

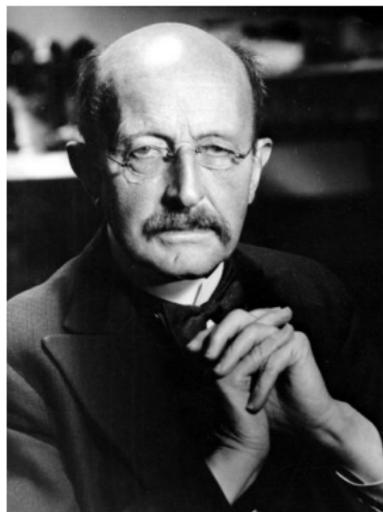
# Bakterien, Antibiotika und Evolution

Hildegard Uecker  
Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie Plön

Max-Planck-Tag, 14. September 2018



# Der Max-Planck-Tag



Max Planck (1858-1947)

“Dem Anwenden muss das Erkennen vorausgehen.”

## Warum?

- 160. Geburtstag des Physikers Max Planck
- 100. Jubiläum seines Nobelpreises
- 70. Gründungstag der Max-Planck-Gesellschaft



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

# Die Max-Planck-Gesellschaft

Grundlagenforschung  
84 Institute



# Das Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie

Grundlagenforschung  
84 Institute



ca. 180 Mitarbeiter  
aus 27 Nationen

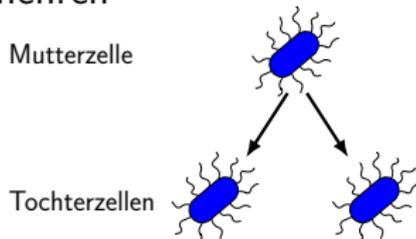
# Bakterien



*Salmonellen*

## Bakterien

Einzeller, die sich durch Zellteilung vermehren



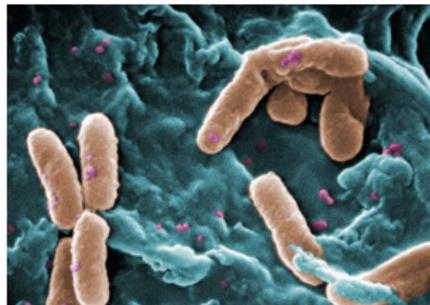
**viele bakterielle Krankheiten:** Tuberkulose, Cholera, Ruhr, bakterielle Lungenentzündung, Borreliose, ...

bevor es Antibiotika gab: hohe Todesrate; Amputationen

# Das erste Antibiotikum: Pyocyanase

## Beobachtung (2. Hälfte des 19. Jahrhunderts):

Injizierung von bestimmten Bakterien in Labortiere verhindert das Ausbrechen von Krankheiten wie Milzbrand oder Cholera



Sekret schützt vor bestimmten Krankheiten

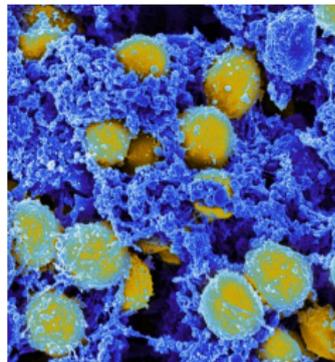
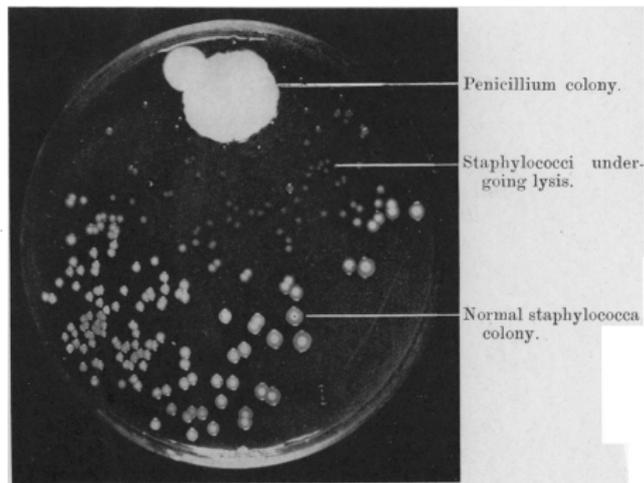
⇒ **erstes Antibiotikum Pyocyanase!**

*Pseudomonas aeruginosa*  
damals: *Bacillus pyocyaneus*

# Der Durchbruch: Penicillin

Entdeckung durch Alexander Fleming 1928, Marktreife: 1943/1944

BRITISH JOURNAL OF EXPERIMENTAL PATHOLOGY, VOL. X, No. 3.

