminosäuresubstitution führt. Mutationen können zum Nachteil des Individuum sein (z.B. letale Mutationen oder solche, welche die Fitness des Individuums reduzieren, oder sie können —entweder sofort oder bei einem Wechsel der Umweltbedingungen— dem Individuum einen Vorteil bringen (> siehe Antibiotikaresistenzen).

zurück zu den Ribosomen

Die wesentlichen Unterschiede bezüglich des Erbgutes liegen bei Pro- bzw. Eucaryonten in der Organisation des Erbgutes. Neben nachstehenden Informationen zum grundsätzlichen Aufbau der DNA sind die weiteren Unterschiede in → Tabelle 1 zusammengefasst:

- ➤ **Eucaryonten**: Die DNA wird durch Histone (Histonproteine) stabilisiert. Diese Histone liegen in regelmäßigem Abstand vor. Der solchermaßen stabilisierte "DNA-Faden" wird mehrfach spiralisiert so dass eine Kondensierung zu mikroskopisch sichtbaren Chromosomen erfolgt.
- ➤ **Procaryonten:** Keine Chromosomen sondern Chromosomenäquivalent, d.h. der "DNA-Faden" liegt als superspiralisierte Struktur vor. Es gibt weder Histone noch eine Bildung von Chromatin.

4.2. Unterschiede zwischen der Eucaryonten- und Procaryontengenetik

Tabelle 2: Wesentliche Unterschiede zwischen den Pro- und Eucaryonten im Hinblick auf die Genetik:

verglichene Struktur	Procaryonten	Eucaryonten
Chromosomen	Chromosomen-Äquivalent, ring- förmige DNA	echte Chromosomen
	immer haploid	(haploide), diploid (tetraploid oder polyploid)
	Vorkommen von Plasmiden	keine Plasmide
Genomgröße (in bp)	2-4 x 10 ⁶	10 ⁹ und mehr
DNA Organisation	kein höherer Ordnungszustand	DNA auf Histonproteine aufge- spult und superspiralisiert
genetische Regulation	Gen als funktionelle Einheit	Gene oft aus Introns und Exons aufgebaut
		räumliche Trennung von Transkription und Translation
	polycistronische mRNA	monocistronische mRNA
	kein splicing	splicing der RNA

Neben den unten angesprochenen Unterschieden auf Ebene der Regulation der DNA bzw. genetischer Vorgänge bestehen noch weitere Unterschiede betreffend der Ribosomen und den an genetischen Prozessen beteiligten Enzyme. Ribosomen und

die RNA-Polymerase stellen unabkömmliche. essentielle standteile jeder Zelle dar, da sie eine zentrale Rolle in der Protespielen. inbiosynthese Die Grundstruktur der beiden Komponenten ist jedoch unterschiedlich, wenn man Eu- und Procayronten vergleicht. Diese Strukturunterschiede erlauben es, die bakteriellen Strukturen gezielt durch Antibiotika zu hemmen ohne die entsprechenden eucaryontischen Strukturen in ihrer **Funktion** beeinträchtigen zu (verg. aber → Mutationen → Antibiotika-Resistenzen und → genetische Variabilität).

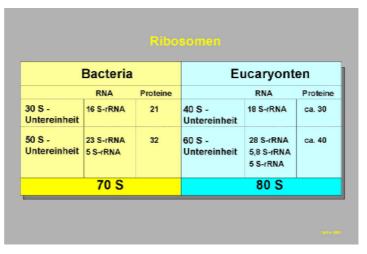


Abbildung 8: Unterschiede in der Struktur der Ribosomen von Bakterien und Eucaryonten

Eine gute Abhandlung über die strukturellen Besonderheiten der bakteriellen RNA-Polymerase und die Wirkung des Rifampicin gibt: CAMPBELL et al (2001): Structural Mechanism for Rifampicin Inhibition of Bacterial RNA Polymerase. Cell 104:901-912.

4.3. Genetische Regulation

4.3.1. Struktur der Gene und Transkription:

4.3.1.1. Eucaryonten:

- ➤ Introns und Exons als alternierende subgenische Abschnitte. Die Exons beinhalten die genetische Information für das Protein, die Introns sind nicht codierend und werden nachfolgend durch das → splicing aus der mRNA entfernt.
- > splicing der mRNA: Entfernen der Introns und Anhängen eines sogenannten poly-A tails → reife mRNA
- monocistronische mRNA`s, d.h., eine mRNA codiert für ein einziges Protein
- > Trennung von Transkription, splicing (im Zellkern) und Translation (im Cytoplasma)

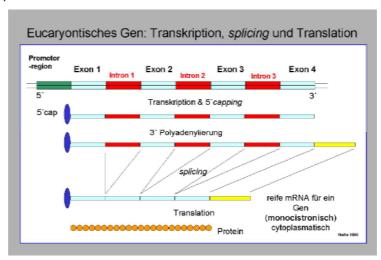


Abbildung 9: Organisation, Transkription und Reifung von eucaryontischen Genen bzw. mRNA's. Nicht dargestellt sind mögliche posttranslationale Ereignisse auf Proteinniveau.

