|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Blog Entry |  |  |

**ANTIBIOTICA ,**

**(BACTERIEELE) RESISTENTIE & EVOLUTIE**

**Kernwoorden**

[**Antibioticum**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Categorie:Antibioticum) [**antibiotica**](http://www.kennislink.nl/kernwoorden/antibiotica)[**biologie**](http://www.kennislink.nl/kernwoorden/biologie)[**gezondheid**](http://www.kennislink.nl/kernwoorden/gezondheid)[**Horizontale genoverdracht**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Horizontale_genoverdracht) [**infectieziekten**](http://www.kennislink.nl/kernwoorden/infectieziekten)[**mrsa**](http://www.kennislink.nl/kernwoorden/mrsa)[**penicilline**](http://www.kennislink.nl/kernwoorden/penicilline)[**plasmiden**](http://www.kennislink.nl/kernwoorden/plasmiden)[**staphylococcus**](http://www.kennislink.nl/kernwoorden/staphylococcus)[**tbc**](http://www.kennislink.nl/kernwoorden/tbc)[**resistentie**](http://www.kennislink.nl/kernwoorden/resitentie) [**Resistentie tegen antibiotica**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Resistentie_tegen_antibiotica) [**tetracycline**](http://www.kennislink.nl/kernwoorden/tetracycline)[**chlooramfenicol**](http://www.kennislink.nl/kernwoorden/chlooramfenicol)[**erythromycine**](http://www.kennislink.nl/kernwoorden/erythromycine)

Inleidende artikels

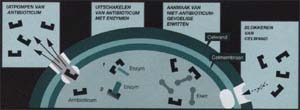
<http://www.kennislink.nl/publicaties/nieuw-nanowapen-tegen-resistente-bacterien>

<http://www.kennislink.nl/publicaties/gebruik-antibiotica-in-nederland-laagste-in-europa>

<http://ublad.warande.uu.nl/ubladen/33/08/07antibiotica.html>

<http://noorderlicht.vpro.nl/dossiers/17020208/hoofdstuk/17089583/>

<http://www.kennislink.nl/publicaties/bacterien-en-antibiotica-resistentie>  
[***Bacterieen***](http://evodisku.multiply.com/journal/item/51/Bacterieen) en antibiotica-resistentie



[Marcel aan de Brugh](http://www.kennislink.nl/auteurs/marcel-aan-de-brugh) 1 juni 1995 [Natuurwetenschap & Techniek](http://www.kennislink.nl/bronnen/natuurwetenschap-en-techniek)

Steeds weer vinden bacterieën een antwoord op nieuw geïntroduceerde antibiotica.   
Bacterieën wapenen zich tegen antibiotica door ze bijvoorbeeld de cel uit te pompen of door ze  
met **enzymen af te breken** (1)   
of te i**nactiveren** (2).

Andere opties zijn :

de aanmaak van **antibiotica-ongevoelige eiwitten**

of het **veranderen van de structuur van de eigen celwand** om antibiotica buiten de deur te houden.

**Resistentie is erfelijk vastgelegd in zogenaamde resistentiegenen**.

Deze zijn waarschijnlijk honderden miljoenen jaren geleden geëvolueerd in bodembacterieën als bescherming tegen antibiotica die omringende micro-organismen uitscheidden ( bijvoorbeeld door schimmels die de grote rivalen/concurenten zijn van de bacteria )   
of als bescherming tegen antibiotica die ze zelf uitscheidden.

**Het resistentie-gen herbergt informatie voor de aanmaak van een speciaal eiwit(ten) en net zoals elk gen codeert voor specifieke eiwitten**

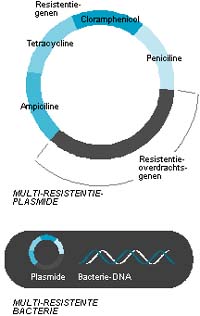
**De ongevoeligheid ( resistentie ) die zo’n eiwit bewerkstelligen** kan op diverse manieren tot stand komen.

--- Het eiwit kan een **antibioticum** bijvoorbeeld **inactiveren,**

--- maar het kan het **antibioticum** ook **snel uit de cel laten pompen**.

Daarnaast kan het molekuul waar het antibioticum ( stereochemisch )op aangrijpt, ( en dat gelegen is in de **bacterieele membraam** ) worden vervangen door een molekuul dat minder gevoelig is voor het medicijn./ **de toegang** blokkeert , of **verhinderd dat er gaten vallen** ( door dat het bijvoorbeeld niet zo gemakkelijk oplost als het vorige dat het vervangt )

<http://www.kennislink.nl/upload/92617_962_1037709434094-26.5.jpg>

  
**Resistentie tegen antibiotica is genetisch verankerd, vaak op losse DNA-ringen (plasmiden), die gemakkelijk overdraagbaar zijn**.

**Resistentie ontstaat op twee manieren.**

Soms zijn enkele bacterieën binnen een populatie van "nature" al ongevoelig voor een bepaald antibioticum.

Zulke micro-organismen zijn bij intensief antibioticagebruik in het voordeel en kunnen zich op den duur dus als enigen in de populatie vermenigvuldigen. Ze worden biochemisch uitgeselekteerd door de aanwezigheid van het bactericide ....

Een dergelijk mechanisme hanteert [**Mycobacterium tuberculosis**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Mycobacterium_tuberculosis), de veroorzaker van **tbc**.

Vaak gaat het echter om [**Laterale(LGT )/Horizontale genoverdracht(HGT)**](http://evodisku.multiply.com/journal/item/321/LateraleLGT_Horizontale_genoverdrachtHGT)= uitwisseling van   
  
**genetische eigenschappen die elders( in andere micro organismen zijn   
--verkregen of   
---ontwikkeld ( door mutatie) of eveneens "ontleend "**

Het betreft dan meestal [Transposons](http://evodisku.multiply.com/journal/item/437/Transposons) in het DNA en/of [Plasmiden](http://evodisku.multiply.com/journal/item/389/Plasmiden)

Transposons zijn curieuze genetische elementen die in het DNA van de ene naar de andere plaats 'springen'.

Ze zijn ook in staat om zich van het cel-DNA naar een los, cirkelvormig stukje DNA (een plasmide) te verplaatsen, en omgekeerd.

Telkens wanneer ze zich uit het DNA losmaken, kunnen ze nieuw genetisch materiaal, zoals resistentiegenen, opnemen.

**Plasmiden** zijn **circulaire DNA-pakketjes** die geen deel uitmaken van het normale erfelijke materiaal. Het zijn juist vaak plasmiden waarop resistentiegenen zich verzamelen.   
Dat maakt hen tot een soort survival kits.

**De clou is dat bacterieën hun plasmiden kunnen kopieren en doorgeven en dan niet alleen aan soortgenoten, maar ook aan geheel niet-verwante micro-organismen**.

Theoretisch kunnen bacterieën beschikken over de **totale genetische voorraad die aanwezig is in hun rijk.**

Deze spreekwoordelijke **DNA-soep** is de basis van hun opmerkelijke aanpassingsvermogen.   
( en een echo van de oersoep waarin het eerste leven onstond ? )

De dreiging van onbehandelbare ( **peniceline resistente** ) **stafylococcen aureus -infecties** werd weggenomen in 1959.   
De farmaceutische industrie bracht het middel meticilline op de markt, een half-synthetisch penicilline. ***De bestaande enzymen van***[***Staphylococcus aureus***](http://nl.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus_aureus) ***konden het nieuwe antibioticum niet afbreken.*** Maar nog geen jaar na de introductie van het nieuwe middel meldde de Britse **Mary Barber** dat zij tussen duizenden stammen van deze bacterie enkele had gevonden die niet alleen resistent waren voor penicilline, maar ook voor meticilline .

De stammen waren **multiresistent, oftewel ongevoelig voor meerdere "bactericide" medicijnen.**

De resistentie groeide langzaam, doch gestaag. In de periode van 1968 tot 1975 zagen vooral de Europese ziekenhuizen zich steeds vaker geconfronteerd met **Meticilline**-Resistente **Staphylococcus Aureus (MRSA)-stammen.** Meestal betrof het hier echter sporadische, kortdurende infectiehaarden, die door hygiënische en isolatiemaatregelen effectief te bestrijden waren.

In de tweede helft van de jaren zeventig werd er vanuit Europa nog maar zelden melding gemaakt van een MRSA-epidemie, terwijl in Amerika het aantal infecties fors toenam:   
in de periode 1975-1991 steeg het voorkomen van MRSA in de Amerikaanse ziekenhuizen van 2,4 naar 29 procent; in verpleeg- en verzorgingstehuizen van 10 tot 40 procent.

Na 1980 begon in Europa een tweede epidemische fase.   
In Noord-Europese landen is het resistentiepercentage nog steeds laag.   
In Nederland is bijvoorbeeld minder dan één op de honderd gecontroleerde stammen meticilline-resistent. In België ligt dat rond de 25 procent, in de zuidelijke landen kan het percentage oplopen tot 40 procent.

In Amerika zijn pogingen ondernomen om de multiresistente stafylococcen te bestrijden met nieuwe geneesmiddelen als [***Mupirocine***](http://nl.wikipedia.org/wiki/Mupirocine) en [Ciprofloxacine](http://nl.wikipedia.org/wiki/Ciprofloxacine)

**Maar iedere keer werd het micro-organisme binnen afzienbare tijd in hoge mate resistent.   
Op veel plaatsen zijn de medici nu aangewezen op** [**Vancomycine**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Vancomycine)**, het enige middel dat nog effectief is tegen** [**Staphylococcus aureus**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus_aureus) (mra )

Het voorbeeld van **Staphylococcus aureus** geeft de resistentie-cyclus helder en duidelijk weer:   
na de introductie van een antibioticum volgt er vroeg of laat resistentie en is er een nieuw middel nodig om het micro-organisme te bestrijden.

De farmaceutische industrie is er keer op keer in geslaagd om met nieuwe middelen op de markt te komen. Maar de rek is er nu wel zo'n beetje uit.

Nota ;

Omdat vele van die nieuwe middelen ( gedeeltelijk ) synthetisch zijn bereid , maar de bacterieen toch resistent worden , kan men zich toch afvragen hoe een eventuele bewuste en intelligente ontwerper van een bacterie of een " soep " de nodige voorzienigheid bezit om een nog -niet -bestaande -dreiging ( waarvan de "aard " zelfs nog niet is gekend ) , alvast vooraf te counteren ?

De laatste vijftien jaar( tot 1995) is er geen nieuwe klasse antibiotica meer verschenen en er gaan geluiden op dat die er ook niet meer zullen komen.

Een van de redenen is dat farmaceutische industrie het tijdrovende onderzoek naar nieuwe antibiotica op een laag pitje hebben gezet, ervan uitgaande dat bacteriële ziekten nu met succes te bestrijden zijn. Daardoor raken de mogelijkheden langzaam maar zeker uitgeput.   
Het enige dat we nog mogen verwachten zijn eventuele varianten op bestaande middelen

Multi-resistent

Ziekten veroorzaakt door micro-organismen waren bijna een halve eeuw behoorlijk onder de duim te houden, maar de laatste jaren doemen oude infectieziekten weer wereldwijd op.   
Belangrijk daarbij is dat vrijwel alle bacteriële ziekteverwekkers multi-resistent worden. Er bestaan inmiddels **enterococcen** - gewone darmbacterieën die verschillende ontstekingen kunnen veroorzaken - die ongevoelig zijn voor penicilline, aminoglycosiden, fluorochinolonen, tetracycline en chlooramfenicol.   
Eenzelfde scenario is op te tekenen voor[Pneumokok](http://nl.wikipedia.org/wiki/Pneumokok)- ken ziekteverwekkende bacterieën die in de longen kunnen huizen.

Vooral in grote ziekenhuizen zorgen zij voor steeds meer problemen.   
In Europa zijn met name de pneumococcen die longontsteking en bloedvergiftiging veroorzaken, in opmars. In Spanje steeg het aantal pneumococcen dat resistent was tegen penicilline van 6 procent in 1979 tot 44 procent in 1989.

**Paniek is niet nodig ?**

De MRSA-bacterie, een resistente ‘Staphylococcus areus’-stam, blijft de gemoederen bezighouden. Met enige regelmaat duiken er in kranten berichten op over ernstige MRSA-infecties in ziekenhuizen.



Ziekten veroorzaakt door micro-organismen waren bijna een halve eeuw behoorlijk onder de duim te houden, maar de laatste jaren doemen oude infectieziekten weer wereldwijd op. Belangrijk daarbij is dat vrijwel alle bacteriële ziekteverwekkers multi-resistent worden.

Er bestaan inmiddels enterococcen – gewone darmbacteriën die verschillende ontstekingen kunnen veroorzaken – die ongevoelig zijn voor penicilline, aminoglycosiden, fluorochinolonen, tetracycline en chlooramfenicol. Eenzelfde scenario is op te tekenen voor pneumococcen, ziekteverwekkende bacteriën die in de longen kunnen huizen. Vooral in grote ziekenhuizen zorgen zij voor steeds meer problemen. In Europa zijn met name de pneumococcen die longontsteking en bloedvergiftiging veroorzaken, in opmars. In Spanje steeg het aantal pneumococcen dat resistent was tegen penicilline van 6 procent in 1979 tot 44 procent in 1989.

**Maar ook buiten het ziekenhuis nemen de moeilijkheden toe**.

Kwistig met antibiotica

Bacteriën slagen er wonderbaarlijk goed in om antibiotica te weerstaan. De snelheid waarmee dat proces verloopt hebben we min of meer zelf in handen. Er blijkt namelijk een nauwe relatie te bestaan tussen de hoeveelheid gebruikte antibiotica en de mate van resistentie. Dat de penicilline-resistentie van pneumococcen vooral in Zuideuropese landen voorkomt, hangt duidelijk samen met het gulle, om niet te zeggen kwistige, voorschrijven van antiobiotica in deze landen. In het noorden van Europa, waar men doorgaans zuiniger omspringt met dergelijke geneesmiddelen, is het resistentieprobleem beduidend kleiner.

Toch schrijven artsen ook in Nederland heel wat recepten ten onrechte uit. Bij keelontsteking bijvoorbeeld krijgt driekwart van de patiënten een antibioticumrecept. In negen van de tien gevallen heeft zo’n behandeling geen zin. De infecties zijn meestal helemaal niet het werk van een bacterie. En als dat wel het geval is, gaat de keelpijn vaak vanzelf, zonder behandeling, weer over.  
Toch is het in verband met het resistent worden van ziekteverwekkende bacteriën belangrijk een antibioticumkuur af te maken. Dat wil zeggen ook nog te blijven slikken, ook al zijn de klachten verdwenen. Tuberculosepatiënten bijvoorbeeld moeten zelfs nog een half jaar lang antibiotica slikken voordat de laatste ziekteverwekker het loodje heeft gelegd. Stoppen patiënten voortijdig, dan vormen ze een wandelende besmettingsbron van resistent geworden bacteriën.

Ook de diergeneeskunde maakt zich schuldig aan verspilling. Pasgeboren kalveren krijgen een zogenaamde startmix die hen moet beschermen tegen diarree en uitdroging. Maar dat is in wezen overbodig. Als ze al diarree krijgen, is dat te wijten aan de voeding of aan virussen. Bacteriën hebben er in ieder geval weinig mee te maken.

Varkens en kippen in de Nederlandse bio-industrie krijgen samen jaarlijks 850 kilogram antibiotica binnen, omdat ze daar sneller van groeien. Een belangrijk deel hiervan – de helft tot driekwart – kan in de mest en uiteindelijk in de bodem terechtkomen, constateerde de Stichting Natuur en Milieu vorig jaar in een rapport. Hiermee zouden ze een bijdrage kunnen leveren aan de versnelde resistentievorming bij bodembacteriën. Die kunnen op hun beurt weer hun ongevoeligheid overdragen op ziekteverwekkende micro-organismen.

Wat te doen?

Enkele jaren geleden werd de internationale Alliance of Prudent Use of Antibiotics in het leven geroepen om erop toe te zien dat het antiobioticagebruik wereldwijd aan banden wordt gelegd. Hiermee is tegemoet gekomen aan een verzoek dat de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) al in 1988 heeft gedaan. Zij streeft een ingetogen antibioticabeleid na. Dat zoiets effect kan sorteren, is bijvoorbeeld gebleken in Hongarije, waar in de jaren tachtig steeds vaker resistente pneumococcen opdoken. De laatste jaren is het penicillinegebruik aanmerkelijk teruggeschroefd. Sindsdien is onder de gecontroleerde bacteriën het aantal penicilline-resistente stammen gedaald van 50 tot 34 procent.  
Het lijkt er dus op dat bacteriën hun resistentie ook weer kunnen kwijtraken. Volgens de laatste ideeën zijn resistentiegenen niet nuttig als er geen antibioticum in de buurt is, maar vormen ze enkel ballast die de bacterie waardevolle energie kost. Het selectieve voordeel slaat in zo’n situatie om in een nadeel, zodat de resistenten het verliezen van hun gevoelige soortgenoten.  
Behalve een ingetogen antibioticabeleid zijn ook een goede surveillance en registratie belangrijk om resistente bacteriën vroegtijdig op te sporen en te bestrijden. Nederland kent een intensieve surveillance. Er zijn zeven streeklaboratoria, over het land verspreid, die al hun gegevens over resistentie maandelijks naar het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM) sturen. Het instituut houdt zelf nog de landelijke registratie bij voor Neisseria gonorrhoeae, de gonorroe-verwekker, de tuberkelbacil Mycobacterium tuberculosis en Staphylococcus aureus. Zodra een melding van een besmetting binnenkomt, wordt de bron opgespoord en bestreden.