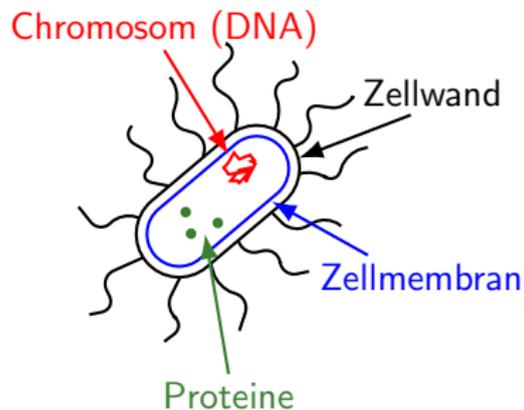


*Staphylococcus*

FIG. 1.—Photograph of a culture-plate showing the dissolution of staphylococcal colonies in the neighbourhood of a penicillium colony.

Nobelpreis 1945 (Alexander Fleming, Howard Florey, Ernst Chain)

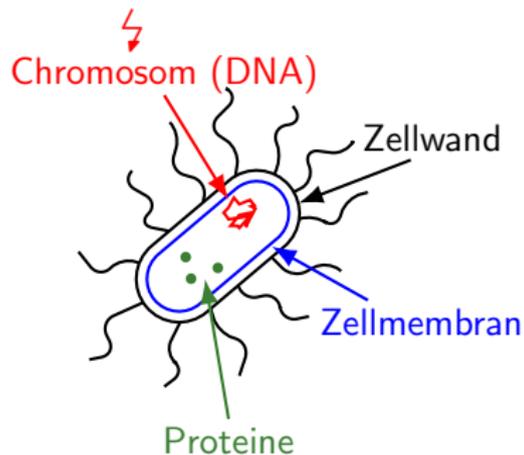
# Wie funktionieren Antibiotika?