4.3.1.2. Procaryonten

- keine Unteilung der Gene in Introns und Exons (Kolinearität der Gene und Proteine).
- keine weitere Reifung der mRNA, diese wird sofort der Translation (Proteinsynthese) zugeführt.
- procaryontische mRNA's k\u00f6nnen polycistronisch sein, d.h. es werden mehrere, oft zu einer strukturellen Einheit geh\u00f6rende Gene (→ Operons) in einer mRNA zusammengefasst.
- keine Trennung von Transkription und Translation: schon während der Transkription beginnen Ribosomen an der noch "unfertigen" RNA mit der Translation.

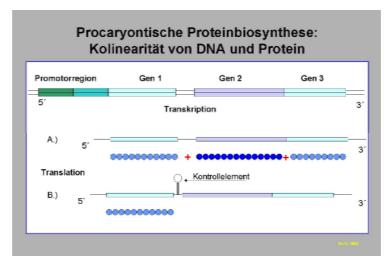


Abbildung 10: Organisation und Transkription von procaryontischen Genen bzw. mRNA's. Nicht dargestellt sind mögliche posttranslationale Ereignisse auf Proteinniveau.

4.3.2. Operons

(intelligent gesteuerte genetische Einheiten)

Mit Hilfe von Operons sind Bakterien in der Lage, schnell, flexibel und energetisch günstig ihren Stoffwechsel an neue Milieubedingungen zu adaptieren. Operons sind oft Substrat-kontrolliert, die Genprodukte kommen erst zur Expression, wenn das Substrat welches abgebaut werden soll, eine bestimmte Konzentration in der Zelle erreicht. Beispiel:

lac-Operon

Das lac-Operon oder Laktose-Operon ist das Beispiel einer Kassette von Genen, deren Genprodukte eine funktionelle Einheit bilden (Zusammenwirken unterschiedlichster Proteine beim Stoffwechsel der Laktose: spezifisches Transportprotein = Permease, Transacetylase und ß-Galactosidase) und einer intelligenten Regulation durch das zu verstoffwechselnde Substrat unterliegen. Der *lac-*Repressor, der das Operon in Abwesenheit von Laktose negativ reguliert, wird bei Ansteigen des intrazellulären Laktosespiegels durch Bindung der Laktose in seiner Konformation sterisch verändert und gibt das Operon so lange frei, bis die Laktose im Milieu wieder limitierend wird.

zurück zum Stoffwechsel

Weitere Beispiele für Operons bei Bakterien: ara-Operon (Arabinose-Stoffwechsel) his-Operon (Histidin-Biosynthese) trp-Operon (Tryptophan-Biosynthese)

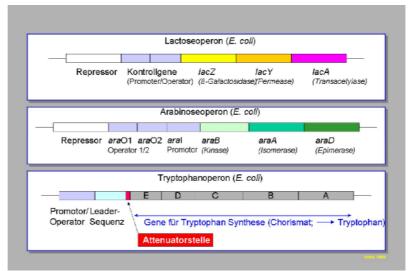


Abbildung 11: Struktur bekannter Operons.

Allen genannten Operons ist gemeinsam, dass sie einer Regulation durch das Substrat unterliegen. Der genetische Mechanismus variiert dabei, das Grundprinzip ist aber vergleichbar.

Im Routinelabor nutzt man die unterschiedlichen Fähigkeiten der Bakterien bestimmte Kohlenhydrate oder andere Substanzen zu verstoffwechseln (→ <u>Stoffwechsel</u>), um aus Untersuchungsmaterial angezüchtete Bakterien zu differenzieren (zu identifizieren). Bakterienarten haben i.d.R. eine für ihre jeweilige Art spezifisches Stoffwechselprofil, welches man mit Identifikationssystemen abprüfen kann. In Verbindung mit der äußeren Form der Bakterien und dem Färbeverhalten (→ <u>Zellwand</u>) kann so eine Bakterienart identifiziert werden.

4.4. Genetische Rekombination ...

... oder: "Bakterien haben Geschlechtsverkehr"!

Sexualität ist im Grunde nichts anderes als der Austausch und die Rekombination von Erbgut. Diese Vorgänge finden auch bei Bakterien statt und sorgen neben den Mutationen für eine stetige Veränderung und Durchmischung (Rekombination) des Erbgutes und damit für eine stetige Anpassung an sich ändernde Lebensräume. Dabei geschieht die Veränderung des genetischen Materials der Population (sogenannter gene pool) stetig und unabhängig von tatsächlich stattfinden Umweltbedingungen. Vielmehr wird die entstehende genetische Variabilität unter sich tatsächlich verändernden Umweltbedingungen bedeutsam (\rightarrow genetische Variabilität).

