

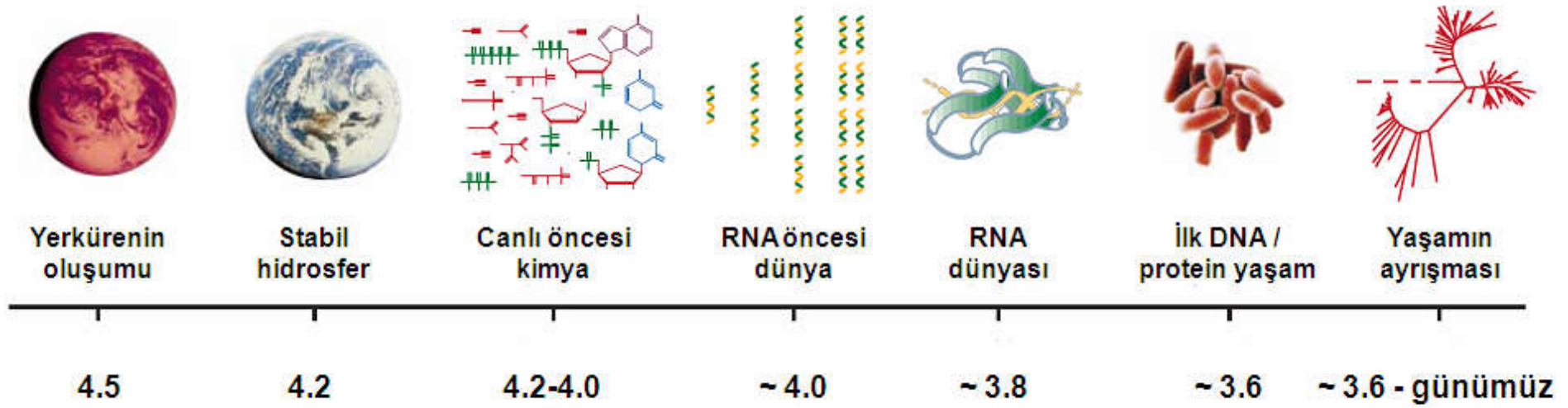
İnsan Etkinliklerinin Mikroorganizmaların Evrimine Etkileri

Osman Şadi YENEN

26 Mayıs 2017, Aydın



**Yeryüzünden Ay'a doğru yol alan Apollo 17'den Yerkürenin görünüşü.
Uzaydan ekosfere bakış.**



YERYÜZÜNDE YAŞAMIN ORTAYA ÇIKIŞIYLA İLGİLİ OLAYLAR ve YAKLAŞIK ZAMAN ÇİZELGESİ

(Joyse GF: 2002)

Jeolojik Zaman Birimleri

- **Jeokronoloji birimleri:** Jeolojik zamanın bölümlerini oluşturur; karşılık geldikleri kronostratigrafi birimlerinin adlarını alırlar.
- **Kronostratigrafi birimi:** Jeolojik zamanın belirli bir süresi içinde oluşmuş kaya topluluğudur.

Mertebe	Jeokronoloji birimleri	Kronostratigrafi birimleri
1	Eon	Eonotem
2	Era (Zaman)	Eratem
3	Period (Devir)	Sistem
4	Epoch (Devre)	Seri
5	Çağ	Kat
6	Asçağ	Askat



INTERNATIONAL CHRONOSTRATIGRAPHIC CHART

www.stratigraphy.org

International Commission on Stratigraphy

v 2017/02



Eonothem / Eon		Erathem / Era	System / Period	Series / Epoch	Stage / Age	GSSP	numerical age (Ma)	
Phanerozoic		Cenozoic	Quaternary	Holocene			present	
								0.0117
								0.126
								0.781
								1.80
								2.58
								3.600
								5.333
								7.246
								11.63
		Neogene	Pliocene					13.82
								15.97
								20.44
								23.03
								27.82
								33.9
								37.8
								41.2
								47.8
								56.0
		Paleogene	Oligocene					59.2
								61.6
								66.0
								72.1 ± 0.2
								83.6 ± 0.2
								86.3 ± 0.5
								89.8 ± 0.3
								93.9
								100.5
								~ 113.0
		Mesozoic	Cretaceous					~ 125.0
								~ 129.4
								~ 132.9
								~ 139.8
								~ 145.0