Antibiotika können

verhindern

# Wie funktionieren Antibiotika?

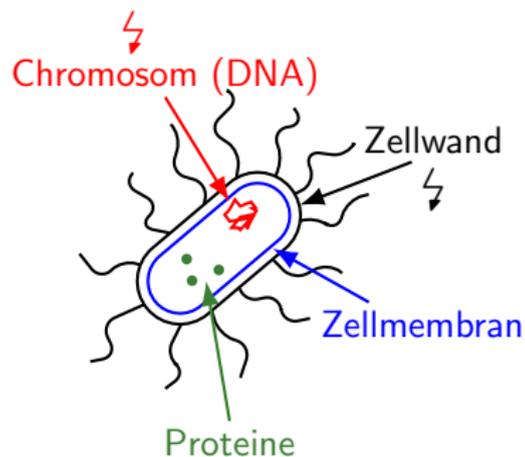


Antibiotika können

- die DNA-Replikation

verhindern

# Wie funktionieren Antibiotika?

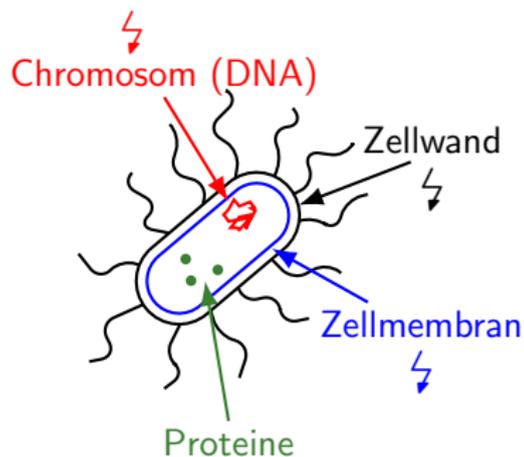


Antibiotika können

- die DNA-Replikation
- den Aufbau der Zellwand

verhindern

# Wie funktionieren Antibiotika?

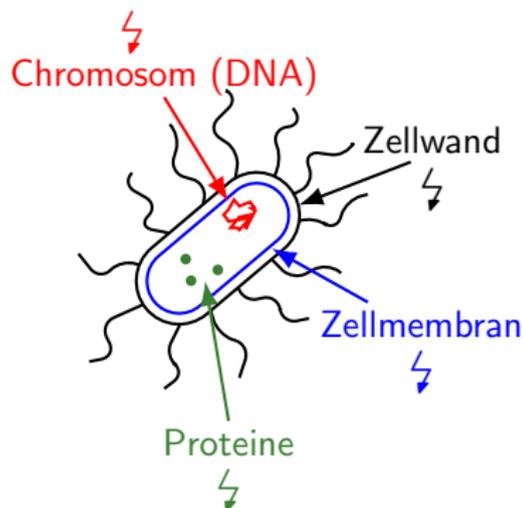


Antibiotika können

- die DNA-Replikation
- den Aufbau der Zellwand
- den Aufbau der Zellmembran

verhindern

# Wie funktionieren Antibiotika?

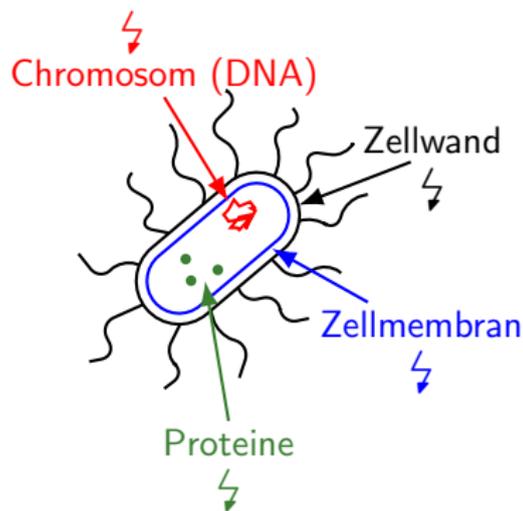


Antibiotika können

- die DNA-Replikation
- den Aufbau der Zellwand
- den Aufbau der Zellmembran
- die Herstellung von Proteinen

verhindern

# Wie funktionieren Antibiotika?



Antibiotika können

- die DNA-Replikation
- den Aufbau der Zellwand
- den Aufbau der Zellmembran
- die Herstellung von Proteinen

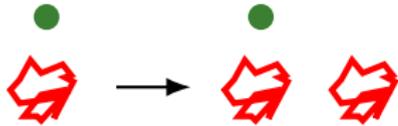
verhindern

Nicht jedes Antibiotikum wirkt gegen jede Bakterien-Spezies.

# Wie funktioniert Resistenz? – Beispiel

**ohne Antibiotikum**

Gyrase

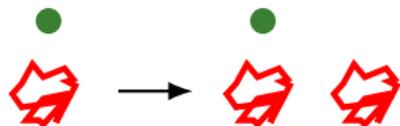


DNA

# Wie funktioniert Resistenz? – Beispiel

## ohne Antibiotikum

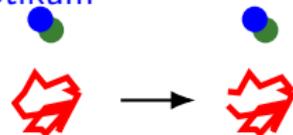
Gyrase



DNA

## mit Antibiotikum

Gyrase  
Antibiotikum



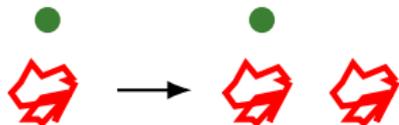
DNA

aufgeschnittene  
DNA ☠

# Wie funktioniert Resistenz? – Beispiel

**ohne Antibiotikum**

Gyrase

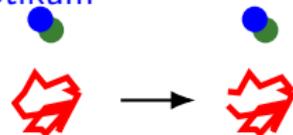


DNA

**mit Antibiotikum**

Gyrase

Antibiotikum

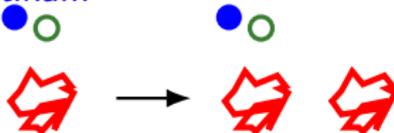


DNA

aufgeschnittene  
DNA ☠

**Resistenz**

Gyrase  
Antibiotikum

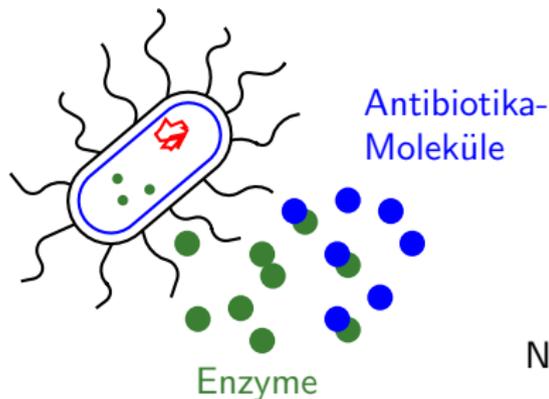


DNA

# Wie funktioniert Resistenz?

## andere Mechanismen:

- das Eindringen des Antibiotikums in die Zelle wird verhindert
- das Antibiotikum wird aus der Zelle gepumpt
- das Antibiotikum wird durch ein Enzym unwirksam gemacht (innerhalb oder außerhalb der Zelle)



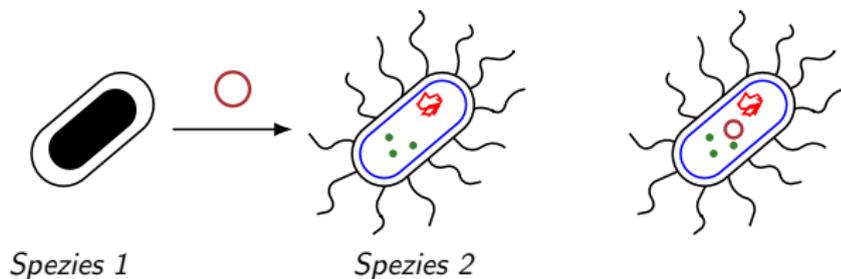
Nachbarzellen sind  
auch geschützt!