4.4.1. Konjugation

Austausch von Plasmiden (kurze, ringförmige DNA's mit zusätzlicher genetischer Ausstattung wie z.B. Resistenzgene). Plasmide können innerhalb einer Population einer bestimmten Bakterienart weitergegeben werden oder sogar zwischen verschiedenen gram-negativen Bakterien. Modellcharakter hat der sogenannte F-Pilus (auch Sex-Pilus) bei *E. coli*. Über diesen F-Pilus übertragen F+-Bakterien das Plasmid auf F- Empfängerbakterien.

4.4.2. Transduktion

Veränderung der Bakterien durch Bacteriophagen, diese transferieren entweder bakterielle DNA zwischen den Bakterien (klassische Transduktion) oder verändern Bakterien durch Einbau zusätzlicher Phagen-kodierter Gene (Lysogenisierung z.B. von *Corynebacterium diphtherie* (wird dann zum Toxinbildner) oder *Streptococcus pyogenes* (wird ebenfalls zum Toxinbildner)).

zurück zu den Bacteriophagen

4.4.3. Transformation

ungerichtete Aufnahme freier DNA aus dem Milieu (DNA lysierter Mikroorganismen kann von einigen Bakterien wie Neisseria-Arten [u.a. Erreger der Gehirnhautentzündung und der Gonorrhoeae] aufgenommen werden). Hierbei treten unter Umständen Rekombinationsereignisse ein, welche die genetische Variabilität der Bakterien erhöhen.

zurück zur Zellwand

Die beschriebenen Vorgänge dienen damit dem Austausch und der damit verbundenen Rekombination von Erbgut. Rekombination führt zur Erhöhung genetischer Variabilität.

Frage zur eigenen Auseinandersetzung mit dem Stoff:

Überlegen Sie sich die praktische Relevanz welche die Weitergabe von Resistenzfaktoren über Plasmide in der Umwelt hat.

4.5. Vorteile genetischer Variabilität — Anpassung an das Milieu

Genetische Einheitlichkeit stellt eine Sackgasse dar. Nur Populationen, die eine gewisse genetische Variabilität aufweisen können, sind in der Lage sich auf wechselnde Umweltbedingungen einzustellen (genetische Variabilität ist eine Eigenschaft von Populationen, nicht von Individuen). Die mit genetischer Variabilität verbundene Anpassungsfähigkeit kann eine Eigenschaft der Population sein —unter optimalen Umweltbedingungen— oder kann eine Individuelle Eigenschaft darstellen — bei schnellen und extremen Veränderungen in der Umwelt oder bei Besiedlung neuer Lebensräume. Die sich mit diesen Fragen befassende Disziplin der Naturwissenschaften ist die Populationsgenetik. Populationsgenetische Vorgänge haben weit mehr als nur theoretische Bedeutung. Jede Besiedlung und jede Infektion des Menschen wie auch jeder lenkende Eingriff durch Antibiotika stellt einen Eingriff in die Populationsgenetik und –dynamik der betreffenden Population dar.

zurück zur Konjugation zurück zur Struktur der DNA zurück zu den Ribosomen zurück zum zeitlichen Überblick Die Folgen dieser Betrachtung werden am Beispiel der Antibiotikaresistenzen deutlich. In einer den Menschen besiedelnden Population von Bakterien, in der zufällig eines der Bakterien durch eine Punktmutation die Eigenschaft erwirbt, resistent gegen Rifampicin (first line Antibiotikum gegen den Erreger der Tuberkulose, M. tuberculosis) zu sein, sind zunächst einmal alle Bakterien mehr oder weniger vergleichbar gut an den aktuellen Lebensraum angepasst. Verändert sich das Milieu im Sinne eines ansteigenden Konzentration auf Grund einer Behandlung mit Rifampicin haben die durch Teilung entstandenen Tochterbakterien des resistent gewordenen Bakteriums einen erheblichen Standortvorteil und sind in der Lage, den Fortbestand der Population zu sichern. Während also der Großteil der Population auf Grund Unangepasstheit an die veränderten Umweltbedingungen ausgemerzt wird, sichert eine Minderheit, die einen bestimmten Ausschnitt aus dem gene pool darstellt, das Überleben der Art. Man spricht von Selektion der am besten angepassten Variante. Vergleichbare Vorgänge lassen sich in vielen Fällen beobachten, wenn Antibiotika z.B. nicht in ausreichender Konzentration oder über einen ausreichend langen Zeitraum gegeben werden.

> zurück zu den Ribosomen zurück zur Struktur der DNA

Frage zur eigenen Auseinandersetzung mit dem Stoff:

Überlegen Sie sich weitere Modelle, in denen die genetische Variabilität einen Vorteil bringen kann!

zurück zum Anfang

5. Vorlesung: Interaktionen und die Pathogenese von Infektionskrankheiten!

5.1. Möglichkeiten der Interaktion zwischen Pro- und Eucaryonten

Bezüglich des Zusammenlebens von Mikro- und Makroorganismen gibt es ein vielfältiges Spektrum von Beziehungen. Im einfachsten Fall beobachtet man eine Koexistenz ohne das einer der beiden "Parteien" einen Vor- oder Nachteil hat. Hier wären bei oberflächlicher Betrachtung die Mikroorganismen der → physiologischen Flora zu nennen, die jedoch bei differenzierter Betrachtung dem Makroorganismus einen Vorteil einbringen. Durch ihre Präsenz stellt die physiologische Flora eine Barriere gegenüber eindringenden Mikroorganismen dar. Erleidet einer der beiden Partner durch den anderen einen Schaden, so ist der schädigende Partner der Parasit.

