

**Zeitschrift:** Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchungen und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène  
**Herausgeber:** Bundesamt für Gesundheit  
**Band:** 92 (2001)  
**Heft:** 1

**Artikel:** Mechanismen der Antibiotika-Resistenzbildung in Bakterien  
**Autor:** Berger-Bächi, Brigitte  
**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-981895>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 14.03.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

# Mechanismen der Antibiotika-Resistenzbildung in Bakterien\*

Brigitte Berger-Bächi, Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Zürich, Zürich

## Wirkungsweise der Antiinfektiva

Antibiotika sind ursprünglich in der Natur in nur kleinen Konzentrationen vorkommende, von Mikroorganismen gebildete Substanzen. Ihre eigentlichen Funktionen sind zum Teil noch unbekannt. Sie dienen der Interaktion und Kommunikation zwischen den Mikroorganismen sowie zwischen Mikroorganismus und Wirt und können auch Signalfunktionen haben. Ihre Aktivität ist gegen den Stoffwechsel anderer Mikroorganismen gerichtet, auf die sie wachstumshemmend oder lethal wirken. Beliebte Zielstrukturen der Antibiotika bei Bakterien sind Enzyme der Zellwandbiosynthese, die Zellmembran, die DNA Replikation, Schritte in der Proteinbiosynthese, wie Transkription und Translation und der Intermediärstoffwechsel (vgl. Abb. 1). Neben den Antibiotika gibt es auch völlig synthetisch hergestellte Substanzen, die Chemotherapeutika, die ebenfalls antibakteriell wirken, aber in der Natur nicht vorkommen. Antibiotika und Chemotherapeutika werden unter dem Begriff Antiinfektiva zusammengefasst.

Das Gleichgewicht zwischen Antibiotika und Mikroorganismen hat sich seit der Entdeckung der Antibiotika für antibakterielle Therapie vor etwa 60 Jahren drastisch geändert. Die seither von den Menschen produzierte und in die Umwelt freigesetzte Antibiotikamenge ist um einige Zehnerpotenzen grösser als diejenige, welche früher in der Natur vorkam. Antiinfektiva werden nicht nur beim Menschen für therapeutische Zwecke eingesetzt, sondern auch bei Nutztieren, wobei in der Tierzucht ganze Herden, Geflügelbatterien und Fischfarmen behandelt werden. Antibiotika dienen auch als Wachstumspromotoren in Tierhaltung. Antibiotika werden in der Agrikultur verwendet und auch in Ölpipelines beigegeben zur Hemmung von Biofilmbildung. Es gibt kaum einen Lebensbereich, wo nicht offen oder versteckt Antiinfektiva verwendet werden. Sie haben einen globalen Effekt auf die ganze Biosphäre, denn Antiinfektiva reduzieren nicht nur die unerwünschten oder

\* Vortrag gehalten an der 33. Arbeitstagung der Schweiz. Gesellschaft für Lebensmittelhygiene, Zürich, 16. November 2000

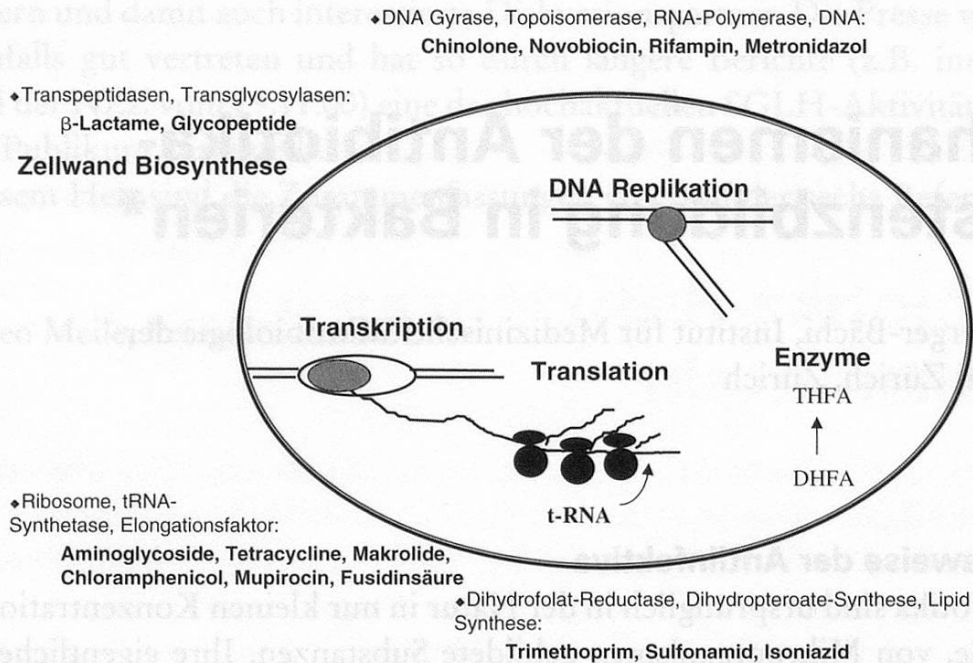


Abbildung 1 **Zielorte und Angriffspunkte verschiedener Antibiotika und Chemotherapeutika in der Bakterienzelle**