# Wie entsteht Resistenz?

## Mutation:



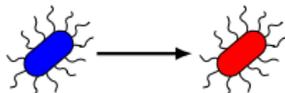
## Horizontal Gen-Transfer, z.B. Plasmide:



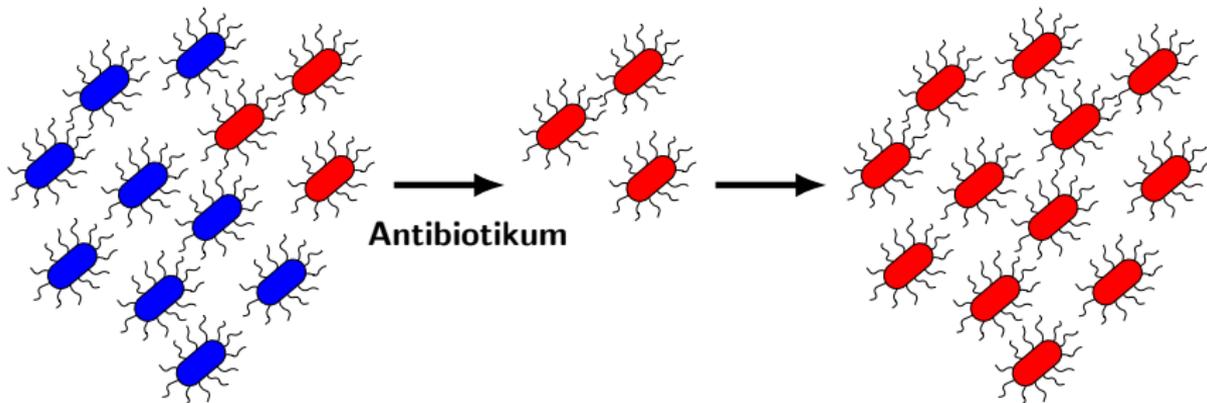
# Wie evolviert Resistenz?

1. Schritt: Entstehung, **genetische Variation** (siehe vorige Folie)

empfindliche Zelle      resistente Zelle



2. Schritt: **natürliche Selektion**



# Wo evolviert Resistenz?

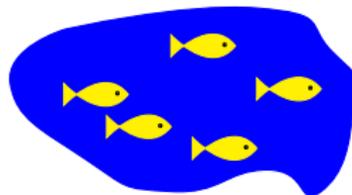
## 1. In unserem Körper



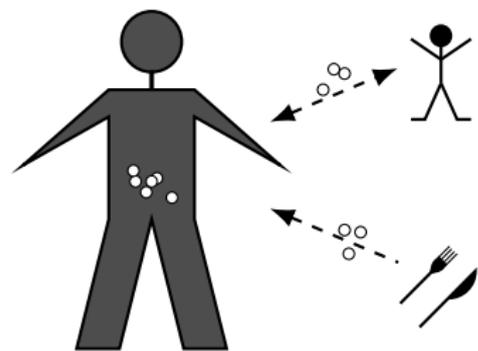
## 2. In der Landwirtschaft



## 3. In der Umwelt



# Und unsere guten Bakterien?



## Kommensale Bakterien

- sind normalerweise harmlos oder sogar nützlich
- können aber auch Krankheiten verursachen
- spüren ebenfalls die Antibiotika, die wir einnehmen
- werden zwischen Menschen ausgetauscht
- können Plasmide von Bakterien in unserer Nahrung aufnehmen

## Resistenz ohne Antibiotika

**Yamomami** (Stamm im Amazonas-Gebiet):

**Resistenzgene in den kommensalen Bakterien!**

# Resistenz ohne Antibiotika

**Yamomami** (Stamm im Amazonas-Gebiet):

**Resistenzgene in den kommensalen Bakterien!**



*Shigella*

## Soldat im Ersten Weltkrieg

1915: der junge Britische Soldat Ernest Cable stirbt an Ruhr; die Bakterien werden "archiviert"