Eonothem / Eon	Erathem / Era	System / Period	Series / Epoch	Stage / Age	GSSP	numerical age (Ma)
Phanerozoic	Mesozoic	Jurassic	Upper	Tithonian		152.1 ± 0.9
				Kimmeridgian		157.3 ± 1.0
			Middle	Oxfordian		163.5 ± 1.0
				Callovian		166.1 ± 1.2
				Bathonian		168.3 ± 1.3
		Lower	Triassic	Bajocian		170.3 ± 1.4
				Aalenian		174.1 ± 1.0
				Toarcian		182.7 ± 0.7
				Pliensbachian		190.8 ± 1.0
				Sinemurian		199.3 ± 0.3
	Paleozoic	Permian	Upper	Hettangian		201.3 ± 0.2
				Rhaetian		~ 208.5
				Norian		~ 227
				Carnian		~ 237
				Ladinian		~ 242
		Triassic	Middle	Anisian		247.2
				Olenekian		251.2
				Induan		251.902 ± 0.024
				Changhsingian		254.14 ± 0.07
				Lopingian		259.1 ± 0.5
	Cenozoic	Paleocene	Lower	Wuchiapingian		265.1 ± 0.4
				Capitanian		268.8 ± 0.5
				Wordian		272.95 ± 0.11
				Roadian		283.5 ± 0.6
				Kungurian		290.1 ± 0.26
		Permian	Upper	Artinskian		295.0 ± 0.18
				Sakmarian		298.9 ± 0.15
				Asselian		303.7 ± 0.1
				Kasimovian		307.0 ± 0.1
				Moscovian		315.2 ± 0.2
	Paleozoic	Carboniferous	Upper	Bashkirian		323.2 ± 0.4
				Serpukhovian		330.9 ± 0.2
				Visean		346.7 ± 0.4
				Tournaisian		358.9 ± 0.4
		Permian	Middle			

Eonothem / Eon	Erathem / Era	System / Period	Series / Epoch	Stage / Age	GSSP	numerical age (Ma)
Phanerozoic	Mesozoic	Devonian	Upper	Famennian		372.2 ± 1.6
				Frasnian		382.7 ± 1.6
			Middle	Givetian		387.7 ± 0.8
				Eifelian		393.3 ± 1.2
				Emsian		407.6 ± 2.6
		Lower	Silurian	Pragian		410.8 ± 2.8
				Lochkovian		419.2 ± 3.2
				Pridoli		423.0 ± 2.3
				Ludlow		425.6 ± 0.9
				Gorstian		427.4 ± 0.5
	Paleozoic	Ordovician	Upper	Homerian		430.5 ± 0.7
				Sheinwoodian		433.4 ± 0.8
				Telychian		438.5 ± 1.1
				Aeronian		440.8 ± 1.2
				Rhuddanian		443.8 ± 1.5
		Silurian	Middle	Hirnantian		445.2 ± 1.4
				Katian		453.0 ± 0.7
				Sandbian		458.4 ± 0.9
				Darriwilian		467.3 ± 1.1
				Dapingian		470.0 ± 1.4
	Cenozoic	Paleocene	Lower	Floian		477.7 ± 1.4
				Tremadocian		485.4 ± 1.9
						~ 489.5
				Stage 10		~ 494
				Jiangshanian		~ 497
		Triassic	Series 3	Guzhangian		~ 500.5
				Drumian		~ 504.5
				Stage 5		~ 509
				Stage 4		~ 514
				Stage 3		~ 521
	Paleozoic	Carboniferous	Series 2	Stage 2		~ 529
				Fortunian		541.0 ± 1.0
		Permian	Terreneuvian			