In New York daalde vorig jaar het aantal nieuwe gevallen van tuberculose voor het eerst met 15 procent. Dit komt doordat men nu patiënten actief opspoort en er veel intensiever op toeziet dat ze hun medicijnen slikken.

Ook hygiëne is een belangrijke factor om de verspreiding van resistente bacteriën tegen te gaan. In het ziekenhuis kan dat neerkomen op nauwgezet verschonen en goed steriliseren van gebruikt materiaal. In het Colombian Presbyterian Medical Center moest enkele jaren geleden een intensive-care-afdeling dicht vanwege de verspreiding van een dodelijke variant van de soort Acinetobacter. Dertien patiënten raakten geïnfecteerd, één ervan stierf. De uitbraak van de bacterie bleek achteraf te wijten aan een verpleegkundige die was vergeten zijn handschoenen te verwisselen tijdens het controleren van de ademhalingsapparatuur van enkele patiënten.

Ontwikkelinglanden

Voor ontwikkelingslanden, waar materiaal schaars is, zijn dergelijke maatregelen moeilijker te realiseren. Elementaire zaken als een goede drinkwatervoorziening en de vorming van een infrastructuur zouden in dergelijke gebieden een eerste aanzet kunnen leveren tot betere hygiënische omstandigheden.  
De aanwezigheid van gekwalificeerd personeel zoals microbiologen en infectiespecialisten tijdens stafbesprekingen is ook van belang bij het bestrijden van het resistentieprobleem. Uit een onlangs uitgevoerde Europees onderzoek blijkt een duidelijk verschil tussen intensive-care-afdelingen van Europese landen. In Nederland en Denemarken is er bij acht op de tien besprekingen een microbioloog en in twee op de tien gevallen een infectiespecialist. Duitsland en Oostenrijk scoren beduidend lager.  
Een vergelijkbaar beeld tekent zich af als we kijken naar het wekelijkse contact met een ziekenhuishygiënist. In Nederland gebeurt dat in 80 procent van de gevallen, in Portugal bijvoorbeeld maar in 15 procent.

Ook is er een duidelijk verschil in socio-economische factoren. De indeling van moderne ziekenhuizen in Nederland is gebaseerd op een-, twee- of vierpersoonskamers. Hiermee wordt crowding en dus een makkelijke verspreiding van ziekteverwekkende bacteriën tegengegaan. In veel Zuideuropese landen liggen er beduidend meer patiënten op één kamer.

De verhouding verpleging/patiënt geeft eenzelfde beeld. In Nederland ligt die verhouding op 1:5, in Zuid-Europa 1:16. En in Nederland heeft een ziekenhuishygiënist zorg over zo’n 250 patiënten, in Spanje over 1800 patiënten.

Weer sterven aan infecties

[](http://www.kennislink.nl/upload/198853_276_1206626763995-92627_276_1037709433806-26_4_g.jpg)

Top tien resistente micro-organismen

Er zijn dus nog vele maatregelen mogelijk om de verspreiding van (multi)resistente bacteriën binnen de perken te houden. De belangrijkste conclusie luidt echter dat mensen weer zullen moeten beseffen dat we zuinig moeten zijn met onze antibiotica. De dreiging van onbehandelbare en dodelijke infecties is sterk op de achtergrond geraakt in ons maatschappelijk bewustzijn. We zijn gewend geraakt aan het idee dat we bacteriën de baas kunnen met antibiotica. Het tegendeel is echter waar; dat tonen de ontwikkelingen van de laatste jaren maar al te duidelijk aan. Wij – uit de rijke westerse landen – zullen ons weer moeten realiseren dat we dood kunnen gaan aan infecties. De rest van de wereld heeft dat besef nooit verloren. Met jaarlijks drie miljoen tuberculoseslachtoffers, twee miljoen doden door leverontsteking (hepatitis) en een vergelijkbaar aantal door malaria, hebben zij daar niet de kans voor gekregen.

Op wereldschaal springt vooral **malaria** in het oog; de parasiet[**Plasmodium falciparum**](http://nl.wikipedia.org/wiki/Plasmodium_falciparum)(geen bacterie /maar een eencellige ) die de gevaarlijke **malaria tropica** overbrengt, is tegenwoordig resistent tegen het vroeger zeer effectieve [***Chloroquine***](http://evodisku.multiply.com/wiki/Chloroquine) , en is daardoor nauwelijks meer te bestrijden.

**De mug** die de parasiet naar zijn menselijke gastheer vervoert, heeft zich inmiddels gewapend tegen een aantal insekticiden.

De **tuberkelbacil,** die jaarlijks drie miljoen slachtoffers eist, besmette in de tweede helft van de jaren tachtig een groeiend aantal bewoners in grote Amerikaanse steden, vooral waar mensen dicht bijeen leven onder onhygiënische omstandigheden. Op zulke plekken kan één op de vijf gevonden bacterieën resistent zijn tegen twee zeer courante tuberculosemiddelen: [***Rifampicine***](http://evodisku.multiply.com/wiki/Rifampicine) en[***Isoniazide***](http://evodisku.multiply.com/wiki/Isoniazide). In Europa is dat nog niet één op de honderd.   
Sommige streptococcen zijn resistent tegen[***Penicilline***](http://evodisku.multiply.com/wiki/Penicilline), [***Tetracycline***](http://evodisku.multiply.com/wiki/Tetracycline)***,*** [***Chlooramfenicol***](http://evodisku.multiply.com/wiki/Chlooramfenicol) en [***Erytromycine***](http://evodisku.multiply.com/wiki/Erytromycine) .

**'Superbacterie’ verspreidt zich wereldwijd**

<http://www.nu.nl/wetenschap/2310165/superbacterie-verspreidt-zich-wereldwijd.html>

11 augustus 2010

Wetenschappers van onder meer de Universiteit van Cardiff hebben de 'superbacterie' aangetroffen in patiënten in ziekenhuizen in India, Pakistan, Bangladesh en Groot-Brittannië.

Zeker vijftig mensen zijn ziek geworden als gevolg van de besmetting. Dat schrijven ze in het toonaangevende medisch tijdschrift [The Lancet](http://www.thelancet.com/).

Wereldwijd

De bacterie maakt een enzym met de naam **NDM-1** aan. Dit enzym zorgt voor resistentie tegen bijna alle soorten antibiotica. De onderzoekers waarschuwen dat **het gen dat NDM-1 aanmaakt ook gemakkelijk kan worden overgedragen (=HGT) tussen verschillende bacteriën.**

De kans bestaat dat daardoor ook andere voor mensen gevaarlijke bacteriën resistent worden tegen antibiotica.

Volgens de wetenschappers zullen de 'superbacteriën' zich mogelijk wereldwijd verspreiden door gezondheidstoerisme, zo meldt persbureau [Reuters](http://www.reuters.com/article/idUSTRE67A0YU20100811?rpc=401&feedType=RSS&feedName=scienceNews&rpc=401).

Toerisme

Steeds meer Europeanen en Amerikanen reizen naar Aziatische landen voor medische behandelingen, omdat de ingrepen daar goedkoper zijn. “In India wordt vooral steeds vaker cosmetische chirurgie uitgevoerd voor Europeanen en Amerikanen en het is aannemelijk dat NDM-1 zich daardoor wereldwijd zal verspreiden", schrijft hoofdonderzoeker [Timothy Walsh](http://medicine.cf.ac.uk/person/tim-walsh/).

De wetenschappers onderzochten bacteriemonsters uit verschillende laboratoria van ziekenhuizen in Groot-Brittannië, India, Bangladesh en Pakistan.

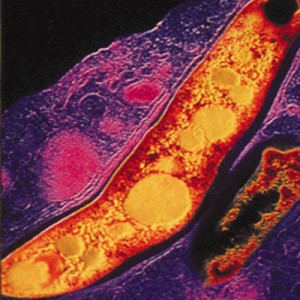
Besmettingen

In sommige Indiase ziekenhuizen bleek al 8 procent van de patiënten besmet met de superbacterie. In Groot-Brittannië werden in totaal 37 gevallen vastgesteld. Het ging vooral om mensen die recentelijk naar India of Pakistan waren afgereisd voor een medische behandeling.

|  |
| --- |
| © NU.nl/Dennis Rijnvis |

**Resistente stam tuberculose duikt op in India**18 januari 2012

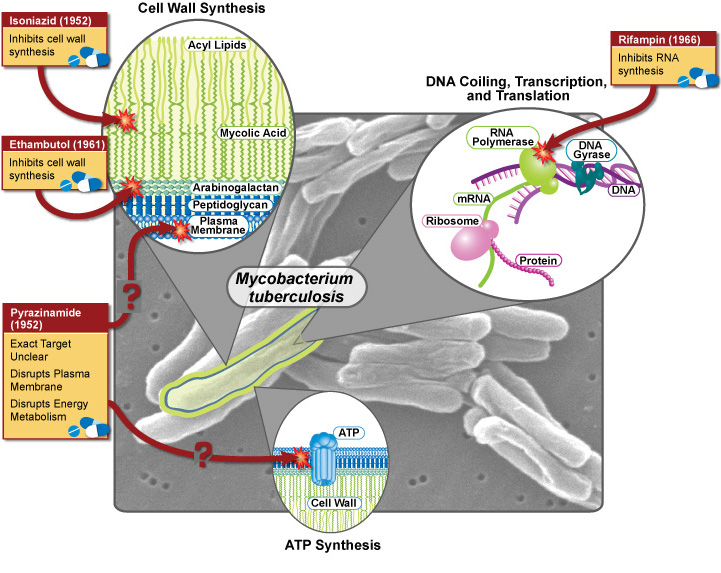
<http://www.nu.nl/wetenschap/2717721/resistente-stam-tuberculose-duikt-in-india.html>



9 / 15

Mycobacterium-Tuberculosis

<http://www.health-healths.com/usually-mycobacterium-tuberculosis>



- Artsen hebben in India voor het eerst een stam gevonden van de bacterie die tuberculose veroorzaakt, die op geen enkele soort antibiotica reageert.   
De stam is resistent geworden voor de medicijnen. Daardoor kunnen mensen die met deze stam besmet raken, niet meer worden genezen. Dat meldde de BBC dinsdagavond laat.

De wereldwijde zorgen over zo'n resistente stam worden steeds groter. Eerder dook in Italië en Iran ook al een versie van 'ongeneeslijke' tuberculose op. In India en China zijn al vormen van tuberculose bekend die op een of meer antibiotica niet reageren.

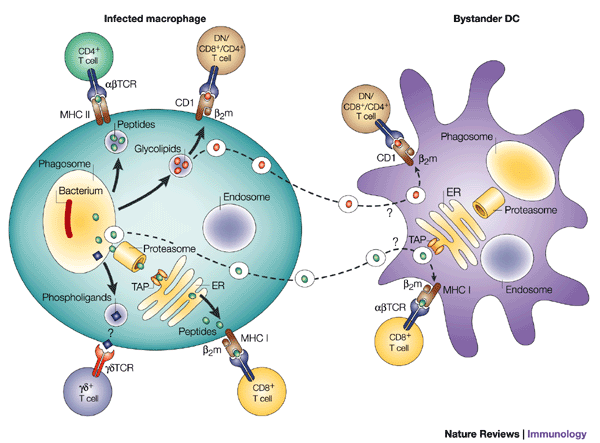
Artsen in Mumbai hebben de afgelopen twee jaar 12 patiënten behandeld ''met een batterij aan medicatie'', maar dat hielp niet. Volgens de doktoren zijn de mensen besmet met een ''compleet resistente'' vorm van tuberculose. Drie van hen zijn inmiddels gestorven.

Het Indiase ministerie van Volksgezondheid heeft meer artsen naar Mumbai gestuurd om onderzoek te doen.

Tering  
Tuberculose, in de volksmond ook wel tering, tbc of tb genoemd, kan door de lucht worden overgedragen. Hoestende of niezende patiënten kunnen de mensen om zich heen dan ook makkelijk verspreiden. De bacterie kan jarenlang in het lichaam verborgen blijven. Als de weerstand van de patiënt afneemt, manifesteert de ziekte zich.

Per jaar krijgen wereldwijd negen miljoen mensen tuberculose, vooral in ontwikkelingslanden. Gemiddeld overlijden van die groep jaarlijks ongeveer twee miljoen personen. In veel landen heeft het gros van de tb-patiënten ook hiv of aids. De twee ziekten versterken elkaar en ondermijnen de overlevingskansen van de patiënt.

De ziekte kan met antibiotica worden aangepakt. Een kuur moet dan maandenlang worden volgehouden, anders kan resistentie ontstaan. Veel mensen stoppen met de medicatie zodra ze zich beter voelen. Dat is meestal voordat de bacterie helemaal uit het lijf is.(1)  
De ziekte is in Nederland /Belgie zo goed als uitgeroeid.



(1)  
Langzaamaan raken steeds meer bacterien resistent.   
Tenzij er de komende jaren totaal nieuwe vormen van antibiotica worden uitgevonden, gaan we te maken krijgen met een hele zooi nare, resistente ziektes.

Resistentie-ontwikkeling kan dus o.a. gebeuren als je je kuur niet afmaakt nadat de ergste verschijnselen zijn afgenomen.   
TBC patienten dienen te worden opgenomen , en na testen pas weer vrijgelaten.   
Dat zou overigens voor alle ernstige infectieziekten moeten gelden  
Maar ik denk niet dat dat een uitvoerbare oplossing is, zeker niet voor infecties die korter behandeld worden. Sowieso wordt in veel landen bij het minste of geringste al een kuurtje voorgeschreven, ik ken verhalen van mensen in Zuid Europese landen die bij een huisartsbezoek niet weggaan voor ze een antiobioticakuur hebben meegekregen voor hun verkoudheid.( meestal viraal dus in antibiotica nutteloos )   
Enige wat je er zelf aan kunt doen is netjes je kuur afmaken, maar vroeger of later gaan antibiotica hun magie verliezen, laten we hopen dat er tegen die tijd alternatieven zijn.

En dan is er natuurlijk ook nog alle discussie omtrent antibiotica in de veesector.Ook het preventief antibiotica toedienen aan de veestapel heeft heel hard meewerkt aan dit resistentie verschijnsel. nij bacterieen   
Het probleem is niet alleen te veel mensen (die antibiotica gebruiken )maar ook teveel onnodig en overvloedig en erg slordig gebruik van antibiotica

**NIEUWE ANTIBIOTICA**

**De zoektocht naar antibioticum-producerende bacteriën.**

Antibioticum-producerende bacteriën, dat klinkt nogal suïcidaal; **antibiotica zijn er toch om bacteriën te doden?**

Het van oudsher bekendste antibioticum -penicilline- komt inderdaad uit een schimmel, maar de meerderheid van de huidige antibiotica komt toch echt uit bacteriën.

Dit zijn zogenaamde [actinomyceten](http://en.wikipedia.org/wiki/Actinobacteria), bacteriën die mede zorgen voor de heerlijke geur van bosgrond. Actinomyceten vormen net als schimmels een dradennetwerk (mycelium) in de bodem, waarmee ze voedsel uit de grond halen.

Als het voedsel opraakt, vormen ze via een ingewikkeld proces sporen, die de barre tijden kunnen doorstaan en op gunstigere plekken weer kunnen ontkiemen. Bij het maken van de sporen eet de actinomyceet als een ware kannibaal een deel van zijn dradennetwerk op. Er komen dan voedingsstoffen vrij en andere bacteriesoorten komen daar graag van mee-eten. **Om deze uitvreters tegen te houden ontpopt de actinomyceet zich tot bacteriedoder, hij produceert antibiotica.**

Uit één theelepeltje tuinaarde kunnen al tientallen **antibioticumproducerende actinomyceten** worden geïsoleerd. Die kun je testen en hopen dat je nieuwe bacteriën en nieuwe antibiotica vindt.

Dat is een hele hoop werk en daar heb je handen voor nodig. **Van Wezel en collega’s** zetten deels in voor een **‘crowdsourcing’ project**, waarbij het publiek kan helpen met echt wetenschappelijk onderzoek. Dit wordt ook wel [*citizen science*](http://en.wikipedia.org/wiki/Citizen_science) genoemd.

De onderzoekers hebben een practicum voor scholen ontwikkeld waarmee leerlingen uit aarde antibioticum-producerende bacteriën kunnen isoleren. Vindt een klas ze, dan kunnen ze de bacteriën opsturen naar **leiden** voor verder onderzoek. Vooral grond meegenomen van een spannende vakantiebestemming is kansrijk, daar kunnen nog wel eens onbekende bacteriën bij zitten.