**resistent gegen Penicillin und Erythromycin!**

# Resistenz ohne Antibiotika

**Yamomami** (Stamm im Amazonas-Gebiet):

**Resistenzgene in den kommensalen Bakterien!**



*Shigella*

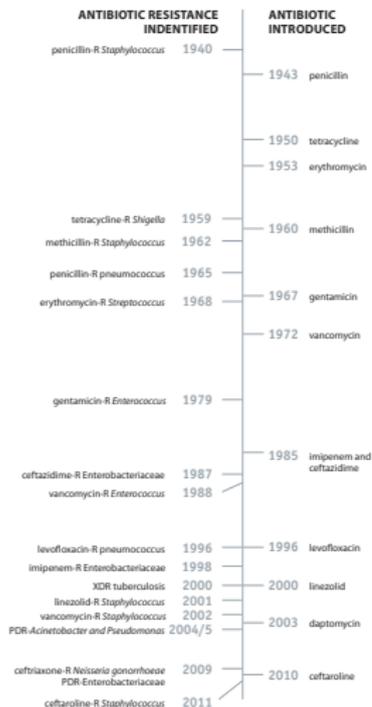
## Soldat im Ersten Weltkrieg

1915: der junge Britische Soldat Ernest Cable stirbt an Ruhr; die Bakterien werden "archiviert"

**resistent gegen Penicillin und Erythromycin!**

viele Antibiotika sind natürlichen Ursprungs (z.B. Penicillin)

# Die Gefahr von Resistenzen



EU: 25,000 Todesfälle pro Jahr aufgrund resistenter Bakterien

WHO, Fact sheet "Antibiotic resistance", October 2015

## Unbedingt nötig:

- geringerer Einsatz
- "weiserer" Einsatz

Centers for Disease Control and Prevention

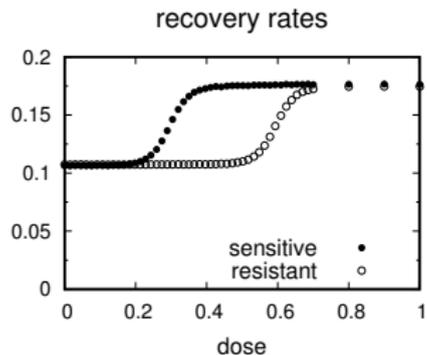
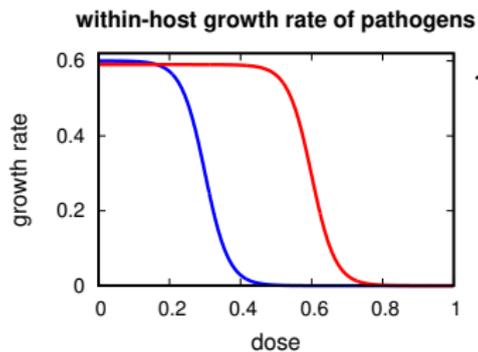
**Wie müssen wir Antibiotika einsetzen, um den Patienten zu heilen und gleichzeitig das Resistenzrisiko zu minimieren?**

# Wie müssen wir Antibiotika einsetzen, um den Patienten zu heilen und gleichzeitig das Resistenzrisiko zu minimieren?

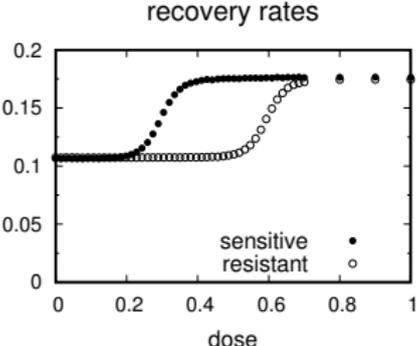
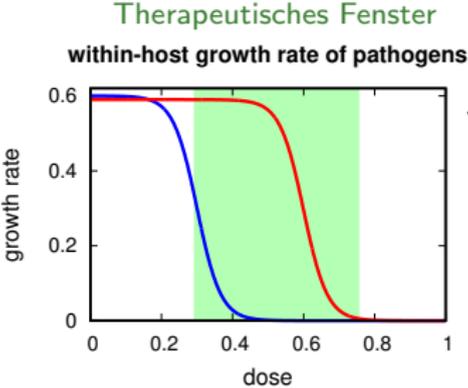
## Methoden:

- klinische Studien
- experimentelle Evolution im Labor
- Bioinformatik
- mathematische Modellierung

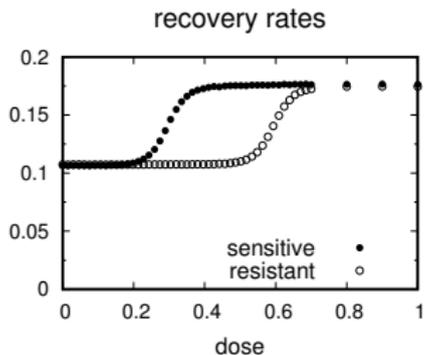
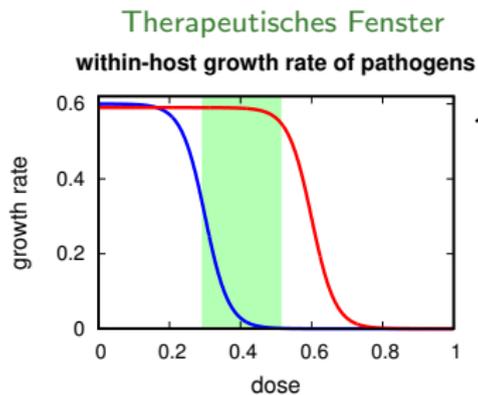
# Beispiel: Was ist die optimale Dosis?