Eonothem / Eon	Erathem / Era	System / Period	Series / Epoch	Stage / Age	GSSP	numerical age (Ma)
Phanerozoic	Proterozoic	Neoproterozoic	Ediacaran	Cryogenian		~ 635
				Tonian		~ 720
				Stenian		1000
				Ectasian		1200
				Calymmian		1400
		Meso-proterozoic	Statherian			1600
						1800
				Orosirian		2050
				Rhyacian		2300
				Siderian		2500
	Archean	Paleo-proterozoic	Neo-archean			2800
						3200
						3600
						4000
						~ 4600
Precambrian	Hadean					

Units of all ranks are in the process of being defined by Global Boundary Stratotype Section and Points (GSSP) for their lower boundaries, including those of the Archean and Proterozoic, long defined by Global Standard Stratigraphic Ages (GSSA). Charts and detailed information on ratified GSSPs are available at the website <http://www.stratigraphy.org>. The URL to this chart is found below.

Numerical ages are subject to revision and do not define units in the Phanerozoic and the Ediacaran; only GSSPs do. For boundaries in the Phanerozoic without ratified GSSPs or without constrained numerical ages, an approximate numerical age (~) is provided.

Numerical ages for all systems except Lower Pleistocene, Upper Paleogene, Cretaceous, Triassic, Permian and Precambrian are taken from 'A Geologic Time Scale 2012' by Gradstein et al. (2012); those for the Lower Pleistocene, Upper Paleogene, Cretaceous, Triassic, Permian and Precambrian were provided by the relevant ICS subcommissions.

Colouring follows the Commission for the Geological Map of the World (<http://www.ccgw.org>)

Chart drafted by K.M. Cohen, D.A.T. Harper, P.L. Gibbard (c) International Commission on Stratigraphy, February 2017