Op het lab bij **Van Wezel** zoeken ze ook naar deze bacteriën, maar op een net iets andere manier. Daar onderzoeken ze of al **bekende bacteriën, onbekende antibiotica** kunnen produceren.

Het blijkt namelijk dat **veel actinomyceten verschillende antibiotica** kunnen produceren, maar het vertikken. **In Leiden hebben ze de genetische rem hierop ontdekt en kunnen die in het lab verwijderen door toevoeging van bepaalde suikers**. Hiermee staat de weg open naar de productie van allerlei ‘slapende’ antibiotica.

Hoe de nieuwe antibiotica ook ontdekt worden, ze zullen eerst nog getest moeten worden tegen beruchte **multiresistente ziekteverwekkers**; maar als ze die ontgroening doorstaan dan heb je ook wat.

**Attachment:** [rolf hoekstra.pdf](http://images.tsjok45.multiply.multiplycontent.com/attachment/0/TbQnYAooClAAAFJRMPU1/rolf%20hoekstra.pdf?key=evodisku:journal:25&nmid=122706510) **evolutie waar gaat dat heen**

**Attachment:** [Antibiotica en resistentie.pdf](http://images.tsjok45.multiply.multiplycontent.com/attachment/0/TbQnawooClAAAFJRMPw1/Antibiotica%20en%20resistentie.pdf?key=evodisku:journal:25&nmid=122706510)  
**Attachment:** [Antibiotica-234\_1.pdf](http://images.tsjok45.multiply.multiplycontent.com/attachment/0/TbQyhwooClAAAF@Ldqc1/Antibiotica-234_1.pdf?key=evodisku:journal:25&nmid=122706510)  
**Attachment:** [Analyse0801.pdf](http://images.tsjok45.multiply.multiplycontent.com/attachment/0/TbQzRgooClAAAFkgWkc1/Analyse0801.pdf?key=evodisku:journal:25&nmid=122706510) http://www.nvml.nl/downloads/algemeen/Analyse%20archief/Analyse0801.pdf

|  |  |
| --- | --- |
| [tsjok45](http://tsjok45.multiply.com/) | 18, '11  **Upgrade voor antibioticum**  Moleculaire schaar repareert medicijn  Het moleculaire schaartje  Een belangrijk middel tegen bacteriële infecties, het antibioticum vancomycine, wordt bedreigd. Het medicijn heeft steeds minder effect omdat de micro-organismen er ongevoelig voor worden. Maar er is een uitweg: omdat van meer en meer bacteriën duidelijk wordt hoe ze op moleculair niveau functioneren, kunnen wellicht hulptroepen voor vancomycine worden gemobiliseerd die het antibioticum nieuw leven inblazen.  Artsen waarschuwen al jaren dat bacteriën die ziektes als tuberculosis en buikvliesontsteking veroorzaken, in toenemende mate ongevoelig worden voor antibiotica. Zo zijn er al bacteriën die resistent zijn tegen vancomycine, een antibioticum dat wel omschreven is als het ‘laatste redmiddel’, omdat er voorheen amper ongevoeligheid voor bestond. Een voorbeeld zijn enterococcen, bacteriën die onder meer hartklepinfecties kunnen veroorzaken. Normaal verstoort vancomycine de opbouw van de celwand van bacteriën. De organismen weven dikke lagen suiker- en vetmoleculen, en knopen de staarten daarvan aan elkaar vast. Het antibioticum verhindert dat vastknopen, zodat de bacterie een zwakke wand krijgt en sterft. De resistente enterococcen echter hebben de samenstelling van de molecuulstaarten veranderd, door aan het uiterste puntje een afwijkend stukje te hangen. Vancomycine krijgt daar geen vat op, zodat de staarten aan elkaar worden geknoopt en de bacteriën zich met een stevige celwand ongehinderd voortplanten. Maar misschien zal vancomycine zijn goede naam in de toekomst herwinnen. Amerikaanse onderzoekers hebben een moleculaire ‘schaar’ gemaakt die de resistentie tegen het middel ongedaan kan maken. De ‘schaar’ – een zeer klein molecuul – dringt in de bacterie door, en knipt het afwijkend stukje van de staarten van de celwandmoleculen af. De staarten lijken dan weer sprekend op de staarten van niet-resistente bacteriën, zodat vancomycine zijn heilzame werking weer kan doen. De Amerikanen kweekten een stam van resistente enterococcen op een voedingsbodem, en voegden de moleculaire scharen toe, samen met vancomycine. Afhankelijk van de dosering wist het mengsel het aantal bacteriën tot tienduizend keer zo klein te maken, schrijven zij in het wetenschappelijk tijdschrift Science. Of de combinatie ‘schaar plus vancomycine’ ook werkt in een mensenlichaam, is niet getest. Maar het Amerikaanse onderzoek is wel een van de eerste resultaten van een weg die onderzoekers een paar jaar geleden zijn ingeslagen. Die weg leidt niet naar nieuwe antibiotica, want het duurt veel te lang om die te ontwikkelen. In plaats daarvan worden de ziekteverwekkende bacteriën tot op moleculair niveau uitgekleed, in de hoop biochemische processen van de organismen te ontdekken waar de bestaande middelen op kunnen inhaken. Marc Koenen Gabriela Chiosis & Ivo G. Boneca: Selective Cleavage of D-Ala-D-Lac by Small Molecules: Re-Sensitizing Resistant Bacteria to Vancomycin. In: Science, vol. 293, p. 1484 (24 augustus 2001).  [http://www.scientificamerican.com/article.cfm?id=**antibiotics-at-work**](http://www.scientificamerican.com/article.cfm?id=antibiotics-at-work)  **EXISTING ANTIBIOTICS** fight infections by preventing bacteria from making essential substances.  Vancomycin and � - lactam antibiotics interfere with synthesis of the cell wall (1). Erythromycin and tetracycline disrupt ribosomes that make proteins (2). Quinolone antibiotics inhibit enzymes involved in replicating DNA (3), and sulfonamide antibiotics also interfere with DNA synthesis (not shown).  http://www.scientificamerican.com/media/inline/00053953-2E5F-1CBF-B4A8809EC588EEDF_arch2.jpg |

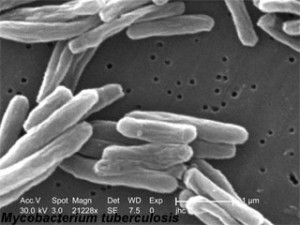
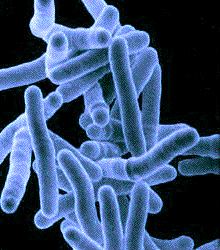
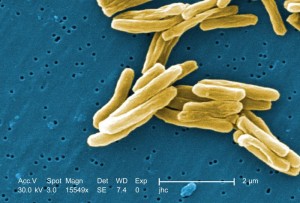
Comment deleted at the request of the author.

|  |  |
| --- | --- |
| [tsjok45](http://tsjok45.multiply.com/) | [edit](http://evodisku.multiply.com/item/edit/evodisku:journal:25+7?xurl=http%3A%2F%2Fevodisku.multiply.com%2Fjournal%2Fitem%2F25%2FANTIBIOTICA) [delete](javascript:confirmLink(%22Are%20you%20sure%20you%20want%20to%20delete%20this%20reply?%22,%20%22/item/delete-reply/evodisku:journal:25+7?xurl=http%253A%252F%252Fevodisku.multiply.com%252Fjournal%252Fitem%252F25%252FANTIBIOTICA&usertoken=U2FsdGVkX1-YNDR4VuUHyuT6M0ujMzJwBAfYPcRABUz5Z2f6f5bU4Q==%22)) [reply](http://evodisku.multiply.com/item/reply/evodisku:journal:25+7?xurl=http%3A%2F%2Fevodisku.multiply.com%2Fjournal%2Fitem%2F25%2FANTIBIOTICA)  [tsjok45](http://tsjok45.multiply.com) wrote on Jul 11, '08  **Antibiotica en resistentie**  **Brock, Biologie of Microorganisms, Eighth Edition 1997, hoofdstuk 11: Microbial Growth Regulation**. Met name 11. 8, 11.9 en 11.13 zijn interessant, deze gaan over antibiotica, Beta-Lactam antibiotica en resistentie. En ook 21.3 en verder ivm diagnostiek van resistentie.  Wat opvallende punten uit deze tekst:   * Antibiotica verstoren metabolische processen in organismen. **Beta-Lactam antibiotica** blokkeren enzymen die de opbouw van celwanden bij bacteri챘n reguleren. Ze werken daarom enkel op groeiende bacteri챘n. Het blokkeren van de enzymen komt doordat de Lactamring het enzymatisch actieve deel van het enzym bezet en niet meer loslaat. PBP's binden dermate sterk aan beta-lactamring dat ze nooit meer ingezet kunnen worden als transpeptidase. De celwand groeit door, maar zonder de versteviging. Daarnaast wordt door dit gebonden complex van antibiotica en PBP de afscheiding van autolysines gestimuleerd (als gevolg van verstoord evenwicht in synthese en hydrolase), waardoor de reeds bestaande celwand wordt afgebroken. * Methicilline is een beta-lactam antibioticum, een afgeleide van penicilline dat beta-lactamase resistent is gemaakt. Dit komt omdat de vorm en samenstelling net anders is dan bij penicilline, zodat het enzym beta-lactamase niet meer kan hechten, maar de structuur nog wel de juiste vorm heeft om aan PBP's te binden. Hierdoor zou het een goed antibioticum moeten zijn tegen de bacteri챘n die zich verdedigen met beta-lactamase. * Resistentie kan via **overerving** of **zelfverwerving** ontstaan. **Resistentiegenen zijn meestal afkomstig van organismen die zelf antibiotica produceren als afweermechanisme. Zij hebben de resistentie nodig opdat ze niet zichzelf vernietigen.**   Onder de juiste omstandigheden kan dit genetisch materiaal uitgewisseld worden met andere organismen die dan ook resistent worden (**HGT** ) .  Vormen van resistentie die allen te vinden zijn in Staphylococcus aureus (zie tabel 11.7 in het boek): 1. Geen bindingspunt voor antibioticum op de cel (bijv. mycoplasmas die geen typische bacterie celwand hebben). 2. Mogelijkheid om antibioticum te vervormen tot onschadelijk eitwit (bijv. beta-lactamasen produceren). 3. Mogelijkheid om het doel van het antibioticum aan te passen, waardoor wederom geen binding mogelijk is. 4. Door genetische verandering ontstane wijziging in metabolisme, waardoor proces waarop antibioticum ingreep niet meer bestaat. 5. Actief naar buiten pompen van binnengedrongen antibioticum. 6. Geen permeabiliteit voor het antibioticum (bijv. door minder porines).   * Resistentiegenen kunnen voorkomen in de **chromosomen** en op **plasmiden**. **Chromosomaal DNA** is enkel via vermeerdering door te geven, **plasmiden kunnen tussen bestaande cellen worden uitgewisseld**. Chromosomale resistente bacteri챘n kunnen hun resistentie dus niet doorgeven aan reeds bestaande cellen, maar **plasmide resistente bacteri챘n kunnen niet resistente cellen alsnog resistent maken.** Deze laatste resistentie is dus veel gevaarlijker. Optie 2 van hierboven komt op zowel chromosomen als plasmiden voor, waardoor de resistentie op beide wijzen doorgegeven kan worden en intact kan blijven. * Dus: methicilline gaat voorbij aan de resistentie van optie 2, want het is ongevoelig voor deze vervormende enzymen, maar loopt bij MRSA tegen een ander probleem aan. Naast PBP-1a, 1b, 2 en 3 wordt er bij MRSA ook een PBP-2a geproduceerd. Dit komt door het mecA-gen, dat waarschijnlijk via andere bacteriesoorten bij toeval in Staphylococcus is gekomen. Deze variant van PBP-2 toont een zeer lage affiniteit voor methicilline waardoor de celwandopbouw niet verstoord kan worden en de cel blijft groeien (zie <http://www.infectieziekten.info/standaard.php3?pagid=683>. Deze site bevat tevens een literatuurlijst die mogelijk interessant is).   Ik kan helaas niet achterhalen waar methicilline precies actief is, en of dat enkel op PBP2 zou zijn. Gezien de resistentie lijkt het daar wel op, want mecA maakt enkel alternatieven voor PBP2, en dus blijft de cel gevoelig op PBP1 en PBP3. Maar ik weet dus niet of het functioneren van PBP2a invloed heeft op de eventuele verstoring van de overige PBP's door antibiotica.  Wel heb ik wat extra informatie op internet opgezocht over de volgende zaken:  **mecA-gen:** [http://www.library.uu.nl/digiarchief/ dip/diss/2002-0917-090124/full.pdf](http://www.library.uu.nl/digiarchief/%20dip/diss/2002-0917-090124/full.pdf) (proefschrift met informatie over het mecA-gen en verwante genen die multiresistentie veroorzaken.  **PBP's (Penecilline bindende prote챦nen):** <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/pza/1999-42/titel.htm> (duitstalige site) PBP 1 = enzymregulatie (evenwicht tussen synthese en hydrolase) -> zonder PBP 1a en 1b geen controle meer over evenwicht = hydrolase neemt overhand PBP 2 = celstrekking -> zonder PBP 2 geen celstrekking maar groei in alle richtingen PBP 3 = celscheidingswand aanbouw (celdeling) -> zonder PBP 3 geen celdeling dus eindeloze strekking = instabiel  **Antibiotica:** <http://dwp.fcroc.nl/microbiologie/de_werking_van_antibiotica.htm>  **Resistentie:** <http://www.vpro.nl/wetenschap/webdocs/print.shtml?3626936+3823365+17020208> <http://www.rivm.nl/infectieziektenbulletin/bul93/golden.html> (over hoe MRSA minder resistent kan worden doordat selectiedruk minder wordt als bepaalde soorten antibiotica niet meer gebruikt worden.)  **MRSA Screening:** <http://www.nvmm.nl/open/tijdschrift_ntmm/ntmm_mei04.pdf> <http://www.rivm.nl/infectieziektenbulletin/bul1303/bericht_mrsa.html> |
| [tsjok45](http://tsjok45.multiply.com/) | [edit](http://evodisku.multiply.com/item/edit/evodisku:journal:25+6?xurl=http%3A%2F%2Fevodisku.multiply.com%2Fjournal%2Fitem%2F25%2FANTIBIOTICA) [delete](javascript:confirmLink(%22Are%20you%20sure%20you%20want%20to%20delete%20this%20reply?%22,%20%22/item/delete-reply/evodisku:journal:25+6?xurl=http%253A%252F%252Fevodisku.multiply.com%252Fjournal%252Fitem%252F25%252FANTIBIOTICA&usertoken=U2FsdGVkX1-YNDR4VuUHyuT6M0ujMzJwBAfYPcRABUz5Z2f6f5bU4Q==%22)) [reply](http://evodisku.multiply.com/item/reply/evodisku:journal:25+6?xurl=http%3A%2F%2Fevodisku.multiply.com%2Fjournal%2Fitem%2F25%2FANTIBIOTICA)  [tsjok45](http://tsjok45.multiply.com) wrote on Mar 3, '08, edited on Apr 24, '11  De structuur van resistentie -mechanismen bij bacterieen  Public release datum: 22--2008 Contact: Nonia Pariente Contact: Nonia Pariente [pariente@embo.org](mailto:pariente@embo.org)  [Pariente@embo.org](mailto:Pariente@embo.org)  49-622-188-91305 European Molecular Biology Organization  (bronnen ; Eureka alert& <http://www.sciencedaily.com/releases/2008/02/080222101547.htm> )  Wetenschappers van de Descartes universiteit van Parijs hebben in de structuur van twee vormen van een enzym een moleculair mechanisme gevonden waarmee bacterieën resistentie tegen meerdere antibiotica kunnen verwezenlijken ...  Het franse onderzoek geeft nieuwe aanwijzingen over de manier waarop bacteriën zich aanpassen aan antibiotica en in welke richting moet worden gezocht bij het ontwerpen van nieuwe geneesmiddelen die tegen dit afweermechanisme ingaan .  Frederic Dardel en collega's kristalliseerden zowel specifieke als breed spectrum vormen van het antibioticum-modificerende **acetyltransferase enzym.**  Uit hun onderzoeks-verslag blijkt dat het **enzym** over een **flexibele/plastisch- actieve site** beschikt die zodanig kan veranderen( door mutatie in de coderende gen(en )dat allerlei (ook nieuwe )antibiotica worden afgebroken en daardoor nutteloos worden  ***"....a mutation to an aminoglycoside acetyltransferase that normally breaks down the antibiotics kanamycin and neomycin (and other structurally similar antibiotics) resultsin an enzyme that can still breakdown aminoglycoside antibiotics, but can now break down structurally unrelated*** [Fluoroquinolone](http://nl.wikipedia.org/wiki/Fluoroquinolone)***antibiotics (eg.*** [Ciprofloxacine](http://nl.wikipedia.org/wiki/Ciprofloxacine)***) ....*** "(1)   Dit verklaart ook ( samen met HGT)waarom dit soort enzym nu deel uitmaakt van het arsenaal van de vele bacteri챘n die voortdurend moeten worstelen om te overleven in het antibioticum-tijdperk.  Nog belangrijker is,dat het onderzoek nieuwe inzichten oplevert voor het ontwerpen van nieuwe antibiotica die de gevolgen(voor mens en dier ) van dit resistentie-mechanisme te niet kunnen doen , en nieuwe bacterieele-infektie -remmers die de doeltreffendheid van de huidige antibiotica kunnen verhogen ...ontwikkelingen die beide moetenkunnen helpen in de strijd tegen de dodelijke resistentie- infecties die steeds vaker voorkomen in o.a. ziekenhuizen.    **Enzyme structural plasticity and the emergence of broad-spectrum antibiotic resistance Fr챕d챕rique Maurice, Isabelle Broutin, Isabelle Podglajen, Philippe Benas, Ekkehard Collatz&Fr챕d챕ric Dardel** <http://www.nature.com/embor/journal/vaop/ncurrent/abs/embor20089.html>  Author Contact Fr챕d챕ric Dardel Tel: +33 1 53 73 95 12; Fax: +33 1 53 73 99 25; E-mail: [frederic.dardel@univ-paris5.fr](mailto:frederic.dardel@univ-paris5.fr)  Editor contact Dr. Nonia Pariente Tel: +4962218891305; Fax: +4962218891230; E-mail: [pariente@embo.org](mailto:pariente@embo.org)  (1) Voor meer details en bespreking zie --> <http://pandasthumb.org/archives/2008/03/how-stupid-do-t.html#more>  <http://en.wikipedia.org/wiki/Aminoglycoside_N6%27-acetyltransferase> <http://en.wikipedia.org/wiki/Kanamycin> <http://en.wikipedia.org/wiki/Ciprofloxacin> |