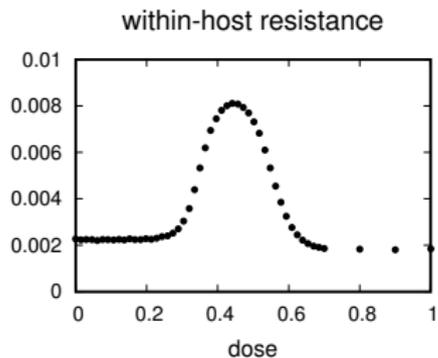
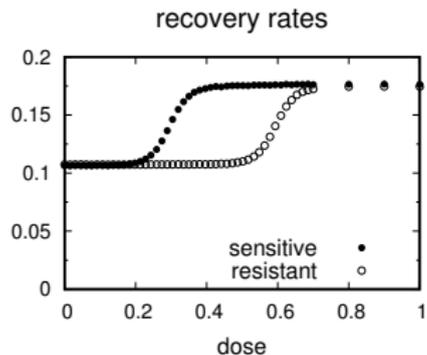
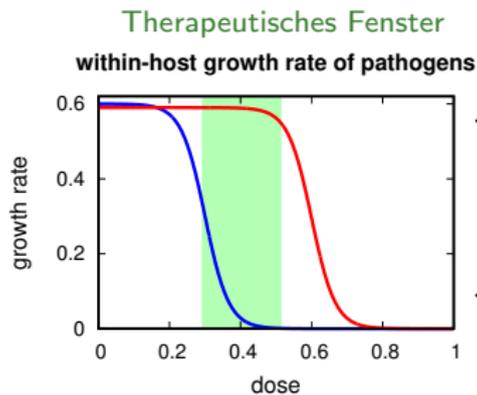
# Beispiel: Was ist die optimale Dosis?



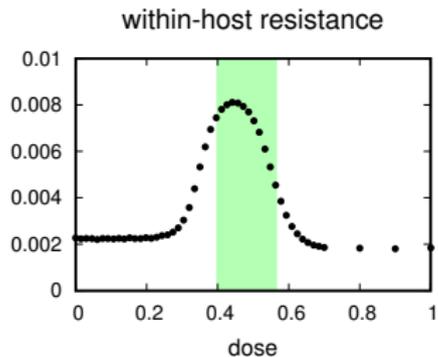
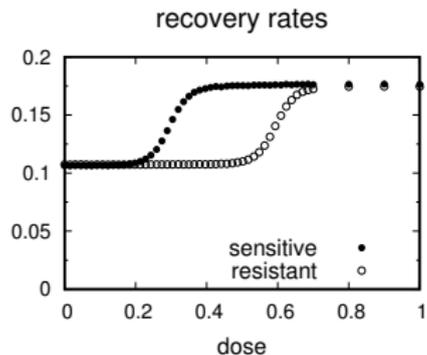
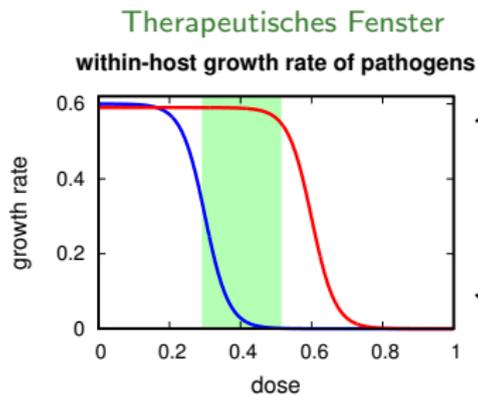
# Beispiel: Was ist die optimale Dosis?