pathogenen Keime, sondern auch die Kommensalen und die Normalflora. Als Folge davon können sich natürlich resistente Varianten und resistente Mutanten ungestört vermehren und den Lebensraum der Normalflora einnehmen. Das Ausbringen von grossen Mengen von Antiinfektiva in die Natur, Substanzen, die früher nur in kleinsten Mengen vorhanden waren, hat eine globale Evolution in Gange gesetzt. Das Resultat ist eine Akkumulation von Resistenzdeterminanten in der Biosphäre, die Bildung eines Resistenzpools, aus denen die Mikroorganismen schöpfen können. Die Resistenzbildung bei pathogenen aber auch nicht pathogenen Mikroorganismen erfolgte überraschend schnell. Bereits 1930, nach der Einführung von Sulfonamiden, entwickelte sich Sulfonamid-Resistenz bei Shigellen und anderen Gram-negativen Keimen. Kurz nach der ersten klinischen Anwendung von Penizillin 1940 breiteten sich Penizillinase-Plasmide unter den Staphylokokken aus. Während in der präantibiotischen Zeit weniger als 1 % der Staphylokokken Penizillinasen bildeten, sind es heute über 75 % aller klinischen Isolate. Die frühere Annahme, mittels Antiinfektiva alle bakteriellen Infektionen kontrollieren zu können, hat sich nicht bestätigt. Heute bieten pathogene Mikroorganismen, wie Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken, Mykobakterien, und Gram-negative Stäbchen wie Pseudomonaden, ernsthafte therapeutische Probleme, da einige ihrer Vertreter multiresistent gegen alle gebräuchlichen Antibiotika geworden sind (1).

## **Mechanismen, die zur Resistenz führen**

Der Auslöser für Resistenzentwicklung ist der antibiotische Druck und die Selektion durch subinhibitorische Konzentrationen von Antibiotika. Mehrere Gründe sind für diese schnelle Entwicklung und Verbreitung resistenter Mikroorganismen verantwortlich. Mikroorganismen sind mengenmässig ein sehr bedeutender Teil der Biosphäre. Sie haben eine geringe Grösse, sind in sehr grosser Zahl vorhanden und haben eine kurze Verdoppelungszeit. In der natürlichen Population der Mikroorganismen sind bereits durch spontane Mutation entstandene, resisten-tere Varianten vorhanden. Sobald Antibiotika eingesetzt werden, verdrängen diese die empfindlicheren Varianten. Durch Erhöhung der Antibiotikakonzentration können schrittweise resisten-tere Mutanten selektioniert werden, die letztendlich nicht mehr therapierbar sind. Veränderungen in der Resistenz können durch spon-tane Punktmutationen oder sogenannte «Rearrangements» im Genom der Bakte-rien auftreten, oder die Bakterien erwerben mittels Gen-Transfer bereits bestehende Resistenzdeterminanten aus anderen Mikroorganismen (2).

Der Ursprung von Resistenzdeterminanten gegen Antibiotika ist in der Natur zu finden. Resistenzdeterminanten stammen aus Arten, die eine natürliche Resistenz gegen spezifische Antibiotika haben oder von den Antibiotikaproduzenten selbst (3). Die letzteren haben Resistenzmechanismen entwickelt, um sich gegen ihre eigenen Antibiotika zu schützen. Diese Resistenzgene sind meist mit dem Biosyn-theseweg gekoppelt und dienen z.B. dem Export oder der Modifikation des Anti-biotikums. Viele dieser Resistenzmechanismen haben sich auf mobilen Elementen wie Plasmiden und Transposons selbständig gemacht und können nun zwischen Bakterien, Pilzen und Pflanzen ausgetauscht werden. Oft sind mehrere solcher Resistenzdeterminanten in einem Element zusammengefasst, so dass durch Selektion mit einem einzigen Antibiotikum gleich mehrere Resistenzen erworben werden können.