|  |  |
| --- | --- |
| [tsjok45](http://tsjok45.multiply.com/) | [edit](http://evodisku.multiply.com/item/edit/evodisku:journal:25+5?xurl=http%3A%2F%2Fevodisku.multiply.com%2Fjournal%2Fitem%2F25%2FANTIBIOTICA) [delete](javascript:confirmLink(%22Are%20you%20sure%20you%20want%20to%20delete%20this%20reply?%22,%20%22/item/delete-reply/evodisku:journal:25+5?xurl=http%253A%252F%252Fevodisku.multiply.com%252Fjournal%252Fitem%252F25%252FANTIBIOTICA&usertoken=U2FsdGVkX1-YNDR4VuUHyuT6M0ujMzJwBAfYPcRABUz5Z2f6f5bU4Q==%22)) [reply](http://evodisku.multiply.com/item/reply/evodisku:journal:25+5?xurl=http%3A%2F%2Fevodisku.multiply.com%2Fjournal%2Fitem%2F25%2FANTIBIOTICA)  [tsjok45](http://tsjok45.multiply.com) wrote on Dec 15, '06  **MDR**  Bacteri챘n hebben tegen de veelheid van afweerstoffen die planten en farmaceuten tegen hen in het geweer brengen in principe een heel simpel verdedigingssysteem ontwikkeld. Voor hun zogenaamde **multidrugresistentie- MDR** produceren ze export-eiwitten die een heen heel scala van gifstoffen kunnen herkennen en daarmee de cel uit kunnen werken. In de berberis zitten echter nog weer stoffen die dit naar buiten werken nog kunnen verhinderen. Daaraan danken de giftige alkalo챦den van de berberis hun antibacteriele werking. Zulke twee-component systemen openen een nieuw perspectief op een succesvolle bestrijding van meervoudige resistentie, het antibiotica-wapen is langzamerhand stomp aan het worden.  De Noord-Amerikaanse indianen gebruiken verschillende soorten berberis als geneesmiddel tegen infecties. Paradoxaal genoeg werkt het pure alkalo챦de berberine maar heel matig antibiotisch, terwijl het hele plantenextract de bacteri챘n sterk remt. Wetenschappers hebben nu een tweede alkalo챦d ge챦soleerd dat de werking van berberine versterkt (*Proceedings of the National Academy of Sciences USA. nr. 97, p. 1433*). De stof wordt aangeduid met 5'-methoxyhydnocarpine (**5'-MHC**) en dat blokkeert de pompen die de multidrug-resistentie veroozaken. Moleculaire pompen die het berberine de cel uitpompen - bijvoorbeeld bij de wijd verspreid voorkomende 'etterbak' *Staphylococcus aureus*.  Nu was dat 5'-MHC al langer bekend. Het werd vroeger uit chaulmoogra-olie ge챦soleerd die uit de zaden van de Indische *Hydnocarpus*-boom werd gewonnen (vandaar ook de naam hydnocarpine; chaulmoogra is de Bengaalse naam voor de boomfamilie der *Flacourtiaceae*). Deze olie werd, voordat de antibiotica hun intrede deden, gebruikt in de traditionele geneeskunde van China en Indi챘 als het middel tegen lepra en huidziekten.  Mogelijk bevat het nog een ander alkalo챦d dat analoog aan berberine ook een bacterieremmer is. Doordat de farmaceuten tot nu toe nog zelden naar twee verschillende, elkaar versterkende stoffen, hebben gezocht zijn misschien een aantal mogelijkheden aan hun aandacht ontsnapt. Multicomponenten-cocktails zouden naar voorbeeld van berberis als model kunnen staan voor de ontwikkeling van antibiotica tegen met name de beruchte ***Staphylococcus aureus*** die moeilijk beheersbare secundaire infecties bij verzwakte pati챘nten veroorzaakt.  Aardappel houdt bacterie onthecht  *Volkskrant* 27 mei 2000  Infectieziektenbestrijders in de hele wereld maken zich steeds meer zorgen over de groeiende onwerkzaamheid van de belangrijkste middelen tegen een bacteri챘le infectie, de antibiotica. Al maar vaker worden ze geconfronteerd met bacteri챘n die niet meer reageren op deze bacteriedodende middelen, er resistent tegen zijn geworden.  Nieuwe antibiotica, die overigens maar mondjesmaat ter beschikking komen, dragen evenzeer het risico in zich dat een deel van de bacteri챘n die ze bestrijden, er resistent tegen wordt. Waarna er weer andere middelen moeten komen om ze te doden.  Maar een bacteri챘le infectie bestrijden kan ook anders: zorg ervoor dat de bacterie geen kans krijgt een infectie te veroorzaken. In concreto: laat de bacterie leven, maar blokkeer het mechanisme waarmee zij zich aan lichaamscellen hecht zodat ze de cel niet kan binnendringen.  Vanuit die gedachte zochten onderzoekers van de universiteit van Miami naar plantenextracten die geen bacteri챘n doden, maar wel de aanhechting blokkeren. Ze vonden zo'n extract in de waterige oplossing van het buitenste laagje van de aardappel, aldus onderzoekster Marjorie Cowan deze week op de honderdste algemene vergadering van de American Society for Microbiology in Los Angeles.  De werkzame stof in het aardappelextract bleek het enzym **polyfenol oxidase** te zijn, een algemeen in planten voorkomend eiwit dat onder meer verantwoordelijk is voor de bruinverkleuring van fruit en groenten.  Het enzym blijkt ook in staat streptococcen te verhinderen zich aan de tanden te hechten (챕챕n oorzaak van tandcari챘s) en weet eveneens de hechting van *E. coli* -bacteri챘n aan het urinewegepitheel te blokkeren, zodat urineweginfecties kunnen worden voorkomen, aldus Cowan. |
| [tsjok45](http://tsjok45.multiply.com/) | [edit](http://evodisku.multiply.com/item/edit/evodisku:journal:25+4?xurl=http%3A%2F%2Fevodisku.multiply.com%2Fjournal%2Fitem%2F25%2FANTIBIOTICA) [delete](javascript:confirmLink(%22Are%20you%20sure%20you%20want%20to%20delete%20this%20reply?%22,%20%22/item/delete-reply/evodisku:journal:25+4?xurl=http%253A%252F%252Fevodisku.multiply.com%252Fjournal%252Fitem%252F25%252FANTIBIOTICA&usertoken=U2FsdGVkX1-YNDR4VuUHyuT6M0ujMzJwBAfYPcRABUz5Z2f6f5bU4Q==%22)) [reply](http://evodisku.multiply.com/item/reply/evodisku:journal:25+4?xurl=http%3A%2F%2Fevodisku.multiply.com%2Fjournal%2Fitem%2F25%2FANTIBIOTICA)  [tsjok45](http://tsjok45.multiply.com) wrote on Dec 4, '06  De evolutie van antibioticum resistentie  S.E. Schoustra / Laboratorium voor Erfelijkheidsleer, Wageningen Universiteit.  [Siemen.Schoustra@wur.nl](mailto:Siemen.Schoustra@wur.nl)  <http://www.dpw.wau.nl/genetics/staff/people/siemen%20schoustra/Schoustra%20SE%20%20De%20evolutie%20van%20antibioticumresistentie.htm>  **Op 17 november 2004 promoveerde Sijmen Schoustra aan Wageningen Universiteit op het proefschrift getiteld ‘*Reducing fitness costs associated with antibiotic resistance. Experimental evolution in the filamentous fungus Aspergillus nidulans’.* Promotor was Prof. dr. R.F. Hoekstra en co-promotor was dr.ir. A.J.M. Debets, leerstoelgroep Genetica, Wageningen Universiteit.**  **Samenvatting**  De laatste tientallen jaren hebben vele micro-organismen (bacteri챘n en schimmels) een resistentie ontwikkeld tegen antibiotica. Dit heeft tot gevolg dat antibiotica (een gedeelte van) hun genezende werking tegen microbi챘le ziekteverwekkers hebben verloren. Micro-organismen kunnen door 챕챕n enkele mutatie in het DNA resistentie ontwikkelen tegen een antibioticum. In veel gevallen zijn er fitnesskosten verbonden aan resistentie: in de afwezigheid van antibioticum heeft een resistente stam een verminderde groei in vergelijking met niet-resistente stammen. Resistente stammen kunnen deze kosten echter compenseren met aanvullende mutaties in het DNA die de nadelige effecten van resistentie opheffen zonder de resistentie aan te tasten. Deze mutaties noemt men compenserende mutaties en het proces noemt men compenserende evolutie. Na compenserende evolutie is de resistentie blijvend geworden omdat resistente stammen zich kunnen handhaven naast sensitieve stammen, ook zonder antibioticum in de omgeving. Dit vermindert de effectiviteit van antibiotica.  Het proefschrift beschrijft onderzoek naar de ontwikkeling van antibioticumresistentie en daaropvolgende compenserende evolutie. Met behulp van de modelschimmel *Aspergillus nidulans* en het fungicide fludioxonil is dit proces experimenteel onderzocht onder verschillende omstandigheden. De resultaten laten zien dat resistentie zich gemakkelijk ontwikkelt en dat binnen korte tijd en onder alle onderzochte omstandigheden compenserende mutaties optreden. De belangrijkste conclusie is dan ook dat aangezien het proces van compenserende evolutie zo gemakkelijk optreedt na het gebruik van antibiotica, een blijvende resistentie moeilijk te voorkomen is  Inleiding  Met de ontdekking van penicilline in 1928 door Alexander Flemming begon het tijdperk van de antibiotica. In de jaren '40 van de vorige eeuw werden antibiotica voor het eerst toegepast bij medische behandelingen. Sindsdien is gebleken dat antibiotica erg effectief zijn bij het bestrijden van microbi챘le infecties, niet alleen bij mensen maar ook bij landbouwgewassen. Dit heeft geleid tot een grootschalig gebruik. De laatste (tientallen) jaren is duidelijk geworden dat het grootschalige gebruik van antibiotica resistenties met een blijvend karakter tot gevolg heeft. Een humane ziekteverwekker als *Staphylococcus aureus* is bijvoorbeeld ongevoelig geworden voor vele antibiotica en daarmee tegenwoordig lastig te behandelen (Kacica and McDonald 2004)  In de landbouw worden de meeste microbi챘le infecties op gewassen veroorzaakt door schimmels. In de jaren '50 zijn de eerste fungiciden (antibiotica tegen schimmels) ontwikkeld. In eerste instantie werd vooral gebruik gemaakt van fungiciden met een breed werkingsspectrum zoals zwavel- en koperverbindingen en resistentie kwam toen nog weinig voor. Vanaf de jaren '60 zijn er fungiciden ontwikkeld met een complexere chemische structuur die een specifieke werking hebben tegen 챕챕n bepaalde schimmelsoort (phenylamiden, aminopyrimidinen; Russell 1999). In de eerste jaren na hun introductie zorgden de nieuwe fungiciden voor een grote vooruitgang in gewasbescherming. In de jaren '70 begonnen echter de eerste resistentie schimmels de kop op te steken. In de jaren '90 had 50% van de *Phytophthora infestans* stammen (veroorzakers van de aardappelziekte) een fungiciden-resistentie, met als gevolg dat schimmelinfecties lastiger te bestrijden werden. Hoewel *Phytophthora infestans* geen schimmel is maar een o철myceet, is wel eenzelfde problematiek van toepassing.  In Nederland worden fungiciden voornamelijk gebruikt bij de teelt van snijbloemen en aardappelen. De overheid werkt samen met organisaties als de Land- en Tuinbouw Organisatie (LTO) aan de beheersing van fungicidenresistentie met het beleid om het gebruik van fungiciden te verminderen. In 1990 is hiertoe het Meerjarenplan Gewasbescherming opgesteld met als doel het fungicidengebruik met 35% te reduceren. De evaluatie van dit plan in 2001 liet zien dat het gebruik van fungiciden in Nederland in de periode 1990-2000 niet was gedaald, maar vrijwel gelijk was gebleven op 4.000.000 kilogram actieve stof per jaar (Ekkes et al. 2001).  Het proefschrift beschrijft experimenteel onderzoek naar de ontwikkeling van resistentie en de daarop volgende compenserende evolutie die fitnesskosten verbonden aan resistentie vermindert. Hierbij is gebruik gemaakt van de modelschimmel *Aspergillus nidulans* en het fungicide fludioxonil*.* De gebruikte schimmel is een modelschimmel omdat de genetische architectuur geheel bekend is en er daardoor vele technieken beschikbaar zijn om vragen over genetische veranderingen te beantwoorden (Clutterbuck 1974; Swart and Debets 2004). Fludioxonil wordt onder andere gebruikt om schimmelinfecties op wijnranken te bestrijden (Cabras et al. 1997)  Resistentieontwikkeling als evolutionair proces  Schimmels en andere micro-organismen zoals bacteri챘n kunnen met 챕챕n enkele mutatie in het DNA een resistentie ontwikkelen en zich zo aanpassen aan een milieu met antibiotica. Mutaties in het DNA komen in alle organismen voor met een zeer lage frequentie van ongeveer 챕챕n per miljoen celdelingen. Als een organisme al optimaal is aangepast aan zijn omgeving, hebben mutaties meestal een nadelig effect op de uitgroei en overleving van het individu dat de mutatie oploopt (Wright 1982). Suboptimale groeiomstandigheden zoals de aanwezigheid van een antibioticum, vergroten de kans dat een mutatie een gunstig effect heeft. Het feit dat micro-organismen vaak in populaties van grote aantallen voorkomen, vergroot de kans op het optreden van een dergelijke mutatie in minstens 챕챕n individu van die populatie. Dit resistente individu zal sneller groeien en meer nakomelingen produceren dan niet-resistente individuen en zo de overhand kunnen krijgen.  **In de meeste, zo niet alle gevallen heeft een resistentie ook bijeffecten. Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat een (micro-)organisme zich met een enkele mutatie niet aan alle omstandigheden tegelijk kan aanpassen. De aanpassing die groei mogelijk maakt in een milieu met antibiotica verlaagt tegelijkertijd diezelfde groei in een milieu zonder antibiotica (Lenski 1997; Levin et al. 2000).** Men spreekt in dit verband van **fitnesskosten** verbonden aan antibioticumresistentie, waarbij fitness de groei en overleving in brede zin aanduidt.  **Vanwege deze fitnesskosten zou het goed mogelijk zijn dat resistentie vanzelf weer verdwijnt als het antibioticum niet meer wordt gebruikt; resistente stammen verliezen de concurrentie met niet-resistente stammen en worden op die manier ge챘limineerd.**  **Micro-organismen blijken echter in staat te zijn de fitnesskosten verbonden aan antibioticumresistentie te compenseren door de ontwikkeling van aanvullende mutaties in het DNA, compenserende mutaties genaamd.**  Dit proces heet **compenserende evolutie** en kan tot gevolg hebben dat een resistente stam goed groeit (een hoge fitness heeft) in zowel de aan- als afwezigheid van het antibioticum in het milieu. **Als dit eenmaal het geval is, is de kans groot dat een resistentie blijvend is geworden**.  ***Resistente stammen zullen niet worden ‘weggeconcurreerd’ door niet-resistente stammen, ook niet tijdens de afwezigheid van het antibioticum in het milieu. De ontwikkeling van resistentie met de daaropvolgende ontwikkeling van compenserende mutaties is een evolutionair proces aangezien de meest succesvolle individuen binnen een populatie in frequentie toenemen door selectie.***  **Evolutie bestuderen in een experiment met *Aspergilus nidulans***  Met behulp van micro-organismen kunnen evolutionaire processen experimenteel worden bestudeerd (Elena and Lenski 2003).  Omdat micro-organismen een zeer korte generatietijd hebben (meestal maar een paar uur of minder), **kan na het optreden van een mutatie het effect op de volgende generatie snel worden vastgesteld.**  Ter vergelijking: een generatie bij mensen duurt in Nederland tegenwoordig ongeveer 30 jaar. Van micro-organismen kunnen gemakkelijk grote populaties van miljoenen individuen worden gekweekt. **Ondanks de lage mutatiefrequentie is er dan toch een re챘le kans dat er inderdaad een mutatie optreedt in 챕챕n of meer individuen gedurende enkele weken**.  De schimmel ***Aspergillus nidulans*** groeit aan het oppervlak van een groeimedium en vormt een netwerk van schimmeldraden (mycelium). Onder normale omstandigheden groeit de schimmel netjes radiaal uit vanuit het punt van aanenten (Figuur 1). Onder suboptimale omstandigheden (zoals groeimedium met het fungicide toegevoegd) is er een re챘le kans, dat er tijdens het uitgroeien een mutatie optreedt met een groeiverhogend effect. Vanaf het punt waar de mutatie optreedt, zal het mycelium sneller gaan groeien en een sector met verhoogde groei vormen (Figuur 1)  .  Normale groei  Suboptimale groei  Figuur 1. Optimale (links) en suboptimale groei (rechts) na zes dagen van de schimmel *Aspergillus nidulans* op een voedingsbodem. Onder suboptimale omstandigheden kan er een mutatie optreden met een gunstig effect op de uitgroei. Na een dergelijke mutatie wordt een sector gevormd die sneller uitgroeit dan de rest van het mycelium.  We hebben, door de schimmel te laten groeien op een medium met fungicide, verschillende resistente mutanten kunnen selecteren die goed groeien op het medium met fungicide. Genetische analyse heeft aangetoond dat er 챕챕n enkele mutatie aan deze resistentie ten grondslag ligt. De resistente stammen hebben fitnesskosten op medium zonder fungicide, hier groeien ze gemiddeld half zo snel uit als niet-resistente stammen. Dit betekent dat voor resistente stammen medium *zonder* fungicide een suboptimale groeiomstandigheid is geworden.  We hebben vervolgens 챕챕n resistente stam geselecteerd voor een experiment om compenserende evolutie te bestuderen. Tijdens dit experiment werd deze stam ge챘nt op vast medium. Na uitgroei van zes dagen werd het verst uitgegroeide mycelium geselecteerd. Hiervan werd een klein gedeelte overgebracht naar vers medium (Figuur 2).  Deze cyclus werd meerdere malen herhaald. Door bij elke keer overenten de uitgroei op te meten, kon het proces van evolutie worden gevolgd in de tijd. Van de resistente stam werden meerdere replica's gebruikt (in totaal 40) die onafhankelijk van elkaar dezelfde behandeling van overenten kregen. De groeiomstandigheden waren niet voor alle replica's gelijk; de replica's zijn verdeeld over drie verschillende groeiomstandigheden om de gevolgen van verschillende manieren van fungicidengebruik te onderzoeken. De verschillende omstandigheden waren: (1) medium zonder fungicide, (2) medium met eerst veel fungicide dat bij elke keer overzetten iets afnam om na 12 keer overzetten op nul te komen en (3) medium waar elke eerste drie keer geen fungicide in zat maar elke vierde keer wel.  **(zie de url van het proefschrift voor de figuren)**  Figuur 2. Opzet van het experiment van compenserende evolutie. De resistente stam werd aange챘nt in het midden van een Petri schaal. Na zes dagen bebroeden (zie ook Figuur 1) werd het verst uitgegroeide stukje van het mycelium geselecteerd en overgebracht naar vers medium. Dit experiment werd uitgevoerd met 40 replica's, verdeeld over drie verschillende groeicondities.  De resultaten laten zien dat onder alle gekozen groeiomstandigheden de replica's gemiddeld genomen na 27 keer overenten sneller groeien dan aan het begin van het experiment. De snellere groei is veroorzaakt door compenserende mutaties die bij de verschillende replica's op verschillende momenten in de loop van de 27 cycli zijn ontstaan. Er zijn verschillen in groeisnelheid ontstaan tussen de replica's onderling tijdens de 27 keer overenten. Niet alle replica's hebben hun uitgroei kunnen verbeteren, er zijn echter ook zeven replica's die hun groei zo veel verbeterd hebben dat ze nu op medium *zonder* fungicide zelfs beter groeien dan de niet-resistente stammen.  De resultaten laten tevens zien dat er geen invloed is van de verschillende omstandigheden die gekozen waren. De wisselende aan- en afwezigheid van fungicide blijkt geen vertragend of versnellend effect te hebben op het proces van compenserende evolutie. Genetische analyse heeft laten zien dat 1, 2 of 3 mutaties met duidelijk waarneembaar effect verantwoordelijk zijn voor het proces van compenserende evolutie  Gevolgen voor de praktijk van fungicidengebruik en resistentiebeheersing  Dit onderzoek heeft laten zien dat er twee stappen zijn in het ontstaan van een blijvende fungicidenresistentie. De eerste stap is het optreden van de resistentiemutatie. De tweede stap is het proces van compenserende evolutie dat ervoor zorgt dat ook in afwezigheid van fungicide, resistente stammen zich kunnen handhaven naast niet-resistente. Dit vermindert de effectiviteit van fungiciden als middel om schimmelinfecties te bestrijden. Beheersing van fungicidenresistentie en de bijbehorende problematiek richt zich in de praktijk onder andere op het voorkomen of vertragen van tenminste 챕챕n van beide stappen. Dit onderzoek laat echter zien dat deze aanpak weinig kansrijk zal zijn.  Voor resistentie is slechts 챕챕n enkele mutatie nodig. Aangezien schimmels vaak in grote aantallen voorkomen, is het waarschijnlijk dat minstens in 챕챕n individu een resistentiemutatie zal optreden. Voor een blijvende resistentie is compenserende evolutie nodig. Dit onderzoek heeft laten zien dat voor dit proces slechts een beperkt aantal mutaties nodig is en dat er geen vertragend effect is van verschillende groeiomstandigheden die de toepassing van verschillende spuitregimes hebben nagebootst. Ook het ontstaan van deze mutaties is moeilijk te verhinderen, ook met de toepassing van verschillende spuitregimes. Dit leidt ertoe dat het essentieel is om methoden van gewasbescherming te bevorderen die niet of minder gebruik maken van fungiciden. Gedacht kan worden aan het gebruik van gewassen die minder gevoelig zijn voor infecties door schimmels en aan diverse vormen van gewasdiversificatie zodat een schimmelinfectie minder snel om zich heen zal grijpen. Ook moet er bij het ontwikkelen van nieuwe gewassen aandacht worden besteed aan de natuurlijke afweer die planten hebben tegen infecties.  Dankbetuiging  Saskia P.W. Ivens heeft meegewerkt aan dit artikel.  Literatuurverwijzingen  Cabras, P., A. Angioni, V. L. Garau, M. Melis, F. M. Pirisi, E. V. Minelli, F. Cabitza, and M. Cubeddu. 1997. Fate of some new fungicides (cyprodinil, fludioxonil, pyrimethanil and tebuconazole) from vine to wine. Journal of Agricutural and Food Chemistry 45:2708-2710  Clutterbuck, A. J. 1974. *Aspergillus nidulans*. Pp. 447-510 *in* P. C. King, ed. Handbook of Genetics. Plenum Press, New York.  Ekkes, J. J., P. A. M. Besseling, and G. H. Horeman. 2001. Evaluatie Meerjarenplan Gewasbescherming, eindevaluatie van de taakstellingen over de periode 1990-2000. Expertisecentrum LNV, Ede.  Elena, S., and R. Lenski. 2003. Evolution experiments with micro-organisms: dynamics and genetic basis of adaptation. Nature Reviews Genetics 4:457-469.  Kacica, M., and L. C. McDonald. 2004. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. MMWR 53:322-323.  Lenski, R. E. 1997. The cost of antibiotic resistance - from the prespective of a bacterium. Pp. 131-151 *in* D. J. Chadwick and J. Goode, eds. Antibiotic resistance: Origins, Evolution and Spread. Ciba Foundation, Wiley, Chichester.  Levin, B. R., V. Perrot, and N. Walker. 2000. Compensatory Mutations, Antibiotic Resistance and the Population Genetics of Adaptive Evolution in Bacteria. Genetics 154:985-997.  Russell, P. 1999. Fungicide resistance management: into the next millennium. Pesticide Outlook:213-215.  Swart, K., and A. J. M. Debets. 2004. Genetics of *Aspergillus*. Pp. 21-37 *in* U. Kueck, ed. The Mycota II, *Genetics and Biotechnology*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg.  Wright, S. 1982. Character change, speciation, and the higher taxa. Evolution 36:427-443.  <http://www.dpw.wur.nl/genetics/staff/people/siemen%20schoustra/Schoustra%20Backgroud.htm>  <http://www.dpw.wur.nl/genetics/staff/people/siemen%20schoustra/Schoustra%20SE%20Natural%20and%20artificial%20selection%20in%20experimental%20evolution%20in%20Aspergillus%20nidulans.htm>  <http://www.dpw.wur.nl/genetics/staff/people/siemen%20schoustra/Velvet%E2%80%93%20strain%20of%20Aspergillus%20nidulans%20exhibits%20non-circadian%20light%20inducible%20rhythm.htm>  Reducing the cost of resistance; experimental evolution in the filamentous fungus *Aspergillus nidulans*  <http://www.dpw.wur.nl/genetics/staff/people/siemen%20schoustra/Velvet%E2%80%93%20strain%20of%20Aspergillus%20nidulans%20exhibits%20non-circadian%20light%20inducible%20rhythm.htm> |