Wenn beide Partner einer Beziehung Vorteile genießen, spricht man von einer Symbiose. Die wohl engste Symbiose sind im Lauf der Evolution Cyanobakterien bzw. Eubakterien mit Eucaryonten-Vorläufer eingegangen. Durch stabile Integration der Cyanobakterien entwickelten sich die Vorläufer der heutigen Pflanzenzellen, wobei die Cyanobakterien die Position der heutigen Chloroplasten einnehmen und damit der Pflanze überhaupt erst die Möglichkeit zur Kohlenstoffassimilation (Photosynthese) geben (**Grundlage für die Entwicklung höheren Lebens auf der Erde**). Die Eubakterien entwickelten sich zu Mitochondrien, die im Laufe der Evolution den gesamten Energiestoffwechsel der Eucaryontenzelle übernahmen. Die zu Grunde liegende Theorie ist die sogenannte **Endosymbiontentheorie**.

zurück zur Erdgeschichte

Frage zur eigenen Auseinandersetzung mit dem Stoff:

Benennen sie weitere Formen der Symbiose, die Ihnen aus dem Zusammenleben von Bakterien und Menschen bekannt sind:

In der Medizinischen Mikrobiologie unterscheidet man außerdem noch zwischen einer Besiedlung und einer Infektion. Die Besiedlung kann im Rahmen einer Symbiose oder einer kommensalischen Beziehung zustande kommen, wobei durchaus auch pathogene Bakterien den Menschen besiedeln können, ohne das daraus eine Krankheit erwächst. Man spricht von transienter Besiedlung wenn es sich um eine zeitlich begrenzte Besiedlung handelt oder von der residenten Flora, wenn die Besiedlung von Dauer ist.

Von Infektion spricht man immer dann, wenn Erreger in den Makroorganismus eindringen und eine Immunreaktion auslösen. Wenn es zu einer Infektion kommt, der Makroorganismus aber nicht erkrankt sondern nur mit der Bildung von Antikörpern reagiert (Immunreaktion) liegt die sogenannte stille Feiung vor (verg. Impfung).

Kommt es nach der Infektion zu einer Erkrankung unterscheidet man zwischen manifesten und latenten Infektionen bzw. zwischen akuten oder chronischen Infektionen. Latente Infektionen sind solche, bei denen der Patient nach einer Phase klinisch manifester Symptome wieder Symptom-frei ist, den Erreger aber noch in sich trägt (verg. z.B. <u>Tuberkulose</u>). Die Latenz ist nicht dasselbe wie die Inkubationszeit! Infektionen können chronisch sein, wenn die manifesten Symptome über längere Zeit präsent sind.

Frage zur eigenen Auseinandersetzung mit dem Stoff:

Welche anderen Infektionskrankheiten zeigen Latenzzeiten?:

5.2. Immunsystem, Infektionsprophylaxe bzw. antiepidemische Maßnahmen

Einführung in den Aufbau des Immunsystems des Menschen

Zur Infektionsabwehr verfügt der menschliche Organismus über drei Systeme: die unspezifische Infektabwehr, die spezifische Infektabwehr und das immunologische Gedächtnis. Die zweite und die dritte Verteidigungslinie richten sich immer nur gegen einen (spezifischen) Erreger. Im Gegensatz zur unspezifischen Infektabwehr werden die Leistungen der spezifischen Infektabwehr und das immunologische Gedächtnis durch den Kontakt mit den Erregern erst gebildet und moduliert, die speziellen Fähigkeiten sind also nicht angeboren sondern erworben. Angeboren sind nur die Grundlagen der spezifischen Infektabwehr!

5.2.1. unspezifische Infektabwehr:

- Haut und Schleimhäute als natürliche Barrieren
 - a.) mechanische Barriere
 - **b**.) chemische Barriere über ungesättigte Fettsäuren, die von den Talgdrüsen der Haut abgegeben werden; sog. **Säureschutzmantel**
- physiologische **Standortflora** (die Keime die zur Normalbesiedlung gehören) treten mit fremden Keimen in eine Nahrungs- und Standortkonkurrenz und scheiden Antibiotika aus.
- mechanische Spüleffekte durch allerlei Körperflüssigkeiten wie Tränen, Speichel, Urin usw. Tränen und Speichel beinhalten Lysozym (natürlich vorkommendes Antibiotikum, das bevorzugt auf Gram positive Keime wirkt und das Murein abbaut, dadurch bakterizider Effekt; siehe Zellwand).
- **pH-Wert** von Körperflüssigkeiten (Magensaft, Vaginalsekret usw.), die vielen Bakterien zu sauer sind (**Ausnahme** sind z.B. *Helicobacter pylorii* im Magen oder Lactobacillen in der Vagina).