## **Intra- und inter-Spezies-spezifischer Austausch von Genen**

Der Mobilität von Genen sind fast keine Grenzen gesetzt. Nicht nur können Elemente horizontal intra- und inter-Spezies-spezifisch von Gram-positiven zu Gram-negativen Bakterien ausgetauscht werden, es ist möglich, dass auch Pilze und Pflanzen in diesen Kreislauf einbezogen werden (4, 5).

Bakterien besitzen verschiedene Mechanismen, die zum Austausch von Infor-mation führen können. Verbreitet ist die Transduktion von Resistenzdeterminanten und anderen Genelementen mittels Bakteriophagen. Diese können anstelle der eigen-ten Phagen-DNA auch bakterielle DNA in den Phagenkopf einpacken. Damit können sie genetische Information von einem Donorstamm in verwandte Stämme transduzieren. Bakteriophagen haben nur einen engen Wirtsbereich, kommen in der Natur aber häufig vor und sind für die Verbreitung von Resistenz und Virulenz-faktoren nicht zu vernachlässigen.

Einige Bakterien, wie die natürlich kompetenten Pneumokokken, sind fähig, aus ihrer Umgebung nackte DNA aufzunehmen und in ihr Genom durch homologe Rekombination zu integrieren. Die DNA kann aus Kommensalen stammen, wie z.B. den oralen Streptokokken, die in der gleichen Nische wie die Pneumokokken vorkommen. Voraussetzung für Transformation ist ein gemeinsames Ökosystem. Durch den Austausch von homologen Gensegmenten entstehen sogenannte Mosaikgene, die für Proteine mit veränderten Eigenschaften kodieren. Diese Transformation, oft auch gepaart mit Punktmutationen, hat bei den Pneumokokken zur Penizillinresistenz geführt (6, 7), indem die für die Zellwandbiosynthese benötigten Penizillinbindepoteine ihre Affinität zu Penizillin verringert haben.

Das grösste Wirtsspektrum haben konjugative Plasmide, die sich sowohl in Gram-negativen wie auch Gram-positiven Bakterien vermehren und auch koresidierende Plasmide mobilisieren können (8). Der Fluss von Resistenzdeterminanten aus den Gram-positiven zu den Gram-negativen Bakterien hin ist eine neue Errungenschaft des antibiotischen Zeitalters. Für Konjugation braucht es einen direkten Zell-Zell-Kontakt. Oft sind mehrere Resistenzdeterminanten auf mobilen Elementen zusammengefasst, so dass durch Selektion mit einem einzelnen Antibiotikum gleich Multiresistenz zu weiteren Klassen von Antibiotika erreicht wird.

## **Resistenzstrategien**

Alle Resistenzmechanismen lassen sich auf drei Strategien zurückführen.

Die erste Strategie ist die Inaktivierung des Antibiotikums durch Abbau oder Modifikation, wie z.B. die Modifikation der Aminoglycoside durch aminoglycosid-modifizierende Enzyme. Diese Enzyme stammen ursprünglich aus Teilen der Antibiotika-Biosynthesewege der Antibiotikaproduzenten. Ein weiteres Beispiel sind die Penizillinasen und  $\beta$ -Laktamasen, welche sowohl bei Gram-positiven als auch Gram-negativen Mikroorganismen weit verbreitet sind. Interessanterweise haben die  $\beta$ -Laktamasen der Gram-negativen Mikroorganismen nach der Einführung der verschiedenen Generationen von Penizillinderivaten, wie Cefalosporine und Carbapeneme, ihr Wirkungsspektrum durch Mutationen erweitert, was zu einer Vielzahl von Extended Spektrum  $\beta$ -Laktamasen (ESBL) geführt hat (9). An den ständig neu entstehenden ESBL zeigt sich die rasche Evolution der Resistenzmechanismen.

Die zweite Strategie ist, den Zugang des Antibiotikums zum Zielmolekül zu verhindern. Dies kann erreicht werden entweder durch Abfangen des Antibiotikums bevor es auf den Wirkungsort trifft oder durch eine reduzierte Aufnahme mittels Permeabilitätsbarrieren oder durch einen erhöhten Efflux. Glycopeptidresistenz bei Staphylokokken wird z.B. durch Erhöhung der Zellwandbiosynthese und Verdickung der Zellwand bewirkt. Dadurch wird das Vancomycin vor dem Erreichen des an der Zellmembran gelegenen lethalen Zielmoleküls, dem Lipid-II, abgefangen (10). Effluxpumpen können durch Veränderung ihres Substratspektrums auch Antibiotika aus der Zelle schleusen und damit die intrazelluläre Antibiotikakonzentration verringern, wie z.B. bei den Chinolonen (11).