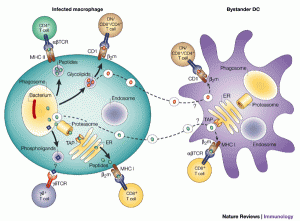
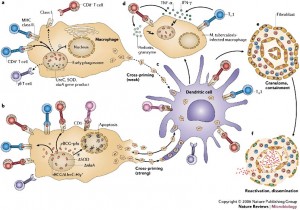
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| [tsjok45](http://tsjok45.multiply.com/) | [edit](http://evodisku.multiply.com/item/edit/evodisku:journal:25+3?xurl=http%3A%2F%2Fevodisku.multiply.com%2Fjournal%2Fitem%2F25%2FANTIBIOTICA) [delete](javascript:confirmLink(%22Are%20you%20sure%20you%20want%20to%20delete%20this%20reply?%22,%20%22/item/delete-reply/evodisku:journal:25+3?xurl=http%253A%252F%252Fevodisku.multiply.com%252Fjournal%252Fitem%252F25%252FANTIBIOTICA&usertoken=U2FsdGVkX1-YNDR4VuUHyuT6M0ujMzJwBAfYPcRABUz5Z2f6f5bU4Q==%22)) [reply](http://evodisku.multiply.com/item/reply/evodisku:journal:25+3?xurl=http%3A%2F%2Fevodisku.multiply.com%2Fjournal%2Fitem%2F25%2FANTIBIOTICA)  [tsjok45](http://tsjok45.multiply.com) wrote on May 2, '05, edited on Jul 2, '11  **Antibiotica: Chemische wapens uit de natuur**  <http://www.kennislink.nl/web/show?id=99242&showframe=content&vensterid=811&prev=99241>   |  | | --- | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif |   **Door puur toeval ontdekte Alexander Fleming in 1928 een bacteriedodende schimmel tijdens zijn werk aan bacteriecultures. Zich zeer bewust van de mogelijkheden van bacteriedodende stoffen, experimenteerde Fleming enige jaren met extracten van de schimmel. Uiteindelijk leidde zijn werk, samen met dat van anderen, tot de isolatie van het meest bekende antibioticum ter wereld: penicilline.**  Minder bekend is dat de antibiotische activiteit van de producerende schimmel al in 1875 werd beschreven door J. Tyndall en in 1925 nogmaals door D. Gratia. Het is aannemelijk dat er meer van dergelijke waarnemingen zijn geweest, die evenals de bovenstaande twee, niet tot een concreet medicijn hebben geleid. Ook na de ontdekking van de penicillineproducent *Penicillium notatum*, moest er nog een hoop werk verzet worden. In een enkele maanden durende chemische *tour de force* hebben de vasthoudende Howard Florey en Ernst Chain het actieve bestanddeel in bruikbare hoeveelheden uit schimmelextracten opgezuiverd. Hun succes leidde tot de produktie, door farmaceutische bedrijven, van voldoende penicilline voor gebruik in de latere jaren van de Tweede Wereldoorlog. Een Nobelprijs voor de drie heren was later dan ook niet meer dan logisch.  **Overvloed van antibiotica in de bodem** Nog zeer vele antibiotica zijn naderhand ontdekt bij het screenen van grote hoeveelheden bacteri챘n en schimmels. Er zijn voorbeelden te over, maar 챕챕n van de eerste was toch wel streptomycine door Waksman, ge챦soleerd uit *Streptomyces griseus*. Dit type bodembacterie bleek een vrijwel onuitputtelijke bron van nieuwe typen antibiotica; bijvoorbeeld tylosine uit *S. fradiae*, rifampicine uit *S. mediterraneus*, erythromycine uit *S. erythraeus* en hygromycine uit *S. hygroscopicus.*  Deze antibiotica bleken niet allen even bruikbaar in de geneeskunde, maar vonden hun plek in de moleculaire gereedschapskist van vele laboratoria. Antibiotica betekend namelijk letterlijk ‘tegen leven’. Sommige antibiotica zijn dan ook zeer giftig voor vele typen organismen. Meestal wordt met de term antibioticum, tenzij anders vermeld, een anti-bacterieel antibioticum bedoeld. Antibiotica tegen schimmels worden meestal antimycotica genoemd.  **Werkingsmechanisme antibiotica** Antibiotica die gebruikt worden als medicijn, delen meestal de eigenschap dat ze zeer giftig zijn voor de te bestrijden bacteri챘n of schimmels en niet of slechts mild toxisch zijn voor de mens. Dit heeft te maken met hun werkingsmechanisme. Penicilline remt bijvoorbeeld een stap in de opbouw van de bacteri챘le celwand. De celwand is de behuizing van de bacterie dus het spreekt voor zich dat een bacterie met een celwand die half af is niet kan leven. Omdat menselijke cellen geen celwanden bevatten, zijn mensen in principe niet gevoelig voor penicilline.  Het antibioticum streptomycine echter remt een stap in de eiwitsynthese die plaatsvindt in de ribosomen. Nu bevatten menselijke cellen ook ribosomen in het cytoplasma, toch worden deze niet geremd door streptomycine. Dit komt omdat eukaryoten (organismen die een echte celkern hebben), waartoe ook de mensen behoren, andere type ribosomen bevatten dan de prokaryote bacteri챘n. De bacteri챘n bevatten ribosomen van het 70S type, terwijl menselijke cellen ribosomen van het 80S type bevatten. Nu is er een maar aan dit verhaal. Mitochondri챘n in menselijke cellen stammen af van bepaalde bacteri챘n. Althans, dat denken veel wetenschappers die de *endosymbiont theorie* aanhangen. Ze bevatten daarom ook streptomycine gevoelige ribosomen van het 70S type. Een te hoge dosis streptomycine is dus uiteindelijk ook voor de mens fataal.  Antibiotica remmen dus noodzakelijke levensprocessen bij bacteri챘n. Deze processen zijn of niet aanwezig in de mens of ze zijn bij bacteri챘n anders. Eukaryote antibiotica remmen dus selectief eukaryote levensprocessen. Een voorbeeld is alfa-amanitine, een cyclisch peptide (klein eiwit) uit de schimmel *Amanita phalloides*, waarvan de paddestoel bekend staat als de uiterst giftige groene knolamaniet. Dit eukaryote antibioticum ontregelt de vertaling van DNA naar RNA. Meer nauwkeurig: het remt de werking van RNA polymerase II, verantwoordelijk voor de produktie van mRNA, al in zeer lage concentraties. Het mitochondriale RNA polymerase is net als het bacteri챘le ongevoelig voor amanitine, maar wel voor het anti-bacteri챘le antibioticum rifampicine. Zo kan de combinatie rifampicine en amanitine gebruikt worden om te laten zien welk organel (de kern of het mitochondrium) een bepaald eiwit (RNA) maakt. Rifampicine is verder bruikbaar als geneesmiddel tegen bacteri챘le infecties. Amanitine kan alleen in laboratoria gebruikt worden.  Er bestaan ook antibiotica die processen van zowel bacteri챘n als eukaryoten ontregelen. De eiwitsyntheseremmer *puromycine* is daarvan een goed voorbeeld. Het gebruik van puromycine is daarom vrijwel beperkt tot onderzoek naar eiwitsynthese.  **Structuur penicilline** De reden dat Fleming er niet in slaagde penicilline te isoleren hangt nauw samen met het werkingsmechanisme van het antibioticum. Penicilline is namelijk zeer reactief door de beta-lactamring; een ring van vier atomen, waarbij een enorme ‘spanning’ op de verbindingen tussen de atomen staat. Dit resulteert in een hoge reactiviteit van de ‘peptide’ binding tussen C=O en N.   |  | | --- | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif |   http://www.kennislink.nl/upload/99250_962_1061385873590-afb1.jpgAfb. 1: Algemene structuur van een penicilline. De reactieve binding is in rood weergegeven.   |  | | --- | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif |   De eerste aanwijzingen voor het werkingsmechanisme van penicilline kwamen van een serie proeven gedaan door J. Lederberg. Zoals bovengenoemd verstoort penicilline de opbouw van de bacteri챘le celwand. Hij toonde dit aan doordat bacteri챘n blootstelling aan penicilline wel kunnen overleven als ze maar in een isotoon medium groeien. Een isotoon medium heeft dezelfde osmotische waarde als het bacteri챘le cytoplasma.  Een bacterie zonder celwand heeft alleen zijn celmembraan nog als barri챔re naar de buitenwereld. Hij zag dat de bacterie in het isotone medium wel kon groeien maar dat de originele vorm verdween. De 'worstjes' (staafvormige bacteri챘n) werden nu bolletjes (zie afbeelding 2). De celwand wordt dus aangetast door het antibioticum. Worden de bacteri챘n in een normaal (hypotoon; met een lagere osmotische waarde) medium in contact gebracht met penicilline dan verliezen ze hun celwand en barstten ze door de instroom van water. De intacte celwand voorkomt normaal het knappen van de cellen door tegendruk te bieden aan het instromende water.   |  | | --- | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif |   http://www.kennislink.nl/upload/99253_962_1061385873555-afb2.jpgAfb. 2: Door de stevige celwand (groen) is de bacterie staafvormig. Bovendien biedt de wand tegendruk aan het binnenstromende water (rode pijl). Wordt de bacterie overgebracht naar een isotoon milieu en daar blootgesteld aan penicilline (A), dan verliest de cel zijn vorm doordat de celwand geen stevigheid meer biedt. In- en uitstroom van water zijn in een isotoon medium gebalanceerd. Wordt de naakte bacil in een normaal hypotoon medium geplaatst (B) dan begint de instroom van water; omdat de cel zonder celwand geen tegendruk kan genereren barst de cel na korte tijd (C).   |  | | --- | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif |   Verder onderzoek toonde aan dat penicilline een essenti챘le stap in de verknoping van de celwand verstoort, waardoor de celwand zo zwak wordt dat ze de druk van het naar binnen gutsende water niet meer kan weerstaan.  **Meer dan een mechanisme** Andere antibiotica hebben een geheel andere manier om hun doeleiwit te remmen. Zo veranderen de meeste eiwitsyntheseremmers niets aan hun doeleiwitten, maar binden ze zo sterk aan hun doelwit dat het eiwit bepaalde functies niet meer kan uitvoeren. De binding van bijvoorbeeld streptomycine aan zijn doelwit, het ribosoom, verstoort de verlenging van de te maken eiwitketens, doordat het ribosoom minder goed onderscheid kan maken tussen tRNA moleculen die van essentieel belang zijn voor de vertaling van mRNA in aminozuren. Binding van streptomycine verhoogt de foutenfrequentie van het ribosoom dan ook, van 1:10.000 naar 1:500. Dit betekent dat bij een gemiddelde eiwit lengte van 250 aminozuren, de helft van de afgeleverde eiwitten een fout bevat. Die hoeveelheid onwerkzame eiwitten belemmert het functioneren van de cel, waarna deze sterft.  **Het waarom van antibiotica** Een vraag die men zich sinds de ontdekking van antibiotica-producerende bacteri챘n heeft gesteld is het waarom van deze antibiotica-produktie. Deze bacteri챘n moeten namelijk speciale voorzorgen nemen, om niet door hun eigen produkten te worden omgebracht. Verschillende hypothesen zijn in de loop der jaren opgesteld en hieronder volgen er een paar.  **Overschot** Een van de elegantere hypothesen ziet antibiotica als ware het ‘overschotmoleculen’ van een onder druk staand metabolisme of ongebalanceerde groei. Hierbij kunnen tussenproducten van reacties niet snel genoeg worden omgezet in het eindprodukt en worden deze dan maar omgezet in een verder nutteloos molecuul. Sinds de opkomst van de moleculaire genetica is dit geen houdbare positie meer, want het blijkt dat er wel degelijk kosten aan de antibioticaproduktie verbonden zijn.  **Een kostbare zaak** Om inzicht te verschaffen in de kosten van antibioticaproduktie voor de betreffende organismen, enige feiten over de produktie van tylosine, een eiwitsyntheseremmer uit *Streptomyces fradiae*. Het genoom van *S. fradiae* bevat twee resistentiefactoren, 5 genen (bij elkaar 41.000 baseparen) voor het centrale eiwitcomplex, nog eens 17 bijkomende synthesegenen voor zijketens en dergelijke en nog een groep genen die het geheel dient te reguleren. Alles opgeteld komt dat neer op 85 kbp (kilo baseparen), 1% van het genoom! Daarbij dienen waarschijnlijk nog een aantal op dit moment onbekende genen te worden opgeteld. De produktie van een antibioticum is dus alles behalve een metabool ongelukje! Al deze getallen wijzen op een belangrijke functie van het antibioticum voor de producent! Maar wat zou dit kunnen zijn?  **Chemische oorlogvoering of praatgroep?** Een populaire gedachte behelst het gebruik van antibiotica als chemisch wapen in de strijd om het bestaan. Als *Penicillium chrysogenum*sporen op een lekkere kaas landen, gaan ze deze gebruiken als voedingsbodem. Nu is het voorstelbaar dat bacteri챘n die tegelijkertijd op deze kaas gaan groeien niet welkom zijn. Niet alleen omdat ze beroerde tafelmanieren hebben, maar ook omdat het voedsel belangrijk is voor de overleving en voortplanting van de schimmel. Om dit voedsel veilig te stellen vergiftigt Penicillium de kaas maar alvast, zodat de bacteri챘n niet verder kunnen groeien. Omdat *P. chrysogenum* zelf nog wel van het zojuist vergiftigde voedsel moet kunnen eten, heeft de schimmel gedurende de evolutie een selectief vergif ontwikkeld, dat volstrekt ongevaarlijk is voor de producent zelf. Dit lijkt vrij duidelijk.  Bij de meeste streptomyceten ligt deze hypothese wat moeilijker, vooral omdat nooit voldoende hoge -lees dodelijke- concentraties in het leefmilieu van de producenten zijn aangetoond. Een probleem bij het bedenken van een geschikte hypothese is het generaliserende karakter van een hypothese die begint met de woorden "Antibiotica dienen....". Het bestaan van grote structuurverschillen tussen verschillende antibiotica kan wel eens wijzen op een zeer wijd spectrum aan functies voor deze moleculen. De enige overeenkomst van dit soort moleculen is dat ze giftig zijn voor (sommige) organismen maar dat zou best wel een toevallig 'ongeluk' kunnen zijn.  