Hinzu kommen im Blut zirkulierende Granulozyten, Neutrophile etc. sowie Monozyten und Makrophagen, die, zunächst unspezifisch, einmal eingedrungene Erreger phagozytieren und abtöten können. Daraus resultieren Entzündungen! Entzündungen führen zu lokalen Temperaturerhöhungen die ihrerseits eine abwehrende Wirkung auf Bakterien haben. Darüber hinaus führen Entzündungen zur Freisetzung chemotaktischer Signale an Zellen des spezifischen Immunsystem.

5.2.2. spezifische Infektabwehr

Das **B-Zell-System** trägt die humorale Immunantwort. Jede B-Zell-Linie weist auf ihrer Oberfläche **Antigen-Rezeptoren** auf, welche die Antigenerkennung vermitteln. Im Körper eines erwachsenen Menschen kreisen etwa 10⁸ verschiedene B-Zell-Linien mit **unterschiedlicher** Antigenerkennung (Spezifität).

Wenn B-Lymphocyten über den Antigen-Rezeptor ein Antigen (Epitop) erkennen, erfolgt unter Mithilfe des T-Zell-Systems (s.u.) die Aktivierung und nachfolgend die Bildung und Sekretion spezifischer Antikörper (Ak). B-Zell-Klone, die aktiviert wurden, differenzieren sich in Plasmazellen (starke Ak-Produktion) und Gedächtniszellen (reagieren bei erneutem Antigenkontakt schnell mit der Bildung von Ak`s; Sekundärantwort, s.u.). Kommt das Immunsystem das erste mal mit einem Antigen in Berührung, erfolgt die Primärantwort, während der nach einigen Tagen IgM-Moleküle gebildet werden (IgG spielen nur eine untergeordnete Rolle). Bei einem zweiten Kontakt reagieren die Gedächtniszellen und bilden sehr schnell hohe IgG-Titer im Serum (Sekundärantwort).

Das **T-Zell-System** ist der Träger der zellulären Immunantwort. T-Zellen werden nach dem folgenden Schema in Untergruppen unterteilt:

Tabelle 3: Grobeinteilung der T-Lymphocyten ohne Berücksichtigung von TH-Subpopulationen.

CD4+ oder T-Helfer-Zellen	CD8+ oder cytotoxische Zellen	
Helfer- oder Induktorfunktion	cytolytisch oder Suppressorfunktion	
[CD2+, CD3+, CD4+, CD8-]	[CD2+, CD3+, CD4-, CD8+]	
Funktion:	Funktion:	
B-Zelldifferenzierung	Killerzellen, lysieren Zellen nach Kontakt (Porenbildung ähnlich des Komplementsystems)	
Reifung von CD8+-cytolytischen Zellen		
Makrophagenaktivierung		

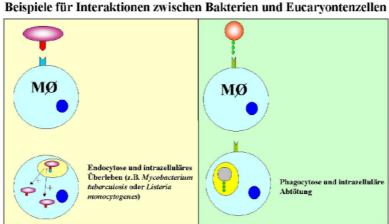
CD4+ und CD8+ Zellen liegen normalerweise im Verhältnis 2:1 vor. Bei der Immunschwächekrankheit AIDS verschiebt sich das Verhältnis durch den Ausfall der CD4+ Zellen (in denen sich das HI-Virus vermehrt) auf <<1:1. CD8+-Zellen übernehmen die Virusabwehr in körpereigenen Zellen!

T-Zellen sind ebenfalls in der Lage sich in Gedächtniszellen zu differenzieren, jedoch seltener und mit geringerer praktischer Relevanz als bei B-Zellen.

5.2.3. Vorgänge während der Immunantwort

Phagozytierende Zellen (Leukozyten wie **Monocyten** oder Granulocyten) erkennen eindringende Mikroorganismen auf Grund bestimmter Oberflächenantigene. Nach Erkennung erfolgt die Phagocytose eingedrungener Antigene. Die Phagosomen verschmelzen mit Lysosomen zu Phagolysosomen in denen die Verdauung des Antigens stattfindet. Teile des Antigens werden dem zellulären Ast des Immunsystems mittels des Haupthistokompatibilitätskomplex (antigenpräsentierende Oberflächenmoleküle, englisch MHC für Major Histocompatibility Complex) präsentiert. Hierbei erfolgt die Antigen-spezifische Aktivierung von T-Zellen. CD4+-T-Zellen aktivieren daraufhin B-Zellen, wenn diese **vorher** ebenfalls Kontakt mit dem Antigen hatten. Die

B-Zellen differenzieren zu Plasmazellen und reagieren dann mit der Bildung von Antikörpern. Einzelne Mikroorganismen haben die Fähigkeit entwickelt, der intrazellulären Abtötung zu entgehen. Das intrazelluläre Überleben solcher Bakterien kann zur Bildung von Granulomen wie z.B. bei der <u>Tuberkulose</u> führen.



