

ITC-MESSUNGEN DER WECHSELWIRKUNG VON LIPOPOLYSACCHARID MIT POLYKATIONISCHEN ANTIBIOTIKA

Kationische Antibiotika können ein wirksamer Schutz gegen invasive Bakterien sein, vor allem gegen deren für pathologische Effekte verantwortliche Komponente Lipopolysaccharid (LPS). Grundsätzlich erfordert ein detailliertes Studium der Wechselwirkung von Wirkstoffen mit Zielstrukturen wie LPS die Verwendung verschiedener physikalischer Verfahren. Eine dieser Verfahren ist die isotherme Titrations-Calorimetrie (ITC). Wir haben in ITC-Experimenten der Wechselwirkung des polykationischen Wirkstoffes Polymyxin B (PMB) mit LPS - bei 37 °C - gefunden, daß im Falle des Tiefrauh-Mutanten LPS (LPS mit kürzest möglicher Zuckerkette) die Titrationskurven einen komplexen Verlauf einnehmen, ein am Titrationsbeginn dominierender endothermer Prozeß geht bei höherem [PMB] in einen exothermen Prozeß über. Für ein Verständnis diese Komplexität muß berücksichtigt werden, daß kationische Wirkstoffe nicht nur elektrostatisch mit den Phosphaten wechselwirken, sondern auch den hydrophoben Bereich des LPS beeinflussen und so eine Änderung der Fluidität der Kohlenwasserstoffketten sowie eine Umorientierung der Aggregatstruktur hervorrufen können. Für eine nähere Charakterisierung dieser Prozesse haben wir neben ITC auch infrarotspektroskopische und Röntgen-Kleinwinkelbeugungsexperimente mit Synchrotronstrahlung zur Bestimmung des Phasenverhaltens und der Aggregatstruktur am Hexaacyl- und Pentaacyl-LPS durchgeführt. Es zeigte sich, daß die Fettsäureketten von Re-LPS bei 37 °C durch die PMB-Bindung sehr viel fluider werden. Weiterhin ergaben die Röntgenmessungen eine Umwandlung der invertiert-kubischen Phase von Re-LPS bei Abwesenheit in eine multilamellare Phase bei Anwesenheit von PMB. Im Gegensatz zu Hexaacyl- LPS ist Pentaacyl LPS bei 37 °C bereits so fluide, daß die Zugabe von PMB keine Fluiditätsänderung mehr bewirkt. Weiterhin ist es ohne PMB multilamellar, so daß auch hier die Zugabe von PMB keine Änderung mehr bewirkt. Parallel dazu ergibt die kalorimetrische Titration eine einfache, sigmoide Kurve, die durch die Annahme einer rein elektrostatischen Interaktion von PMB mit dem LPS interpretiert werden kann. Diese Daten erlauben eine Interpretation der ITC-Kurve von Re-LPS mit PMB, der anfänglich dominierende Endotherm kommt durch die Acylkettenfluidisierung und die Umaggregation zustande.