Antibiotica zijn namelijk onderdeel van een veel grotere klasse van moleculen die gezamenlijk de secundaire metabolieten heten. Dit zijn moleculen die niet essentieel zijn voor normale cellulaire groei of voortplanting. Ze komen in alle rijken van het leven voor. Niet alle secundaire metabolieten zijn antibiotica; sommige veroorzaken hallucinaties in mensen, andere zijn anderszins farmacologisch actief, weer andere schijnen absoluut geen voor mensen interessante eigenschappen te hebben. Het enige dat vele antibiotica onderscheidt van andere secundaire metabolieten is dat de producent voorzorgen dient te nemen, opdat het organisme zelf niet vergiftigd wordt.  Onderzoekers moeten dus niet denken dat wanneer voor een antibioticum een functie wordt gevonden dit meteen de vraag naar de functie van andere antibiotica oplost. Daarom is het misschien beter te spreken over een functie van een specifiek antibioticum. Zo is van het niet klinisch toepasbare antibioticum *thiostrepton* gevonden dat het de expressie van enkele genen in streptomyceten (een groep bodembacteri챘n) verandert.  Recenter onderzoek aan veel meer genen en met meer soorten antibiotica in Salmonella liet zien dat blootstelling van de bacterie aan zeer lage concentraties antibioticum de expressieniveaus van ongeveer 5% van het totaal aantal genen verandert. Zou het kunnen dat bodembacteri챘n elkaars genexpressie, ten goede of ten kwade, be챦nvloeden door het afscheiden van zeer kleine hoeveelheden antibiotica? Misschien communiceren de bacteri챘n zo met elkaar. Nu is het niet zo dat de bacteri챘n al babbelend door het leven gaan, maar ze houden elkaar wel op de hoogte van hun welzijn en aantal.  Deze communicatie is bekend bij sommige bacteriën, hoewel nog niet is aangetoond dat antibiotica hier een rol bij spelen. Het elkaar op de hoogte stellen van het aantal buren gebeurt door het uitscheiden van een molecuul dat alle bacteriën meten; hoge concentraties van dat molecuul wijzen op grote hoeveelheden bacteriën. Op basis daarvan ‘besluiten’ de bacteriën bijvoorbeeld hun gastheer te infecteren. Dit fenomeen is bekend onder de naam *Quorum-sensing*. Het gebruik van een antibioticum in deze context is zoals gezegd nog niet waargenomen. De veranderde genexpressie wijst echter op een dergelijke functie. De communicatie-hypothese maakt het dan aannemelijk dat het antibiotisch effect per ongeluk is.  Penicilline, gemaakt door een schimmel, die er zelf geen last van heeft, omdat schimmels geen peptidoglycaan (hoofdbestanddeel van de bacteri챘le celwand) bevatten, lijkt echter vrij duidelijk bedoeld als chemisch wapen. De producent elimineert op deze wijze de concurrentie van snelgroeiende bacteri챘n die hetzelfde voedsel gebruiken. Het mag duidelijk zijn dat een eenduidig antwoord op de algemene vraag over het waarom van antibiotica nog op zicht laat wachten. Kortom, wij weten het (nog) niet.  **Penicilline - Van dichtbij bekeken** De celwand van bacteri챘n als *Staphylococcus aureus*, een bekende veroorzaker van ziekenhuisinfecties bij pati챘nten, is eigenlijk een groot molecuul van in elkaar verstrengelde peptiden en suikerketens dat als een 'jas' om de cel heen zit. Een belangrijke reactie in de vorming van deze celwand is het aaneenknopen van twee korte aminozuurketens door het enzym *glycopeptide transpeptidase*. De aldus gevormde brug is bepalend voor de sterkte van de celwand.  Nu gaan chemische reacties in cellen meestal nooit vanzelf, maar worden ze gekatalyseerd (versneld) door enzymen. Enzymen versnellen reacties door de reagerende stoffen (substraten) in hun katalytisch centrum bijeen te brengen en te vervormen, waardoor ze eerder zullen reageren. Vaak reageert een enzym zelfs met een van de substraten en komt dan later weer vrij. Dit geldt ook voor het *glycopeptide transpeptidase*, zoals te zien is in de afbeelding, waarbij een Serine uit het katalytisch centrum reageert met een van de substraten.   |  | | --- | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif |   http://www.kennislink.nl/upload/99262_962_1061385873490-Kader1.jpgAfb. 3: Het enzym glycopeptide transpeptidase bindt eerst zijn eerste substraat met behulp van een OH-groep uit het katalytisch centrum. Vervolgens koppelt het tweede peptide aan het vastzittende substraat. Daarbij wordt het enzym bevrijd en de peptidebrug gevormd.   |  | | --- | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif |   **Zelfmoord** Als penicilline vergeleken wordt met het eerste substraat, terwijl het in het katalytisch centrum van een transpeptidase zit, dan valt op dat bepaalde bindingen erg op elkaar lijken. Zo sterk zelfs dat het transpeptidase penicilline behandelt als ware het een normaal substraat. De koolstofatomen van de vijfring houden de C-N binding van penicilline steeds in een bepaalde positie, die lijkt op de C-N positie van het tetrapeptide. Penicilline doet zich als het ware voor als een legitiem substraat voor het transpeptidase en bindt dan ook sterk aan het enzym.  Dat enzym voert vervolgens getrouw de reactie uit die tot zijn katalytische dood leidt: het verbreekt de binding tussen het koolstof- en stikstofatoom in de beta-lactamring, waarbij een aminozuur van het enzym gebonden wordt aan het koolstofatoom. Vervolgens wacht het enzym tot een pentapeptide binnenkomt om het substraat over te nemen. Dit komt echter niet, omdat de thiazolidinering van penicilline nog steeds via een C-C binding gebonden is aan het enzym en zo als het ware het katalytisch centrum verstopt.   |  | | --- | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif |   http://www.kennislink.nl/upload/99265_962_1061385873452-Kader2.jpgAfb. 4: De reactie van glycopeptide transpeptidase met penicilline. Omdat penicilline op het tetrapeptide lijkt, vormt de serine uit het katalytisch centrum een ester binding met de beta-lactamring. De thiazolidering blokkeert vervolgens het katalytisch centrum, waardoor pentaglycine (normaal substraat 2) niet in staat is het enzym te bevrijden.   |  | | --- | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif |   Het enzym is nu inactief, *crosslinks* worden niet meer gemaakt waardoor de celwand geen tegendruk meer biedt aan het instromende water. De bacterie zwelt op en barst. De manier waarop het glycopeptide transpeptidase zelf zijn katalytisch einde bewerkstelligt is kenmerkend voor een groep enzymremmers en wordt aangeduid met zelfmoord. Zo’n remmer heet dan zelfmoordremmer (of in het Engels *suicide inhibitor*).  **Bronnen:** L. Stryer. Biochemistry The Ribosome; Structure, Function, Antibiotics and Cellular Interactions (ASM Press)  Ee-Been Goh, Grace Yim, Wayne Tsui, JoAnn McClure, Michael G. Surette, and Julian Davies. (2002) *"Transcriptional modulation of bacterial gene expression by subinhibitory concentrations of antibiotics"* . Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 99, Issue 26, p17025-17030  **Zie ook:**   |  |  | | --- | --- | | http://www.kennislink.nl/upload/556_926_556_926_blauwrondje.gif | [Alexander Fleming (Eng.)](http://www.time.com/time/time100/scientist/profile/fleming.html) |   **Voor vragen of opmerkingen n.a.v. dit artikel kunt u mailen met:**   |  |  | | --- | --- | | http://www.kennislink.nl/upload/556_926_556_926_blauwrondje.gif | [Expertise Centrum Biologie, NIBI](mailto:vraaghetECB@nibi.nl) |  |  | | --- | | http://www.kennislink.nl/upload/5_26_empty.gif |   30 jun 2011  BRON NIEUWE ANTIBIOTICA ONTDEKT  <http://www.eosmagazine.eu/home/ctl/Detail/mid/485/xmid/3705/xmfid/12.aspx?utm_source=EOSNB01072011&utm_medium=WEBMAIL&utm_campaign=eos_new>  Bepaalde bodembacteriën produceren alleen antibiotica als hun concurrenten in de buurt zijn. Bacteriën testen in combinatie met hun concurrenten, levert daarom mogelijk nieuwe antibiotica op.  In de bodem concurreren veel bacteriesoorten om hetzelfde voedsel en is chemische oorlogsvoering dagelijkse kost. Bepaalde van die bacteriën blijken nu slimmer dan gedacht. Ze houden hun omgeving nauwlettend in de gaten en herkennen hun concurrenten individueel. Daardoor produceren ze alleen antibiotica als het echt nodig is.  Dergelijke bodembacteriën worden nu al heel vaak als bron voor antibiotica gebruikt. Alleen beperkt een standaard screening zich tot slechts één soort bacterie tegelijkertijd. Bacteriën die in zo’n test geen antibiotica produceren vallen af. Bacteriën testen in combinatie met hun concurrenten kan dus een alternatieve methode opleveren bij het speuren naar nieuwe antibiotica.  Dat ontdekte een onderzoeksteam geleid door het Nederlands Instituut voor Ecologie (NIOO-KNAW), de University of Massachusetts Dartmouth, Wageningen University en Tufts University School of Medicine tijdens fundamenteel onderzoek naar een nieuwe opsporingsmanier van antibiotica. De resultaten zijn gepubliceerd in het ISME Journal.  Intelligente bacteriën  ‘Bepaalde bodembacteriën zijn eigenlijk heel slim. Veel slimmer dan gedacht,’ zeggen microbieel ecologen Paolina Garbeva en Wietse de Boer van het NIOO. ‘Alleen als zij merkt dat er een concurrent aanwezig is, gaat de onderzochte bacterie over tot de productie van een (waarschijnlijk nieuw) antibioticum. En dat terwijl de onderzochte bacteriestam – Pseudomonas fluorescens Pf01 – bekend stond als oninteressant voor antibioticaspeurders, omdat hij niets zou produceren.’  ‘De bacterie kan ook verschillende concurrenten onderscheiden. Dit is helemaal nieuw voor de wetenschap. Bij drie geteste tegenstrevers uit de bodem reageerde Pseudomonas op drie verschillende manieren. Dit konden we vaststellen doordat er andere genen aangeschakeld werden bij de verdediging. Mogelijk maakt de bacterie zelfs verschillende antibiotica voor verschillende concurrenten.’  Bij één soort produceerde Pseudomonas geen antibioticum, maar schoot zij in de stress en zette onder andere genen voor beweging aan. De Boer: ‘Dat kun je vertalen als vluchten. Blijkbaar werd deze concurrent herkend als te sterk.’  De NIOO-onderzoekers gaan de nieuwe strategie toepassen in een vervolgproject om nieuwe antibiotica op te sporen. De zoektocht naar nieuwe antibiotica is belangrijk omdat steeds meer resistente bacteriestammen opduiken. |
| [tsjok45](http://tsjok45.multiply.com/) | [edit](http://evodisku.multiply.com/item/edit/evodisku:journal:25+2?xurl=http%3A%2F%2Fevodisku.multiply.com%2Fjournal%2Fitem%2F25%2FANTIBIOTICA) [delete](javascript:confirmLink(%22Are%20you%20sure%20you%20want%20to%20delete%20this%20reply?%22,%20%22/item/delete-reply/evodisku:journal:25+2?xurl=http%253A%252F%252Fevodisku.multiply.com%252Fjournal%252Fitem%252F25%252FANTIBIOTICA&usertoken=U2FsdGVkX1-YNDR4VuUHyuT6M0ujMzJwBAfYPcRABUz5Z2f6f5bU4Q==%22)) [reply](http://evodisku.multiply.com/item/reply/evodisku:journal:25+2?xurl=http%3A%2F%2Fevodisku.multiply.com%2Fjournal%2Fitem%2F25%2FANTIBIOTICA)  [tsjok45](http://tsjok45.multiply.com) wrote on Mar 11, '05  Toegevoegde LINKS voor verdere Diskussie Antibiotica resistentie in bacteria  1.-  Wat er in een resistentie ontwikkelende bacteriÃ«n -kolonie gebeurt is dat er eigenlijk altijd willekeurige veranderingen  ( genetische mutaties ) onstaan in de individuele ( procaryote ) bacterieen- afstammingslijnen : en sommige van deze veranderingen produceren de  genprodukten en uiteindelijke die genotypes die de werking van het antibioticum waarvoor ze resistent worden, effektief blokkeren .  Wanneer een antibacteriÃ«le agent wordt toegepast op een totale ( voldoende grote ) kolonie van bacteriÃ«n, zullen slechts die individuele bacterieen  overleven die reeds over de geschikte mutatie(s)beschikken ....  Dit werd voldoende , elegant en eerder aangetoond door het experiment van Luria/Delbruck in 1943,  Het originele experiment-verslag :  <http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/holdings/l/slmd-43.pdf>  en een kortere beschrijving van hetzelfde experiment in een andere kontext  : <http://star.tau.ac.il/~inon/wisdom1/node2.html> .. .  Verder zullen deze "succesvolle " resistentie - genen , onstaan in een bepaalde strains , zich ook nog eens door " horizontale genen transfer "  kunnen verspreiden in andere bacteria ( zelfs van andere soorten ) en zichzelf inbouwen in die genomen , zodat de vooordelen van een ergens in het  "wild" onstaan resistentie-gen kan worden verworven zonder mutatie van de bestaande genen ...  <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?holding=npg&cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11544372&dopt=Abstract> Horizontal Gene Transfer Database (HGT-DB)  Evolutionary Genomics Group. Biochemistry and Biotechnology Department. Universitat Rovira i Virgili (URV). Tarragona. Spain.  <http://www.fut.es/~debb/HGT/> Dr. Michael Syvanen  <http://www.yvm.net/vme/hgt/>  <http://www.google.be/search?q=horizontal+gene+transfer+&hl=nl&lr=lang_en|lang_nl&start=20&sa=N>  2.- GENETISCHE VERANDERINGEN  Bij meercelligen ;  "wetenschappers ontdekten dat genetische veranderingen ( bij de eukaryote meercellige fruitvliegen ) meestal uit de optelsom van vele kleine  "veranderingen " voortvloeien....  De eerste toepassingen van het genoomproject identificeerden onder meer \_\_\_ook bij de me,ns aanwezige \_\_\_ genen ( en veranderingen in genetische  opstellingen )in ( fruit ) vliegen die speciaal werden gekweekt om een bepaalde " gedragsvoorkeur " te gaan vertonen ....  <http://www.eurekalert.org/pub_releases/2002-06/tni-sdt060202.php> |