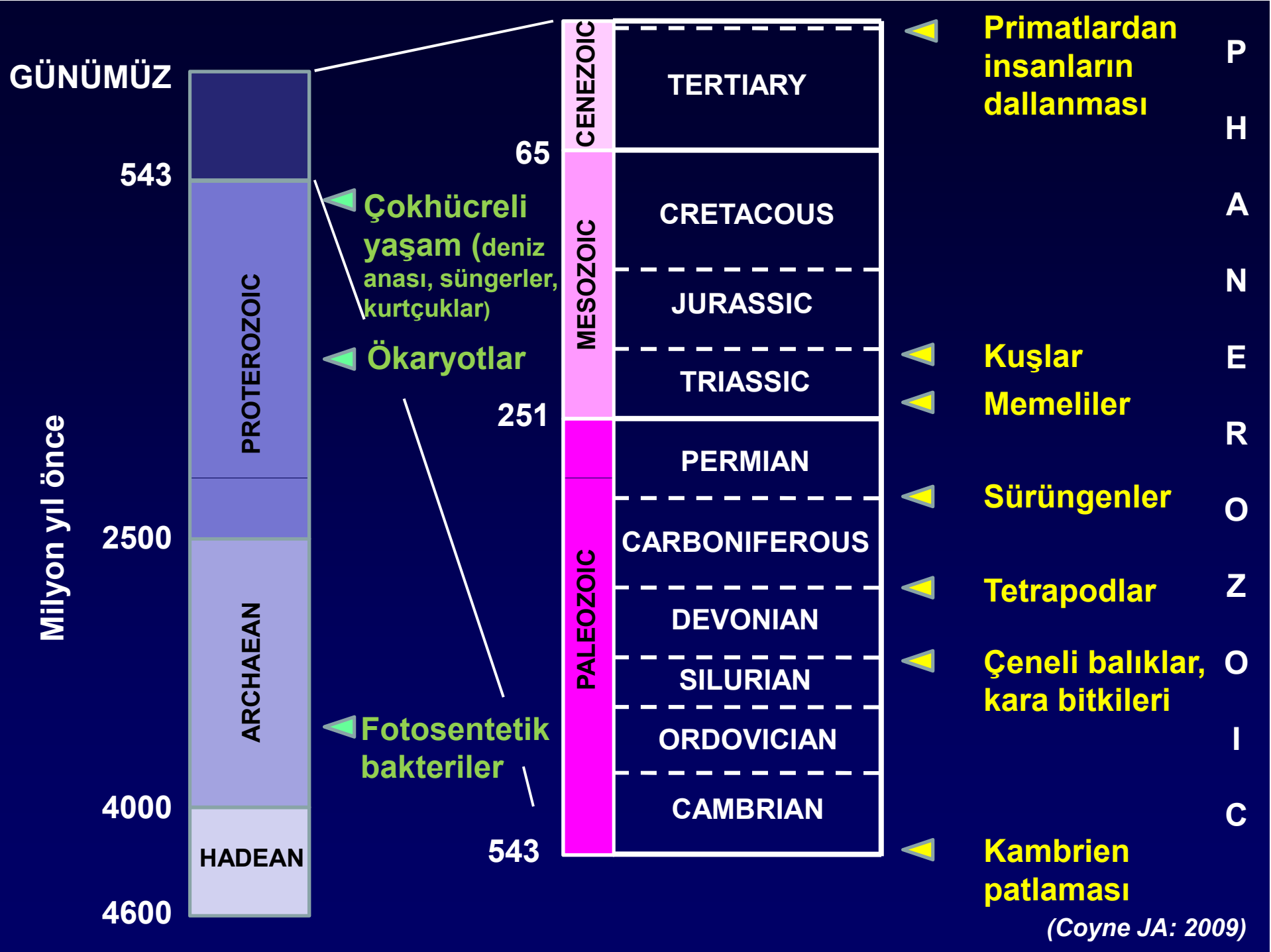
To cite: Cohen, K.M., Finney, S.C., Gibbard, P.L. & Fan, J.-X. (2013; updated) The ICS International Chronostratigraphic Chart. Episodes 36: 199-204.