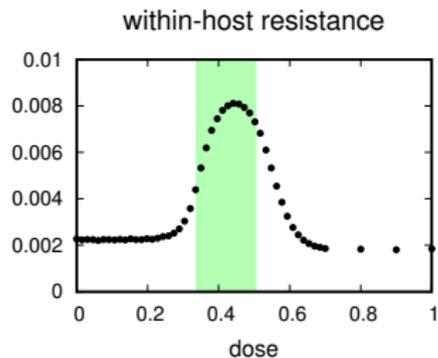
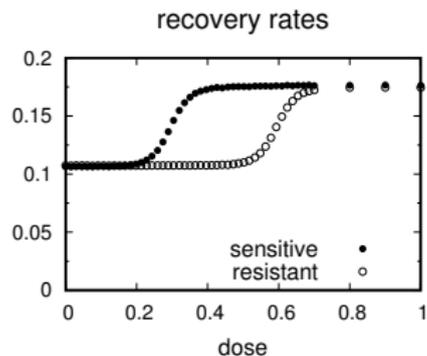
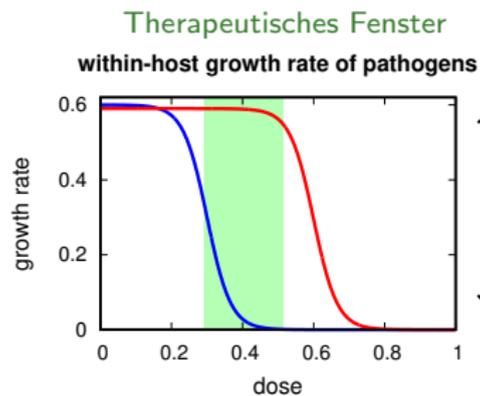
# Beispiel: Was ist die optimale Dosis?



# Beispiel: Was ist die optimale Dosis?

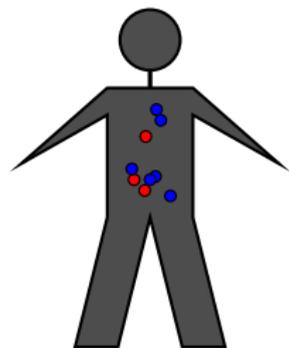


# Beispiel: Was ist die optimale Dosis?

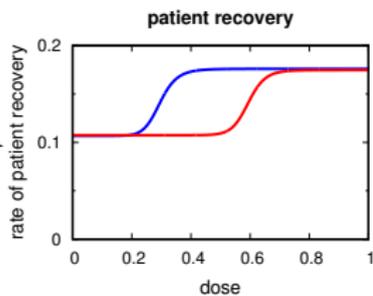
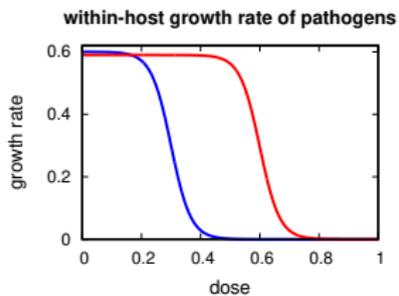


# Vom Individuum zur Population

einzelner Patient

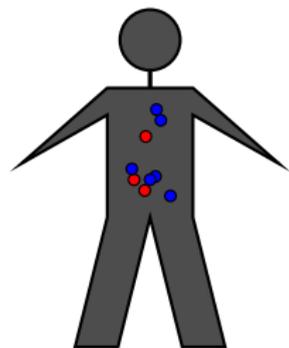


sensitiv  
resistent



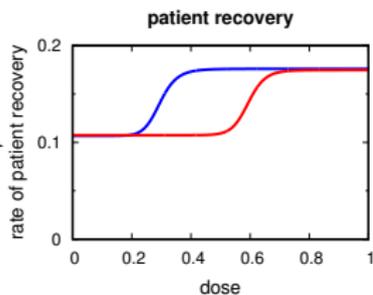
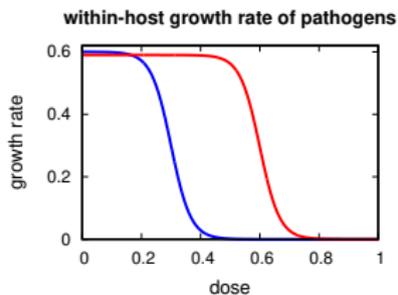
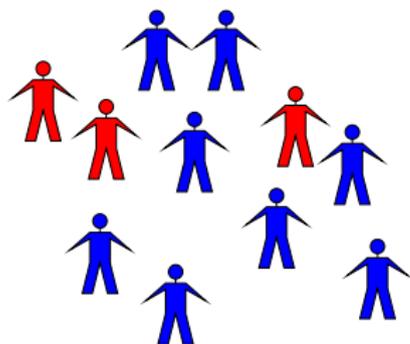
# Vom Individuum zur Population

einzelner Patient



sensitiv  
resistent

Population



Konsequenzen für  
die Krankheitsaus-  
breitung in der Pop-  
ulation

# Trade-offs?

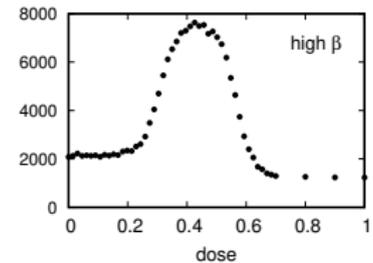
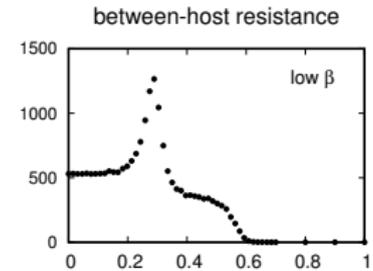
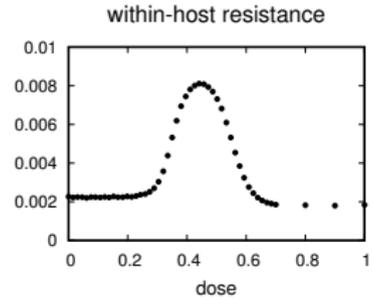
## **Mathematisches Modell:**