Die dritte Strategie ist eine Veränderung des Zielmoleküls. Dies kann über verschiedene Mechanismen erfolgen, wie die Reduzierung der Affinität der Zielstruktur zum Antibiotikum oder die Überproduktion der Zielstruktur oder den Erwerb einer unempfindlichen Zielstruktur. Gram-positive Mikroorganismen können sich vor Penizillinen und deren penizillinasefesten Derivate durch Veränderung der Affinität oder die Erhöhung der Menge ihrer Penizillinbindeproteine (PBP) oder den Erwerb einer neuen unempfindlichen PBP schützen (12). Pneumokokken tun dies durch Konstruktion von Mosaik-PBP mit verringerter Affinität gegen Penizilline (13). Methicillinresistente Staphylokokken hingegen erwerben ein zusätzliches Penizillinbindeprotein, das PBP2a, das eine geringere Affinität zu  $\beta$ -Laktamen hat als die zelleigenen PBP und das bei sonst lethalen Konzentrationen von  $\beta$ -Laktamen noch funktioniert (14). Die Enterokokken haben die Glycopeptidresistenz elegant durch den Erwerb eines Vancomycin-Resistenz-Transposons gelöst, das einen neuen Biosyntheseweg für eine glycopeptidresistente Zellwand enthält (15).

Unterschiedliche Bakterienspezies scheinen spezifische Resistenzmechanismen zu bevorzugen. Dies ist bedingt und limitiert durch ihre genetischen Möglichkeiten zum Genaustausch (16) und durch physiologische Gegebenheiten, wie z.B. eine äussere Membran bei Gram-negativen Bakterien, die bei Gram-positiven Bakterien fehlt. Oftmals können mehrere Resistenzmechanismen gegen dasselbe Antibiotikum in eine Zelle vereinigt sein, was zu einer erhöhten Resistenz führen kann.

### **Organisation der Resistenzmechanismen**

Resistenzdeterminanten sind oft mobil, indem sie von Insertionselementen flankiert sind und sich in konjugativen und transponierbaren Elementen integrieren. Das Zusammenfassen verschiedener Resistenzdeterminanten unter einer gemeinsamen Struktur, wie in Integrons bei Gram-negativen Bakterien oder in Multiresistenzplasmiden, führt zu einer Weiterverbreitung ganzer Resistenzpakete durch Selektion mittels eines einzigen Antibiotikums.

Der Erwerb eines Resistenzplamides ist oft nicht kostenneutral für das Bakterium. Das Erhalten und Replizieren der fremden Struktur sowie die Synthese der Resistenzgene kostet Energie. Ohne Selektionsdruck gehen diese Resistenzdeterminanten verloren. Eine Stabilisierung der Resistenz kann aber durch Integration ins Chromosom erworben werden. In wenigen Fällen kann Resistenz aber auch einen Vorteil gegenüber dem empfindlichen Wildtyp bedeuten, möglicherweise durch kompensatorische Mutationen, was die Resistenz in der Population auch ohne Selektionsdruck stabilisieren kann.

### **Schlussfolgerung**

Seit dem Beginn des antibiotischen Zeitalters vor etwa 60 Jahren haben sich Resistenzen gegen Antiinfektiva unter den pathogenen und kommensalen Bakterien weit verbreitet. Nur durch einen restriktiven und gezielten Einsatz von Antibiotika kann Resistenzbildung verzögert werden. Vermehrte Anstrengungen zur Suche

nach neuen antibakteriellen Zielmolekülen, neuen Antibiotika und neuen Therapiestrategien sind weltweit im Gange.

## **Zusammenfassung**

Das antibiotische Zeitalter, das 1940 mit der Entdeckung von Penizillin begann, führte zu einer raschen Evolution und Ausbreitung resistenter Mikroorganismen. Mikroorganismen verfügen über eine grosse Biodiversität, Mobilität und effiziente Mechanismen, um genetische Information auszutauschen. Die Entstehung multiresistenter, therapieresistenter Mikroorganismen ist eine Folge der Antibiotikaselektion. Antibiotika-Resistenzbildung kann nicht verhindert, wohl aber durch einen restriktiven und optimierten Einsatz der Antibiotika verlangsamt werden.

## **Résumé**

L'ère des antibiotiques, qui a commencé en 1940 avec la découverte de la pénicilline, a été le début d'une évolution rapide des bactéries vers des formes résistantes. La rapidité avec laquelle la résistance des microorganismes a évolué est due à leur biodiversité et à l'immense mobilité de l'information génétique entre les bactéries. L'apparition de microorganismes multi-résistants est la conséquence de l'usage de larges quantités d'antibiotiques. Le développement de la résistance aux antibiotiques ne peut être évitée, mais peut être retardée par une utilisation prudente de ceux-ci.