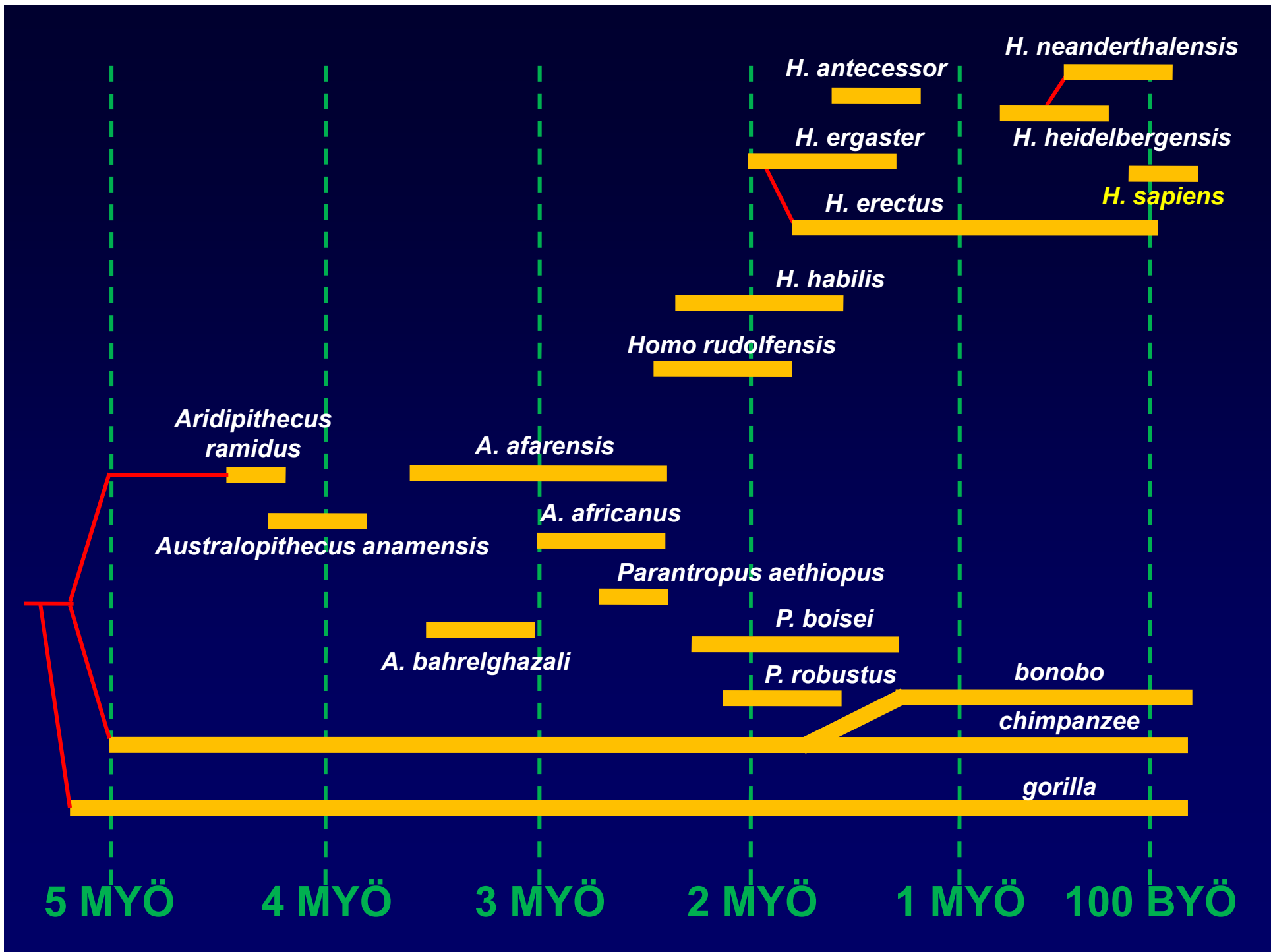
URL: <http://www.stratigraphy.org/ICSChart/ChronostratChart2017-02.pdf>