- sensitive und resistente Erreger
- “zufällige” Ansteckung

# Trade-offs?

## Mathematisches Modell:

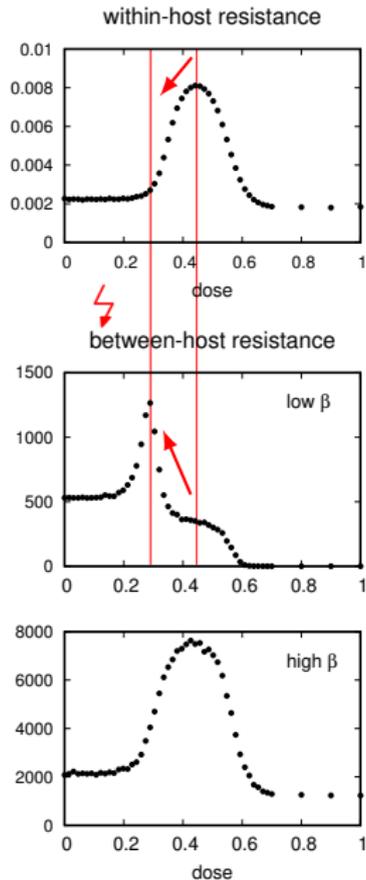
- sensitive und resistente Erreger
- “zufällige” Ansteckung



# Trade-offs?

## Mathematisches Modell:

- sensitive und resistente Erreger
- “zufällige” Ansteckung



# Trade-offs?

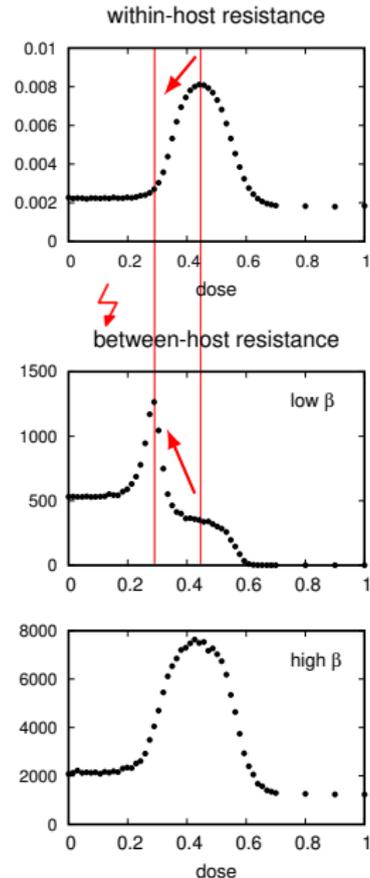
## Mathematisches Modell:

- sensitive und resistente Erreger
- “zufällige” Ansteckung

## Resistenzvermeidung ist kein Selbstzweck!

Wieviele Krankheitstage gibt es insgesamt in der Population?

Wie wahrscheinlich ist es, dass eine Epidemie ausbricht?



# Zusammenfassung

- Antibiotika wirken gegen Bakterien (gegen Viren sind sie wirkungslos!)
- Resistenz evolviert schnell
- Antibiotika müssen sparsam eingesetzt werden
- Antibiotika müssen “weise” eingesetzt werden

**Was ist ein “weiser” Einsatz?**

# Zusammenfassung

- Antibiotika wirken gegen Bakterien (gegen Viren sind sie wirkungslos!)
- Resistenz evolviert schnell
- Antibiotika müssen sparsam eingesetzt werden
- Antibiotika müssen “weise” eingesetzt werden

**Was ist ein “weiser” Einsatz?**

**Um das beantworten zu können, müssen wir Evolution verstehen!**

# Heute Nachmittag: Tag der offenen Tür am Max-Planck-Institut

## PICTURES:

*Pseudomonas*: Centers for Disease Control and Prevention/Janice Haney Carr

*Staphylococcus & Salmonella*: National Institute of Allergy and Infectious Diseases

*Shigella* Centers for Disease Control and Prevention/James Archer

VIDEO: Youtube/Harvard Medical School  
([www.youtube.com/watch?v=plVk4NVIUh8](http://www.youtube.com/watch?v=plVk4NVIUh8))