|  |  |
| --- | --- |
| [tsjok45](http://tsjok45.multiply.com/) | [edit](http://evodisku.multiply.com/item/edit/evodisku:journal:25+1?xurl=http%3A%2F%2Fevodisku.multiply.com%2Fjournal%2Fitem%2F25%2FANTIBIOTICA) [delete](javascript:confirmLink(%22Are%20you%20sure%20you%20want%20to%20delete%20this%20reply?%22,%20%22/item/delete-reply/evodisku:journal:25+1?xurl=http%253A%252F%252Fevodisku.multiply.com%252Fjournal%252Fitem%252F25%252FANTIBIOTICA&usertoken=U2FsdGVkX1-YNDR4VuUHyuT6M0ujMzJwBAfYPcRABUz5Z2f6f5bU4Q==%22)) [reply](http://evodisku.multiply.com/item/reply/evodisku:journal:25+1?xurl=http%3A%2F%2Fevodisku.multiply.com%2Fjournal%2Fitem%2F25%2FANTIBIOTICA)  [tsjok45](http://tsjok45.multiply.com) wrote on Nov 12, '04  Evolutie in een petri schaaltje :  E. coli mutant **LC110**  Volgens sommige ( "modernere " en "hippere" ) creato'-aanhangers /volgelingen  **" ....wissen alle mutaties data uit.... " ;**  .- eigenlijk is dat een verkapte herformulering van de vroegere creationistische beweringen dat **"alle mutaties schadelijk zijn " ....** of  .- de beweringen van de **degenerationisten** dat  mutaties en evolutie eigenlijk een "verlies aan genetische informatie inhoud ... "  (--> door uitwissen , onleesbaar worden en/of gewoon " verliezen " )  1.- **Die nieuwe formulering op zich** , is een voorbeeld van **totale verdraaiing** ( of gewoon **dom onbegrip** ) van zelfs de meest essentieele wetenschappelijke definities van de gebruikte terminologieen ;  Immers :  **Mutaties , VERANDEREN de data ( definitief ) ---> ze wissen ze niet uit ----> het is niet zoiets als een casettebandje ....** ..... een kompleet onverantwoorde te ver doorgedreven analogie  (Bovendien is het gebruik van het dure woordje "informatie " een verwijzing naar de prestigieuze "informatica ", nietwaar ? )  2.- ***Er zijn veel voorbeelden van mutaties die niet alleen de data veranderen \_\_\_ laat staan ze steeds weer uitwissen , of verloren laten gaan  (---> wat dus ook wel kan gebeuren daar niet van ... het immers ook een "verandering " , maar lang niet de enige ) \_\_\_maar die ook iets nieuws en nuttigs  introduceren in de ontwikkelingsprogramma"s ( laten we maar zeggen de " montage " voorschiften en daarbij te gebruken "technieken" ) die samen met  de omgevingsfaktoren , leiden tot een resulterende fertiel phenotype ...***  Het tegendeel beweren getuigt slechts van **non-wetenschappelijk** en **naif begrip van de term " mutaties" ...**  In de vroege zeventiger jaren van vorige eeuw , was de wetenschapper **JH Campbell ,** druk bezig onderzoek te doen met een **"lactase-negatieve mutant**" ( = **een mutant** van een **strain** ( = gekweekte bacteriestam ) die **geen** lactase bezit ) van **E.Coli**  (zie voor lactase : <http://nl.wikipedia.org/wiki/Lactase>)  http://www.nirgal.net/graphics/e_coli.jpg **Escherichia Coli, / wilde type  klassieke optische microscoop .  de cellen zijn rood door de gram-kleuring die  hun beter zichtbaar maakt**  Campbell liet een "staal " van het wilde **E. coli type** groeien op een substraat dat **tetrazolium zouten** bevatte , waardoor er rood gekleurde kolonies ontwikkelden die niet in staat waren lactose te gebruiken ....  Hij bemerkte **een gedeelte van een rode kolonie die wit kleurde** ...( deze bacterie-stam ( strain ) werd bekend onder de codenaam ---> **LC110)**  Die kleur- verandering signaleert dat **lactose toch word gemetaboliseerd** en daarom begon Campbell een grondig onderzoek naar deze **nieuwe lactase  producent ...**  Hij begon met het isoleren van **de twee enzymen ( " lactasen" in zowel de witte mutant als in de wilde E.coli )** en het **meten** van hun respektievelijke **moleculaire gewichten** ...  De eerste verrassing kwam toen bleek dat  de witte mutant **een lactase enzym** produceerde dat tweemaal zo zwaar was als het lactase enzym in de gewoonlijke ( wilde ) **lactase-positieve strains van E. Coli ...**  Dit verdubbelde moleculaire gewicht was de eerste aanwijzing dat het hier een **verdubbeld , groot enzym** betrof en **niet een back-mutatie van het originele lactase-negatieve type (LC110 ) terug naar het wilde type( K 12 ) ...**  Vervolgens werden de **werkingen** van de twee enzym-systemen verder onderzocht waarbij werd gevonden dat het **wilde type lactase enzym** afkomstig is van een  **" inducible system " ( = een systeem dat werkt in overeenstemming met het lactose suiker gehalte in zijn omgeving )**  Echter , het nieuwe lactase enzym , had **GEEN inducible werking** , en moet derhalve afkomstig zijn van een **kompleet nieuw genen systeem**  **georganiseerd op een volkomen andere manier** ....  Cambell lokaliseerde vervolgens het **locus op het chromosoon** van de **nieuwe genetische mutant ...**  Samengevat (en vereenvoudigd ) komt het neer op het volgende :  ----> Recombinatie -tijd is een maat voor de positie van een gen op het chromosoom. ---> De recombinatie -tijd van het wilde-type lactase bedraagt 59 minuten, maar de recombinatie- tijd van het nieuwe , lactase -enzym was 110 minuten.  ----> Dit is het bewijs dat het **nieuwe lactase coderend gen ,** zich op een andere plaats op het chromosoom bevind en daarom ook een ander gen  betreft ...  **de nieuwe lactase werkte trager dan het wilde type lactase**  ----> Campbell selecteerde de snelst groeiende kolonies van de mutanten en kweekte die verder in andere petri-schalen ...  **In totaal deed Campbell vier opeenvolgende selekties en verdere generatie kweken , op een rij**  Het **resultaat werd uiteindelijk**  ***een E.COLI populatie waarvan het lactase even snel werkte als dat van het wilde type ...***  Selektie in actie dus ...  Campbell toonde aan dat **deze lactase** een **volkomen ander type molecuul** was dan het **wilde type ,**  geproduceerdd door een gen op **een andere locus in het chromosoom**  , en **funktioneerd op een volkomen andere manier** dan het originele wilde lactase enzym .  **Conclusie**  Een nieuw gen had zich spontaan gevormd in een **ongebruikt gedeelte** van het chromosoom .... **De " witte " mutante E.Coli populatie paste zich niet aan ,aan een leven zonder een lactase gen en het recreeerde ook niet ( door middel van een "back" mutatie ) het oude wilde gen ...**  **Door mutatie onstond een nieuw " nuttig " gen** -  --->Het betreft hier evolutie die werd geobserveerd in een petri-schaaltje  **Klassieke papers**  Arraj JA, Campbell JH. ***Isolation and characterization of the newly evolved ebg beta-galactosidase of Escherichia coli K-12***. J Bacteriol. **1975 Nov**; 124(2):849-56. PMID: 241745 [PubMed - indexed for MEDLINE] ---->[www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\_uids=241745&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=241745&dopt=Abstract)  ---->[www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=241745](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=241745)  ---->[www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=235976&action=stream&blobtype=pdf](http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=235976&action=stream&blobtype=pdf)  Campbell JH, Lengyel JA, Langridge J. ***Evolution of a second gene for beta-galactosidase in Escherichia coli.*** Proc Natl Acad Sci U S A. **1973 Jun**;70(6):1841-5. No abstract available. PMID: 4124306 [PubMed - indexed for MEDLINE] ---->[www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=4124306](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=4124306)  ----> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=433609&action=stream&blobtype=pdf>  ***Het op deze ontdekkingen volgend onderzoek is ondertussen overweldigend***  ***uitgegroeid :***  ***(zie bijvoorbeeld ---> )***  ***In vivo* Studies on Modifying Lactase Activity**  ---> <http://www.science-projects.com/LacInVivo.htm>  <http://www.science-projects.com/LacInhibSetUp.htm>  The normal pathway executed by lactase, or Î²-galactosidase.  :  http://www.science-projects.com/lactose.GIF  And next the student must understand how a chemical analog works - in this case an analog of lactose called ONPG (ortho-nitrophenyl-棺-D-galactopyranoside).  These two pathways are shown here  http://www.science-projects.com/onpg.GIF |
| [tsjok45](http://tsjok45.multiply.com/) | [edit](http://evodisku.multiply.com/item/edit/evodisku:journal:25+0?xurl=http%3A%2F%2Fevodisku.multiply.com%2Fjournal%2Fitem%2F25%2FANTIBIOTICA) [delete](javascript:confirmLink(%22Are%20you%20sure%20you%20want%20to%20delete%20this%20reply?%22,%20%22/item/delete-reply/evodisku:journal:25+0?xurl=http%253A%252F%252Fevodisku.multiply.com%252Fjournal%252Fitem%252F25%252FANTIBIOTICA&usertoken=U2FsdGVkX1-YNDR4VuUHyuT6M0ujMzJwBAfYPcRABUz5Z2f6f5bU4Q==%22)) [reply](http://evodisku.multiply.com/item/reply/evodisku:journal:25+0?xurl=http%3A%2F%2Fevodisku.multiply.com%2Fjournal%2Fitem%2F25%2FANTIBIOTICA)  [tsjok45](http://tsjok45.multiply.com) wrote on Oct 3, '04, edited on Oct 26, '08  Antibiotica resistentie in bacteria  Diskussie met Hume , Heine en Tsjok ( was ) oorspronkelijk te vinden op : .forum.radicaalchristen.   Bacterieën worden voornamelijk immuun tegen antibiotica omdat ze zo snel kunnen muteren en nieuwe genetische informatie kunnen verwerven die hen in staat stelt de antibiotica te overwinnen.  <http://dwp.fcroc.nl/microbiologie/resistentie.htm>  ***Resistentie : ongevoeligheid voor een bepaald bactericide***  Natuurlijke en verworven resistentie  Is de bacterie **ongevoelig voor het geneesmiddel** dan spreekt men van **resistentie.**  Een micro-organisme kan **van nature ongevoelig=resistent** zijn.  resistentie is dan het gevolg van overerving van de genetische ouder-cel opmaak  <http://www.nvsh.nl/Pages/Seks_Samenleving/Seksuele_systeem/Geslachtsverschil.htm>  **Quote  *..... In het begin bestond al wat leefde uit eencelligen die zich voortplantten door zichzelf te delen.  Op dit moment gebeurt dat nog steeds, bijvoorbeeld bij bacteriÃ«n (---> "kloonlijnen" onstaan door asexuele deling ) en bij de zich differentieerende cellen uit stamcelllen waaruit wij ( = een meercellige ) bestaan. Die laatsten delen zich tijdens de groei, en om dode cellen te vervangen. ( ---> somatische evolutie )  Soms slaan die delende cellen ( in zulke meercellige organisaties ) op hol en groeien ongecontroleerd door (kanker).***----> **zie** **daarover** <http://groups.msn.com/evodisku/glosk.msnw?action=get_message&mview=1&ID_Message=460>  Als een cel ( of protocel ? ) zich deelt, zijn de 2 dochters zo goed als identiek met de moeder en met elkaar. Dit wordt ook wel **'klonen'** genoemd.  De **stereochemische oorzaak van de resistentie in een microorganisme** is dat het micro-organisme  **geen aangrijpingspunt bezit waar het antibioticum op kan inwerken:  zo zal een gist nooit gevoelig zijn voor penicilline!**  Een ander type resistentie is de verworven resistentie , een **resistentie** **potentie** die oorspronkelijk niet aanwezig is:/was in het genoom maar die het micro-organisme heeft verworven. Deze ongevoeligheid wordt bepaald door het DNA, de verworven resistentie **ontstaat dan ook altijd doordat de erfelijke eigenschappen van het micro-organisme zijn veranderd.** Deze genetische verandering kan ontstaan in het **bacteriechromosoom** zelf maar ook in de **plasmiden.**  **Het ontstaan van de resistentie (de genetische verandering)**  Een bacterie kan op verschillende manieren genetisch veranderen:  Mutatie Hoewel de vermeerdering van bacteriÃ«n een kwestie van delen is en er dus in feite sprake is van een eindeloze herhaling van hetzelfde proces, namelijk het kopiÃ«ren van hetzelfde DNA-molecule. ; zal er af en toe een **foutje optreden bij het kopi챘ren**, waardoor het DNA van samenstelling verandert met als mogelijk gevolg een **veranderde betekenis van de code seqauenties** en dus **een ander eiwit**  **als product**, en dus **een andere eigenschap** bij de bacterie die dit veranderde DNA bezit   Mutaties zijn **niet sowieso goed of slecht( voor het overleven en deelvermogen van de bacterie ),** dat hangt geheel af van de omstandigheden : Een mutatie die een bacterie in staat stelt om te verleven in de aanwezigheid van antibiotica is dus gunstig.  Bovendien reizen veel mutaties in, het genoom **vertikaal ( worden doorgegeven in de opeenvolgende generaties ) mee omdat ze noch goed noch slecht zijn ; neutraal** Wanneer echter de omgeving geschikt veranderd waaronder de generaties van dat genoom later komeb te leven , kunnen ze soms plots een voordeel bieden en zich uiten ....  Novick : (Plasmids, Scientific American, December 1980)  ***".... onder natuurlijke omstandigheden , sterven de resistent geworden mutante strains vrij snel uit.... "***  ***Dat was geruststellend ...***  ***Althans dat meende men in 1980 waar te nemen ... Maar net zoals bij kanker gewellen die chirurgisch worden verwijderd, moet men afwachten of er geen microscopisch kleine overschotjes zijn ; een paar cellen is dus genoeg***  ***Waarschijnlijk zijn resistente vormen bij afwezigheid van de drug , terug in het nadeel ? en word er nu selekteerd op voordelen binnen de nieuwe situatie ...Het wil niet zeggen dat de populatie daarom terug-evolueerd naar de oorspronkelijke vorm en zeker niet dat dat ze volledig uitsterft ...