## **Summary "Antibiotic Resistance Formation in Bacteria"**

The antibiotic era, starting in 1940 with the introduction of penicillin into clinical use, initiated a dramatic evolution involving the microorganisms of the entire biosphere. The astounding rapidity by which microorganisms became multi-resistant towards antibiotics demonstrates the enormous biodiversity, creativity, mobility, and communication skills microorganisms harbour. The evolution of multiresistant, therapy-resistant microorganisms as a result of antibiotic pressure and selection showed us that antibiotic resistance formation can not be avoided, but can be retarded by the prudent use of antibiotics.

## **Key words**

Antibiotic resistance, Resistance mechanisms, Gene transfer

## **Literatur**

- 1 *Neu, H.C.:* The crisis in antibiotic resistance. *Science* **257**, 1064–1073 (1992).
- 2 *Arber, W.:* Genetic variation: molecular mechanisms and impact on microbial evolution [Review]. *FEMS Microbiol. Rev.* **24**, 1–7 (2000).
- 3 *Davies, J.:* Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* **264**, 375–382 (1994).

- 4 Bohne, J., Yim, A. and Binns, A.N.: The Ti plasmid increases the efficiency of *Agrobacterium tumefaciens* as a recipient in *virB*-mediated conjugal transfer of an IncQ plasmid. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **95**, 7057–7062 (1998).
- 5 Sundstrom, L.: The potential of integrons and connected programmed rearrangements for mediating horizontal gene transfer. APMIS. Supplementum **84**, 37–42 (1998).
- 6 Hakenbeck, R., Kaminski, K., Konig, A., Van der Linden, M., Paik, J., Reichmann, P. and Zahner, D.: Penicillin-binding proteins in beta-lactam-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Microb. Drug Res. Mech. **5**, 91–99 (1999).
- 7 Hakenbeck, R.: Transformation in *Streptococcus pneumoniae*: mosaic genes and the regulation of competence, Res. Microbiol. **151**, 453–456 (2000).
- 8 Salyers, A.A., Shoemaker, N.B., Stevens, A.M. and Li, L.Y.: Conjugative transposons: an unusual and diverse set of integrated gene transfer elements. Microbiol. Rev. **59**, 579–590 (1995).
- 9 Bush, K.: Beta-lactamases of increasing clinical importance. Current Pharmac. Design **5**, 839–845 (1999).
- 10 Cui, L., Murakami, H., Kuwahara-Arai, K., Hanaki, H. and Hiramatsu, K.: Contribution of a thickened cell wall and its glutamine nonamidated component to the vancomycin resistance expressed by *Staphylococcus aureus* Mu50. Antimicrob. Agents Chemother. **44**, 2276–2285 (2000).
- 11 Ng, E.Y., Trucksis, M. and Hooper, D.C.: Quinolone resistance mediated by *norA*: physiologic characterization and relationship to *flqB*, a quinolone resistance locus on the *Staphylococcus aureus* chromosome. Antimicrob. Agents Chemother. **38**, 1345–1355 (1994).
- 12 Hakenbeck, R. and Coyette, J.: Resistant penicillin-binding proteins [Review]. Cellular Molec. Life Sci. **54**, 332–340 (1998).
- 13 Spratt, B.G., Dowson, C.G., Zhang, Q.Y., Bowler, L.D., Brannigan, J.A. and Hutchison, A.: Mosaic genes, hybrid penicillin-binding proteins, and the origins of penicillin resistance in *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*. In: Perspectives on cellular regulation: from bacteria to cancer, pp. 73–83. Wiley-Liss Inc., New York 1991.
- 14 Reynolds, P.E. and Fuller, C.: Methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*: presence of an identical additional penicillin-binding protein in all strains examined. FEMS Microbiol. Lett. **33**, 251–254 (1986).
- 15 Arthur, M., Reynolds, P.E., Depardieu, F., Evers, S., Dutkamalen, S., Quintiliani, R. and Courvalin, P.: Mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. J. Infect. **32**, 11–16 (1996).
- 16 Ochman, H., Lawrence, J.G. and Groisman, E.A.: Lateral gene transfer and the nature of bacterial innovation [Review]. Nature **405**, 299–304 (2000).

Prof. Dr. Brigitte Berger-Bächi, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Zürich, Gloriastrasse 32, Postfach, CH-8028 Zürich