MØ Monocyt/Macrophage

Abbildung 12: Erreger werden von phagocytierenden Zellen erkannt und internalisiert (rechts). Die intrazelluläre Abtötung ist der erste Schritt in der Infektionsabwehr, während das intrazelluläre Überleben (links) zur Krankheit führen kann (z.B. → Tuberkulose; → Pathogenitätsfaktoren).

Mit Hilfe von Impfungen versucht man, die Primär- und Folgeantworten des Immunsystems auf einen gegebenen Erreger vorwegzunehmen. Ziel ist dabei die Vermeidung von Krankheiten und das Durchbrechen von Infektionsketten. Impfungen haben zumindest in den Industrienationen zu einem gewaltigen Rückgang der wichtigsten Infektionskrankheiten geführt und die Lebensqualität entscheidend verbessert (Überblick über die Entwicklung in den USA gibt: Dennehy PH (2001): Active Immunization in the United States: Developments over the past decade. Clin. Microbiol. Reviews 14(4):872-908). Durch die damit einhergehende höhere Produktivität der Bevölkerung haben sich Impfstoffe zu den Präparaten mit dem bei weitem besten Kosten-Nutzen Verhältnis entwickelt. (Informationen zu Impfungen und zum gültigen Impfkalender in Deutschland finden sich bei der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut: http://www.rki.de/GESUND/IMPFEN/IMPFEN.HTM).

5.3. Die Rolle von Pathogenitätsfaktoren bei der Krankheitsentstehung

Gelangen Mikroorganismen in den Makroorganismus (Infektion) so entscheiden die Pathogenitätsfaktoren der Bakterien über den Erfolg oder Misserfolg der Infektion (aus Sicht des Bakteriums: Besiedlung eines neuen Lebensraum, Vermehrung und Erhaltung der eigenen Art, im optimalen Fall weitere Verbreitung). Mikroorganismen weisen eine Reihe von Merkmalen auf, die es ihnen ermöglichen, diese Ziele zu erreichen. Diese Merkmale werden wegen ihres Potential zur Auslösung von Immunreaktionen bzw. wegen ihres Potentials, dem Erreger das Überleben im Wirt zu ermöglichen Pathogenitätsfaktoren oder Virulenzfaktoren genannt (→ Tabelle 2). Dies können sein:

- Toxine (Exotoxine, Enterotoxine) werden von Bakterien ins Milieu abgegeben.
- > die Fähigkeit zum intrazellulären Überleben
- ➤ Bestandteile der Zellwand/äußeren Membran, welche der Adhärenz und Invasion der Erreger an bzw. in Wirtszellen dienen.
- sowie Merkmale oder die F\u00e4higkeit, sich beispielsweise durch Bildung einer Schleimkapsel oder durch Bildung einer Kapsel aus wirtseigenem Material der Immunantwort des Wirtes zu entziehen.

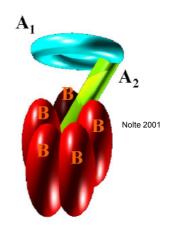
In der Regel wirken mehrere Pathogenitätsfaktoren bzw. Eigenschaften zusammen, um die oben genannten Ziele der Mikroorganismen durchzusetzen.

5.4. Toxine als Pathogenitätsfaktoren

Übersicht über bakterielle → Toxine und deren Wirkung auf Zellen des Makroorganismus. Bakterielle Toxine weisen nicht selten zwei Untereinheiten auf, eine Rezeptorbindende Domäne (ermöglicht die Anbindung an Oberflächenrezeptoren der Wirtszelle) und eine toxische Domäne, welche in der Wirtszelle die eigentlichen Effekte auslöst.

Beispiel: Choleratoxin (**Abbildung 13**): Toxin aus zwei Untereinheiten (A_1 - A_2 und $B_{(5)}$). Die B-Untereinheiten stellen die Rezeptorbindende Domäne dar, die A_1 - A_2 Untereinheit entfaltet die toxische Wirkung welche darin besteht, den intrazellulären cAMP-Spiegel zu stören und dadurch zu einer massiven Hypersekretion von Salzen und Wasser ins Dünndarmlumen zu führen (siehe Abb. auf der Titelseite).

Der dadurch entstehende Wasserausstrom kann verheerende Folgen annehmen, einzelne Patienten verlieren —unbehandelt— bis zu 20 I Wasser am Tag auf Grund dieser Durchfälle.



5.5. Pathogenese der Salmonellose

Beispiel für das komplexe Zusammenspiel von Wirts- und Gastfaktoren für die Pathogenese von Erkrankungen ohne Beteiligung von toxischen Produkten der Bakterien. Die Infektion mit enteritsichen Salmonellen erfolgt in aller Regel über die orale Aufnahme der Bakterien, die, wenn sie die saure Magenpassage überstehen, über folgende Ereigniskette zur Entstehung des Durchfalls führen.