***  ***( creationisten zeggen graag dat de betreffende bacterieele -strains ; verzwakken en/ of degenereren =* Maar dat wordt noch experimenteel of zelfs maar gewoon opvolgend be-dokumenteerd of noch van bewijstukken voorzien door degenen die de claim maken *)***  **Conjugatie**  Een andere manier is de overdracht van DNA van de ene bacteriecel naar de andere.conjugatie : overdracht ( soms uitwisseling ) van genetisch materiaal voor de celdeling  Dit proces heet conjugatie, zie bij **Plasmide transfer** ( gene sweeping / sharing )  Stuart B. Levy, hoogleraar aan de Geneeskunde faculteit van Tuffs University:  ***" als ik over het geheel kijk van bacteriÃ«le immuniteit tegen antibiotica, dan zou ik zeggen dat de meerderheid immuniteit verwierf door plasmide transfer en de minderheid door chromosomale mutaties ....*** "  Dit proces kan plaatsvinden tussen bacteriÃ«n van dezelfde soort maar ook tussen bacteriÃ«n van verschillende **soorten** of zelfs **geslachten**.  ( wat men onder **soorten** moet verstaan in **asexuele voortplantingslijnen , is niet zo duidelijk )**   **De donorbacterie** is in het bezit van de **F-factor**, die ervoor zorgt dat er een hol buisje gevormd wordt welke een verbinding legt met de ontvangende bacterie.  Door dit buisje wordt DNA overgebracht waarna de verbinding weer wordt verbroken. Zeer vaak betreft het gedeeltes van plasmiden.  Betrof het een **resistentiefactor** dan is de gevoelige bacterie na ontvangst van het DNA resistent geworden.  **Deze overdracht komt vooral voor bij gramnegatieve (darm)bacteri챘n**  Berucht zijn de **multi-resistente E.colibacteri챘n** bijvoorbeeld een **Salmonella** die in de darm hun resistentie kunnen overbrengen op een pathogeen . Deze pathogeen is daardoor niet meer te bestrijden met de gangbare antibiotica waardoor de pati챘nt dus niet te behandelen is.  Transductie.  Dit is de overdracht van DNA door tussenkomst van een bacteriofaag.  Wat hier van belang is dat een virus in staat is om een stukje DNA, en dus een stukje erfelijke  informatie, over te brengen van de ene naar de andere bacteriecel..  Genetische injectie afkomstig van andere micro - organismen  ( bacteriophagen ---> <http://www.cellsalive.com/phage.htm> ei ook HERVS en ERVS )  Een voorbeeld van resistentie is de multi-(oorspronkelijk methicilline) resistente Staphylococcus aureus, afgekort als mrsa bacterie.  Het mechanisme van de resistentie  De gevolgen van de DNA-veranderingen die tot resistentie leiden kunnen zijn:  **een veranderde permeabiliteit van de celenveloppe** ( de buitenste membraan van de gramnegatieve celwand)  **de productie van enzymen** die het antibioticum onwerkzaam maken voordat het antibioticum de bacterie aantast, voorbeeld het enzym penicillinase, nu meestal ß-lactamase genoemd,  het enzym dat de ß-lactamring bij de antibiotica van de penicillinegroep aantast waardoor deze hun werking verliezen.  het wijzigen van de ribosomen waardoor deze geen aangrijpingspunt meer zijn voor de voorheen wel werkzame antibiotica.  **wijziging van een stofwisselingsproces**. Is een voorheen sulfanilamide gevoelige bacterie na een genetische verandering in staat om foliumzuur uit de omgeving op te nemen dan is hij vanaf dat moment ongevoelig voor sulfanilamide.  BacteriÃ«n die werden diepgevroren in het poolijs en voor de ontdekking van het geneeskundig gebruik van antibiotica, bleken immuun te zijn tegen bepaalde antibiotica  **Novick**, merkte hierover het volgende op in zijn artikel in **Scientific American**:  "***Plasmiden moeten reeds miljoenen jaren voor het klinisch gebruik van antibiotica tot stand gekomen zijn."*** (Plasmids, Scientific American, December 1980)  **Klopt en dat is ook niet verwonderlijk** : , omdat klinisch gebruik van antibiotica niet de enige omstandigheid is waaronder en waarop antibiotica wordt gebruikt ( door de natuur zelf ) ; .  ---> In feite zijn vele antibiotica afkomstig van organismen die zelf resistent zijn;  --->of zijn het stoffen die worden uitgescheiden door schimmels ( de "erfvijanden "konkurenten van bacteria )--> de eerste antibiotica werden trouwens geextraheerd uit penicellinum schimmels...  ----> Deze stoffen zijn dus al veel langer dan de vorige eeuw in gebruik.  zie oa Antibiotica: Chemische wapens uit de natuur--->  <http://www.kennislink.nl/web/show?id=99242&showframe=content&vensterid=811&prev=99241>  II  Natuurlijk is het mogelijk dat "genetische informatie " misschien al van "vroeger" aanwezig was in het verleden van de populatie ( en zelfs in de gemeenschappelijke  "shared pool" of "soep " van alle soorten van bacterieen , waaruit vrolijk word " opgepikt" en onderling uitgewisseld ) .... Maar of het hier een "**genetische informatie** "betreft die ***specifiek planmatig is " ingebouwd "e***n/ of ooit zo is "geschapen " \_\_\_\_\_, mede om " doelgericht " het hoofd te bieden aan de ( eventuele ) nieuwe dreigingen ( die dan op dat eigenlijke kritiek moment dus word "geactiveerd " ) \_\_\_\_is een speculatie die ( neem ik aan )op NIETS steunt ( indien al wel te ondersteunen :  gelieve dat te documenteren aub )  Mutaties bij andere soorten :  Een aanwijzing /voorbeeld , die het tegendeel van deze " creationistische theorie " suggereert \_\_\_ **Ongerichte mutaties en Natuurlijke selektie dus** \_\_\_en derhalve NIET " bewust -doelgerichte "( noch vooraf geplande :\_\_\_\_ maar niettemin niet-toevallige uitkomsten van de algoritmische " blinde"evolutie processen , want conform de ordenende fysisch scheikundige wetten en aanwezige "grondstoffen" en componenten als begrenzingen van de mogelijkheden en tentatieve configuraties daarvan ) is ( waarschijnlijk ) , vastgesteld bij de huidige menselijke soort **H. sapiens sapiens ---->**  Het feit dat mensen van europese afkomst( **KauKasiers** ) , over het algemeen procentueel minder gevoelig/ vatbaar , zijn voor HIV is omdat ze ( vemoedelijk ) beschikken over een gen dat( natuurlijk ), uitgeselekteerd werd tijdens de grote pest-epidemieen;in de late mideleeuwen .....  Overigens schijnt nu ook een andere "mutatie" te zijn gesignaleerd bij negroiden , die ook enige bescherming tegen deze ernstige besmetting bied ,en wel in sommige **kenyaanse** families ( een voordelige mutaties die voor haar verdere  verspeiding onder de bevolking ( lokale populatie ) nog in "status nascendi" verkeert ....want dit moet nog worden bevestigd -- er zijn nog niet genoeg genealogische gegevens verzameld .  Het gaat hier bovendien in beide aangehaalde voorbeelden over "voordelige en nuttige " mutaties die ( grofweg ) schijnen voor te komen op een wereldbevolking van om en bij de 6 miljard ----> wat zeker vergelijkbaar is met een min of meer overlevende en zich voortdurend aanpassende bacterie-kolonie met uiteraard veel hogere generatie-wisselingen/snelheden dan de menseljke  **De overdracht van een ontdekking bij mensen ook gebruiken bij de bestudering van bacterieen** , is helemaal geen "verkeerde " of " te ver doorgedreven analogie " =  Omdat Evolutieprocessen worden geacht geldig te zijn voor alle levende wezens op aarde ( die trouwens allemaal in het zeer verre verleden terug gaan op een Last Universal Common Ancestor populatie )is ( mits in acht name van de nodige voorzichtheid ) een evolutiegegeven uit een "soort" ; ook hoogst waarschijnlijk geldig bij een andere soort ( en ongeacht hoe ver ze evolutionair van elkaar afstaan ...)  Trouwens het feit dat ( dierlijk en alle parasieten van gelijk welk rijk ) leven zich ( zelfs bij voorkeur en in de meerderheid van de soorten levende wezens ) met ander leven voed , is ook een aanwijzing van de gemeenschappelijke afstamming ...  EEn goed voorbeeld van die interspecies geldigheid van een gevonden "principe" met grote toepasbaarheid over de species grenzen heen , is het feit dat ***bestudering van kanker bij haaien , heeft geleid tot praktische toepassingen en kankertherapieen bij en voor de mens ......***  Bovendien is daardoor ook uitstekend te begrijpen waarom **proefdiere**n bij sommige testen alleen maar daar mogelijk zijn ( niet in weefselkweken of in "in -silico" (simulaties ) te realiseren bijvoorbeeld ) ...    III  Creationisten zeggen (soms )dat  de evolutie van antibiotica resistentie in bacterieen geen "evolutie is " in de betekenis van de wetenschappelijke " Evolutie theorie "  ***Antibiotica resistentie zou reeds aanwezig zijn in de gemeenschappelijk gedeelde en algemeen toegankelijke bacterieele genen-pool of " soep" van alle aanwezige bacterie- "soorten" in een bepaalde ecologische biotoop ... Door het toevoegen van antibiotica zouden de reeds aanwezige resistente genotypes slechts worden uitgefilterd door de overleving en reproductie successen --->*** dat is dus -->  Natuurlijke Selektie door de omgevingsfactoren die de evolutiedruk(stress) levert  Maar de "voorraad aan genetische types " ( het aanbod dus ) waaruit wordt geselekteerd , zou zijn ingebouwd / geschapen door de voozienigheid ( prescientia ) een "intelligentie ?"  De enige manier om dit " argument " experimenteel te nuanceren en de suggestie van de onderliggende " verzwegen aanname van creatie " te weerleggen , bestaat erin een experimenteele cultuur te beginnen met Ã©Ã©n enkele bacterie en te kijken of in diens afstaming **individuen voorkomen die een aanhoudende ( niet initieel en vooraf aanwezige ) omgevings-dreiging( niet noodzakelijk antibiotica ) overleven** ....  Dit experiment is al gedaan ( en word regelmatig herhaald / na-gecheckt )  Dit experiment word zelf demonstratief in menige( angelsaksische) biologie-klas als "rolmodel " en onderwijs-hulpmiddel herhaald ---> niet altijd onder de beste voorwaarden echter ... Je kan het experiment ook zelf doen in je ( mits degelijk uitgerust en ingericht )eigen bio-lab het is goedkoop en je kan de benodigde "grondstoffen" , kopen bij elke gereputeerde biologie-uitrustingen leverancier ...  ----> Het spreekt vanzelf dat men daarbij moet opletten op besmettingen tijdens de duur van het experiment en de uitvoering van de verschillende handelingen ...deze kunnen immers de uitslagen drastisch sturen /ongeldig maken in een "bepaalde" richting ...Maar , voor zover ik weet , geld dat voor elk wetenschappelijk experiment een grondige controle en analyse van de gebruikte opstelling ( ook tijdens de uitvoering van het experiment ).... Het behoort zelf tot de standaardeisen dat men een goede beschrijving daarvan insluit en de gebruikte methodieken aangeeft , alsook waarom men ze heeft gekozen , zeker wanneer men overgaat tot publikatie van de resultaten ..... ( papers bestaan zelfs " meestal "voor driekwart uit zulke verantwoordingen = vandaar dat ze zo "vervelend" kunnen zijn om door te nemen )   **Hier volgt in het kort ( een erg onvolledige en orienterende ) beschrijving van het experiment zelf**  ---> Neem een enkele **E.coli bacterie van het K-type** Dat betekent een E coli bacterie die gevoelig is voor de aanwezigheid van **een T4 (bacterio)phaag**  ---> laat deze bacterie in een petri schaal vermenigvuldigen tot een zichtbare kolonie ( **bacterie-matje** ) is gevormd ...  ---> Infecteer de kolonie vervolgens met **T4 Bacteriophaag**  Wat verwacht u dat er zal gebeuren ?  Er zullen zich afstervende "plakken" vormen en (eventueel) zal de hele bacteriekolonie afsterven .... Per slot van rekening is de ganse kolonie afkomstig van 챕챕n enkele stamouder , dus als die stamouder gevoelig is , zijn ook al de afstammelingen gevoelig ...  Maar wat we observeren is  dat "overlevende plakken" van de geinfekteerde bacterie mat, nieuwe kolonies gaan vormen die niet phaag gevoelig zijn ....   **Hoe kan dit ?** Alweer: de gehele "bacterieele mat" stamt af van 챕챕n enkele stamouder ...Ze moeten wel allemaal gelijk reageren : Als er 챕챕n gevoelig is dan moeten ze allemaal gevoelig zijn Is er 챕챕n imuun dan moeten ze allemaal imuun zijn ...  Maar aangezien de resultaten niet beantwoorden aan de voorspellingen blijft ons nog slechts Ã©Ã©n conclusie over : **De bacterie evolueerde in resistente " strains ( = "stammen**" ? ) " ---->  Er MOET een genetische verandering bestaan tussen de overlevende en de afgestorven afstammelingen van het stamgenoom ...  Inderdaad; we noemen de nieuwe bacterie **K-4 omdat ze immuum is voor de T4 faag ....**  Maar dat is niet het einde van het verhaaltje  Neem nu **een enkel K-4 bacterie en herhaal de procedure** : laat het zich  vermenigvuldigen , uitgroeien to een nieuwe mat en infecteer opnieuw met een T4 faag  Wat denk je dat er zal gebeuren  HELEMAAL NIETS ?  Want alle afstammelingen van 챕챕n T4 immune enkele voorouder, zijn ook  imuun .... Daarom overleven ze allen en worden er geen plakken gevormd ...  **Maar wat gebeurt er**  Er worden wel degelijk beginnende plakken opgemerkt .  Hoe kan dat ?  Er evolueerde iets ?  wat ? ---->Zou het kunnen dat sommige **K-4 bakterieen afstammelingen** terug muteerden naar K-types ? ----> **Of is het de faag die evolueerde** ? Verder onderzoek heeft uitgewezen dat de faag T4 evolueerde in de faag T4h die een nieuwe gastheer specifiteit ontwikkelde ...  Een gelijkaardig experiment is uitgevoerd met bacterieen waarvan de  lactose operons waren verwijderd ze evolueerden terug de capaciteit om lactose te verteren ....   Je kan ook de informatie opvragen aangaande de **bacteria** die in staat zijn **nylon** oligomeren te verteren : het is het resulaat van een enkele "**frame shift" mutatie** ...  <http://www.nmsr.org/nylon.htm>   Een zeer gedetailleerde beschrijving van bovenstaande experimenten is te vinden op de ( engelse )  <http://www.virtuallaboratory.net/Biofundamentals/labs/OnMutation/OnMutation.html>  De rest van die site is trouwens een goed startpunt voor verder opzoekwerk  <http://www.virtuallaboratory.net/> <http://virtuallygenetics.net/index.html> <http://www.virtuallaboratory.net/Biofundamentals/index.html> |

Mycobacterium-Tuberculosis4-

<http://www.health-healths.com/usually-mycobacterium-tuberculosis>

cycle -

<http://www.health-healths.com/usually-mycobacterium-tuberculosis>