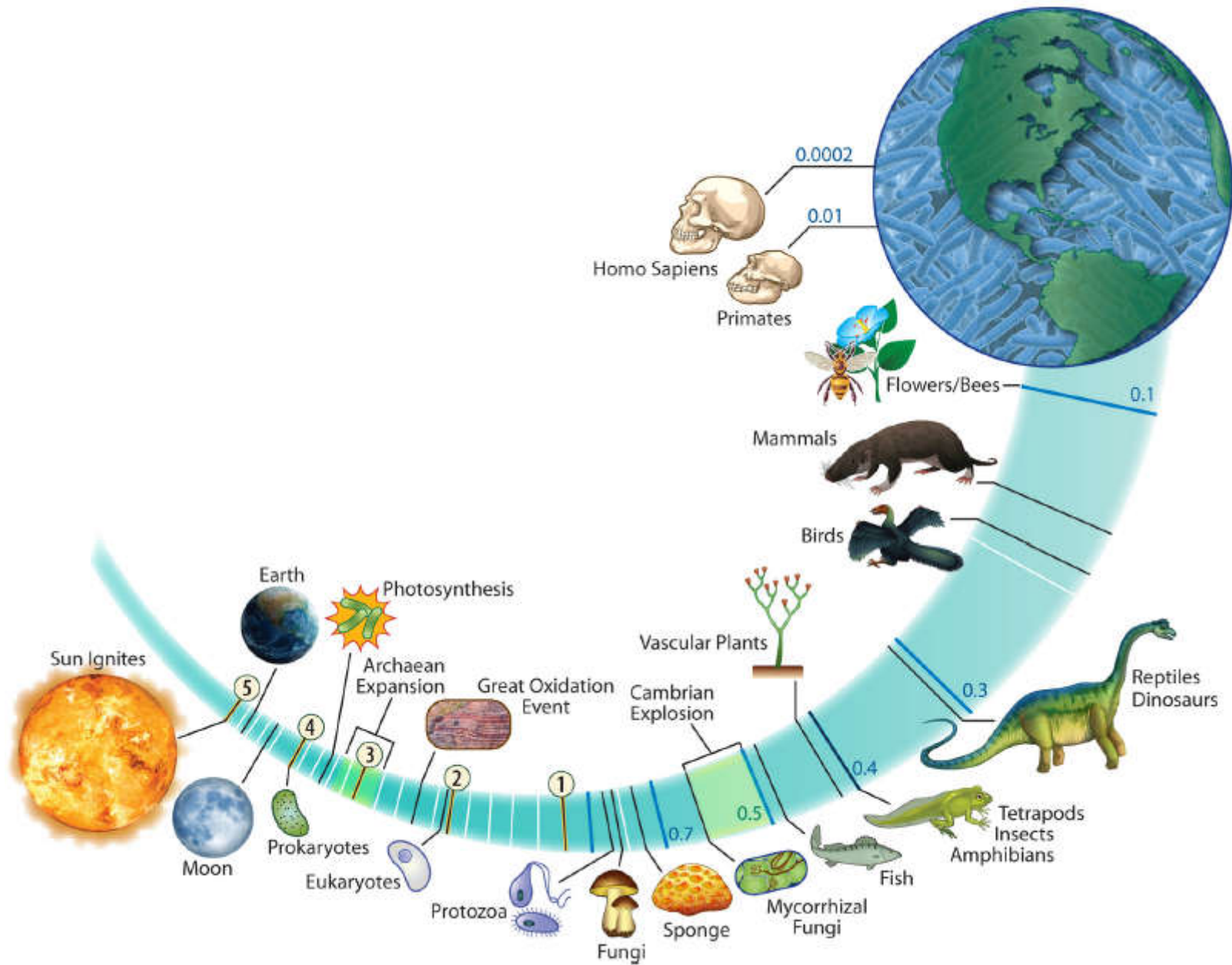
Hangi jeolojik dönemdeyiz?

- Eon: **Phanerozoic**
- Era (Zaman): **Senezoic**
- Period (Devir): **Quaternary**
- Epoch (Devre): **Holocene**







