



Tanita Wein

2010–2013 Biologiestudium an der Universität Kiel. 2013–2016 Masterstudium der biologischen Ozeanographie am GEOMAR Helmholtz-Zentrum für Ozeanforschung, Kiel. 2016–2019 Doktorarbeit am Institut für Allgemeine Mikrobiologie in Kiel in der Gruppe von Prof. Dr. T.

Dagan. Seit 2020 Postdoc am Weizmann Institute of Science in Rehovot, Israel, in der Gruppe von Prof. Dr. R. Sorek.

DOI: 10.1007/s12268-020-1391-5

© Die Autorin 2020

■ Plasmide sind kleine, meist zirkuläre und autonom replizierende genetische Elemente. Sie kommen in fast allen prokaryotischen Taxa und Lebensräumen vor. Plasmide gelten als eine treibende Kraft in der Evolution von Prokaryoten, da sie zwischen mikrobiellen Populationen wandern können. Diese Eigenschaft macht sie zu potenten Vektoren des lateralen DNA-Transfers.

Ein prominentes Beispiel ist die Übertragung von Genen für Resistenzmechanismen gegen Antibiotika oder Pestizide. Der Einfluss von Plasmiden auf den Gentransfer lässt sich besonders bei schwankenden Antibiotikakonzentrationen beobachten, z. B. in Kliniken oder in der industriellen Landwirtschaft. Hier breiten sich Antibiotikaresistenzgene durch starke positive Selektion rasch in Bakterienpopulationen aus.

Obwohl viele Plasmide für Gene codieren, die ihren bakteriellen Wirten potenziell zugutekommen, sind Plasmide eine metabolische Belastung für die einzelne Wirtszelle. Infolgedessen konkurrieren Plasmid-freie Zellen bei fehlender positiver Selektion mit Plasmid-tragenden Zellen, was zum vollständigen Verlust von Plasmiden führen kann. Nichtsdestotrotz sind Plasmide in der Natur allgegenwärtig, und das Überdauern von

VAAM-Promotionspreis 2020

Plasmidevolution ermöglicht das Überdauern von Antibiotikaresistenzgenen

TANITA WEIN

INSTITUT FÜR ALLGEMEINE MIKROBIOLOGIE, UNIVERSITÄT KIEL

Plasmiden in natürlichen mikrobiellen Populationen bleibt nur unzureichend verstanden.

Um das Überdauern von Plasmiden zu verfolgen, führten wir ein Langzeit-Evolutionsexperiment durch: Wir untersuchten das Fortbestehen von Antibiotikaresistenz-Plasmiden in *Escherichia coli* in Abwesenheit von Antibiotika (**Abb. 1**, [1]). Unser Modellplasmid pCON ist von breiter Wirtsreichweite (pBBR1-Ursprung) und in der Natur weitverbreitet; es codiert für ein einzelnes Resistenzgen. Um die Plasmidhäufigkeit über die Zeit (also die Anzahl der Plasmid-tragenden Zellen) zu verfolgen, wählten wir die etablierte Methode der Replikaplattierung [2]. Das Ergebnis: pCON geht über die Zeit verloren und wird demnach instabil vererbt. Wir konnten zeigen, dass die Instabilität des Plasmids durch Konflikte der konstitutiven Transkription des Resistenzgens und der Replikation des Plasmids hervorgerufen wird. Um zu überprüfen, ob die Plasmide vollständig aus den *E. coli*-Populationen verschwunden waren, setzten wir die Kulturen für zwölf Stunden in Antibiotika an (**Abb. 1**).

Erstaunlicherweise zeigte dies nicht nur, dass keines der Plasmide vollständig verloren ging, sondern auch die Evolution einer stabilen Plasmidvererbung. Das evolvierte, stabile Plasmid trug eine 497-Basenpaare-Duplikation zwischen dem Replikationsursprung und dem konstitutiv exprimierten Antibiotikaresistenzgen (**Abb. 1**). Es zeigte sich, dass diese Duplikation als ein Puffer zwischen dem Resistenzgen und dem Replikationsursprung des Plasmids wirkt und damit zu stabiler Plasmidvererbung führt. Das bedeutet, dass eine Plasmidstabilität

ohne Selektion (also ohne Antibiotika) entstehen kann.

Diese Ergebnisse zeigen ferner, wie wichtig genetische Rekombination und Anpassung für die Evolution von Plasmiden ist. Es ist denkbar, dass die beobachteten Konflikte zwischen eigener Replikation und Gentranskription häufig in natürlichen Plasmiden vorkommen und den Erhalt oder Verlust von genetischem Material auf Plasmiden beeinflussen. Die Ergebnisse meiner Doktorarbeit liefern wichtige Erkenntnisse über die evolutionären Dynamiken von Plasmiden und könnten das langfristige Überdauern von Plasmiden in natürlichen Populationen erklären. Die Beständigkeit von Plasmiden wird auch das Überdauern von Antibiotikaresistenzen in der Umwelt verdeutlicht.

Danksagung

Ein herzlicher Dank geht an Prof. Dr. Tal Dagan für ihre Unterstützung und Betreuung, außerdem an die gesamte *Microbial Genomics*-Gruppe in Kiel und an alle Kooperationspartner. ■

Literatur

- [1] Wein T, Hülter NF, Mizrahi I et al. (2019) Emergence of plasmid stability under non-selective conditions maintains antibiotic resistance. *Nat Comm* 10:2595
 [2] Wein T, Stücker FT, Hülter NF et al. (2019) Quantification of plasmid-mediated antibiotic resistance in an experimental evolution approach. *J Vis Expe* 154, doi: 10.3791/60749

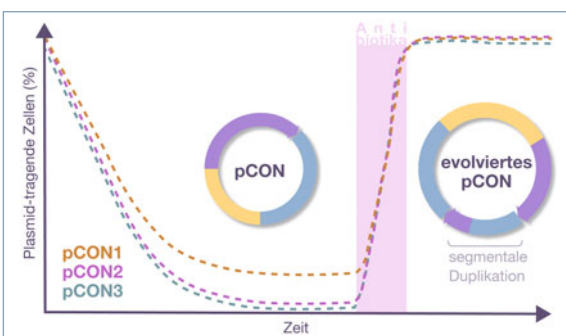
Funding: Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Open Access: Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Korrespondenzadresse:

Dr. Tanita Wein
 Institut der allgemeinen Mikrobiologie
 Christians-Albrechts Universität zu Kiel
 D-24118 Kiel
 twein@fam.uni-kiel.de

Department of Molecular Genetics
 Weizmann Institute of Science
 Herzl Street
 Rehovot, Israel
 tanita.wein@weizmann.ac.il



▲ **Abb. 1:** Schematische Darstellung der Evolution von Antibiotikaresistenz-Plasmiden ohne Antibiotika. Das Plasmid pCON besteht aus dem Replikationsgen (gelb), dem Replikationsursprung (blau) und einem Antibiotikaresistenzgen (violett). Das Plasmid wurde in *Escherichia coli* kloniert und in einem Evolutionsexperiment das Überdauern von pCON verfolgt. Um zu überprüfen, ob pCON verloren gegangen war, wurde ein Antibiotikum zu den Kulturen gegeben (rosa). Dies zeigt, dass überdauernde Plasmide eine stabile Vererbung durch eine Genomduplikation in *E. coli* evolviert haben.