- > Adhärenz der Bakterien an Epithelzellen der Darmschleimhaut.
- > Durchwandern der Epithelzellen bis zur Lamina propria
- > Entzündliche Reaktion an der Infektionsstelle
- Migration von polymorphkernigen Leukozyten zur Infektionsstelle
- Ausschüttung von proinflammatorischen Substanzen (Prostaglandine)
- chemotaktische Wirkung auf weitere polymorphkernigen Leukozyten und weitere Entwicklung der lokalen Entzündungsreaktion
- Prostaglandinfreisetzung führt zur Rückresorption von Wasser ins Darmlumen und damit zum Durchfall

Der Durchfall stellt also eine Abwehrreaktion des Makroorganismus dar, welcher durch massive Ausscheidung des Erregers die Infektion zu kontrollieren versucht und dabei andererseits die weitere Verbreitung des Erregers sicherstellt. Im Ergebnis muss man daher eine sehr weitgehende Anpassungsleistung der Salmonellen an den menschlichen Organismus postulieren.

Die enteritischen Salmonellen selbst sind folglich nur ein Teil der manifesten Erkrankung, der andere Teil der manifesten Infektion ergibt sich aus der Abwehrreaktion des Makroorganismus selbst!

zurück zur Zellwand

Tabelle 4: Auswahl von Pathogenitätsfaktoren und -mechanismen bzw. die Pathogenität fördernder Eigenschaften bei Bakterien

Toxin-Produktion		
Neurotoxine		
	Clostridium botulinum	Botulinum-Toxin
	Clostridium tetani	Tetanus-Toxin
Enterotoxine		
	Staphylococcus aureus	Enterotoxin <i>A-E</i>
	Vibrio cholerae	Cholera-Toxin
Exotoxine		
	Prevotella spec.	
	Acinobacillus spec.	
	Streptococcus pyogenes	lysogene Phagen
	Escherichia coli	Enterotoxin
	Clostridium perfringens	mehrere Toxine
		zurück zur Toxinwirkung
intrazelluläres Über-	Listeria monocytogenes	in Monocyten
leben	Mycobacterium tuberculosis	in Macrophagen
	Chlamydia trachomatis	, 3
	Mycoplasma pneumoniae	
	, ,	zurück zur Tuberkulose
		zurück zur Abb. Interaktionen
Endotoxin Freiset-	Neisseria meningitidis	
zung	gram negative Erreger	
Adhärenz	Yersinia entercolitica	Adhäsin
	Salmonella enterica	Adhäsin
	Streptococcus mutans	Adhäsine
	Actinobacillus actinomyce-	
	temcomitans	Adhäsine
	Prevotella spec	
	Bacteroides spec.	Adhäsine
	Neisseria gonorrhoeae	Pili; opacity proteine (OPA)
	Neisseria meningitidis	OPA?
		zurück zur Parodontose
Invasion von Wirts-	Shigella dysenteriae	
zellen	Neisseria gonorrhoeae	OPA
Abkapseln, Abszes-	Staphylococcus aureus	Koagulase/Clumping factor etc.
se	, ,	5 , 5 , 5 , 5 , 5 , 5 , 5 , 5 , 5 , 5 ,
		zurück zur Abszessbildung
		zurück zur Pathogenität
		zurück zum Zollwandaufhau

zurück zum Zellwandaufbau

5.6. Pathogenese der Parodontose

Eine ähnlich gelagerte Situation ergibt sich im Hinblick auf die Entstehung der Parodontose. In diesem Fall kommt den Erregern aber wahrscheinlich ein eigenes toxisches Potential zu. Die

Adhärenz der Erreger an die Zellen des Makroorganismus sowie die Ausschüttung von Toxinen stehen bei der Parodontose im Vordergrund. Als Reaktion auf diese Vorgänge gelangen polymorphkernigen Leukozyten zum Infektionsort wo sie eine Entzündung auslösen, welche wiederum zusammen mit den Toxinen den Knochenabbau begünstigt. Als Parodontoseerreger gelten zur Zeit z.B. Actinobacillus actinomycetemcomitans und Prophyromonas gingivalis.

Die Pathogenese der Parodontose kann über sehr komplexe Wechselwirkungen beeinflusst werden, wie am Beispiel der Parodontose bei Kälbern in Brasilien erläutert wurde. Hier wird die Entstehung der für die Kälber letalen Parodontose durch Umwelteinflüsse (Rodung und Veränderung des Mikroklimas auf Primärweiden) getriggert, die eine Veränderung der Maulflora und damit die Parodontose bewirken.

5.7. Pathogenese von S. aureus Abszessen

Ein Beispiel für einen Erreger, bei dem die Wirkung von Exoenzymen und Zellwandgebundenen Faktoren buchstäblich Hand in Hand zusammenwirken ist *Staphylococcus aureus*, ein vor allem in Kliniken gefürchteter Eitererreger, der als klassischer Erreger von \rightarrow Abszessen, Furunkeln oder Karbunkeln gilt.

Nach Eindringen in die Haut erfolgt die Ausbreitung im Gewebe durch die Hyaluronidase (Exoenzym), welches Zell-Zell-Verbindungen aus Hyaluronsäure spaltet. Mit Hilfe seiner Pathogenitätsfaktoren kapselt sich dieser Erreger im Gewebe ein, in dem er eine Kapsel aus Fibrin um sich herum lagert, die vor dem direkten Zugriff der Immunantwort effektiv schützt. Beteiligt an diesem Prozess sind der Zellwand gebundene clumping factor und die freie Plasmakoagulase des Erregers. Der Makroorganismus reagiert mit der Bildung einer Entzündung um den lokalen Infektionsherd, was letztlich zum Abszess führt. Durch Fibrinolysin (Staphylokokken-eigenes Fibrinolysin = Staphylokinase), ein weiteres Exoenzym, ist der Erreger später in der Lage, sich aus dieser Kapsel zu "befreien" und unter Umständen systemisch zu streuen.

zurück zur Zellwand

Manifeste Infektionskrankheiten stellen also oft eine Kombination aus Toxizität des Erregers und daraus resultierender Immunantwort dar. Im extremen Fall ist die Immunantwort überwiegend für die Symptome verantwortlich. So ist der Erreger der Tuberkulose (*M. tuberculosis*) an sich kaum invasiv bzw. toxisch. Vielmehr entstehen die pathologischen Veränderungen im Lungengewebe durch die Wirkung der Abwehrzellen selbst. Nach Inhalation gelangen die Erreger in die Alveolarmakrophagen der Lunge. Zwar werden die Mykobakterien phagocytiert doch haben sie die Fähigkeit, sich intrazellulär in den Makrophagen zu vermehren (→ intrazelluläres Überleben). Im weiteren Verlauf der Tuberkulose gelangen weitere Zellen des Wirtes (CD4+T-Helfer Zellen und Makrophagen) zur Stelle der Primärinfektion und bedingen so die Schäden am Lungengewebe (Granulome), die röntgenologisch sichtbar sind. Die Tuberkulose kann als latente Infektion vorliegen, in solchen Fällen kann es nach Jahren oder Jahrzehnten zu einer Reaktivierung kommen (oft im "Rentenalter" auf Grund der nachlassenden Leistungen des Immunsystems).

zurück zur globalen Situation zurück zu den Mikroorganismen

zurück zur Abb. Interaktionen zurück zu den Interaktionen zurück zum Anfang

Frage zur eigenen Auseinandersetzung mit dem Stoff:

Versuchen Sie an Hand von Lehrbüchern weiter Beispiele für Krankheiten zu finden, deren manifeste Symptomatik nicht alleine durch die Wirkung bakterieller Toxine zu Stande kommt!

Frage zur eigenen Auseinandersetzung mit dem Stoff:

Studieren Sie in Lehrbüchern die Sepsis durch Gram-negative Bakterien und überlegen Sie, welche Rolle die Bakterien selbst in der Sepsisentstehung spielen und welche Faktoren des Menschen den Verlauf der Sepsis beeinflussen!

5.8. The male killing bacterium

... eine besondere Form der Interaktion

Ursprünglich bei Marienkäfern hat man eine Bakterienart entdeckt, *Wolbachia* ssp., die als Männer-mordendes Bakterium bekannt wurde.

Wolbachia lebt im Cytoplasma weiblicher Eizellen und hat diverse Strategien entwickelt, die Ausprägung des männlichen Geschlechts in einer befallen Art zu verhindern. Die Mechanismen reichen von der Feminisierung männlicher Embryonen durch Freisetzung eines antiandrogynen Hormons über das Abtöten männlicher Embryonen bis hin zur cytoplasmatischen Inkompatibilität, die Verhindern soll, das mit Wolbachia infizierte Männchen nicht infizierte Weibchen befruchten können. Kurz, Wolbachia unternimmt alles, um die Entwicklung eines Männchen in der befallenen Art zu verhindern und hat damit bereits eine Schmetterlingsart an den Rande der Extinktion gebracht. Wolbachia lebt vermutlich in einem Fünftel aller Insekten und wurde jüngst auch in Helminthen nachgewiesen.

Bei Helminthen wurde jetzt berichtet, dass eine Behandlung der Filarien mit Tetracyclin zum Absterben der Wolbachien und damit zu einer Störung der Entwicklung der männlichen Filarien führt. Die Methode wird unter dem Namen "Wolbachien-Depletion" zur Zeit näher untersucht und wird als ein möglicher Ansatz gesehen, dass Problem der parasitischen Wurminfektion in den Entwicklungsländern unter Kontrolle zu bekommen.

(zur näheren Information siehe: HÖRAUF, A. (2002): Wolbachien – Zielstrukturen für eine neue Chemotherapie von Filariosen. BIOforum 4/2002:234ff und darin zitierte Primärliteratur)