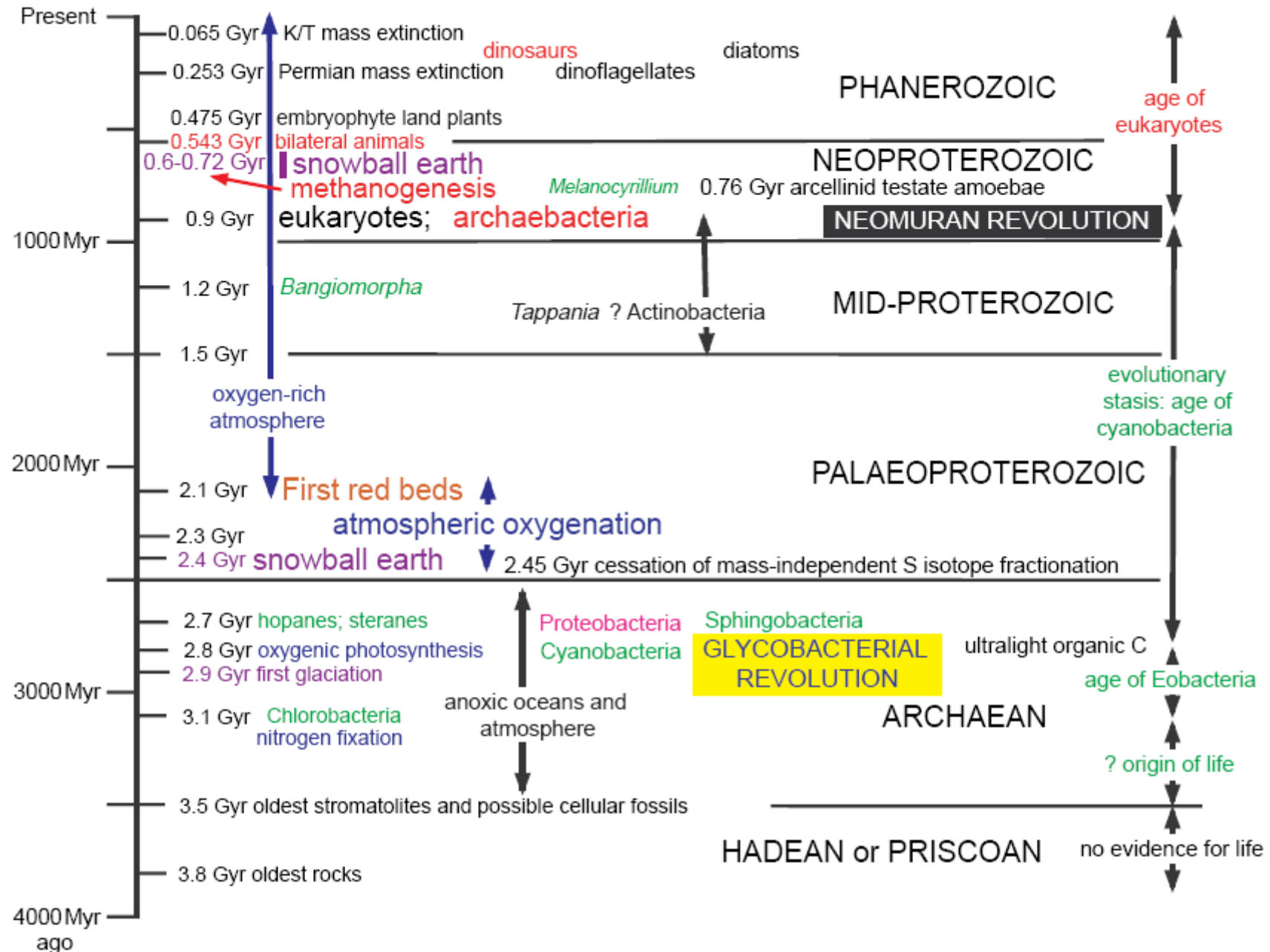


Microbial landmarks in the evolution of our biosphere.

(Blaser MJ et al: 2016)

İnsan Etkinlikleri

- Afrika'dan çıkış
- Tarım toplumuna geçiş
- Coğrafi keşifler
- Endüstri Devrimi
- Büyük Hızlanma



(Cavalier-Smith T: 2006)

Prokaryotes: The unseen majority

William B. Whitman^{*†}, David C. Coleman[‡], and William J. Wiebe[§]

Departments of ^{*}Microbiology, [‡]Ecology, and [§]Marine Sciences, University of Georgia, Athens GA 30602

Proc. Natl. Acad. Sci. USA **1998**; 95: 6578-83

Yeryüzündeki prokaryotların çoğu açık okyanuslarda (1.2×10^{29}), toprakta (2.6×10^{29}), okyanusların yüzey altında (3.5×10^{30}) ve karasal yüzey altlarında (2.5×10^{30}) bulunurlar.

Global distribution of microbial abundance and biomass in subseafloor sediment

Jens Kallmeyer^{a,b,1,2}, Robert Pockalny^{c,1}, Rishi Ram Adhikari^a, David C. Smith^c, and Steven D'Hondt^c

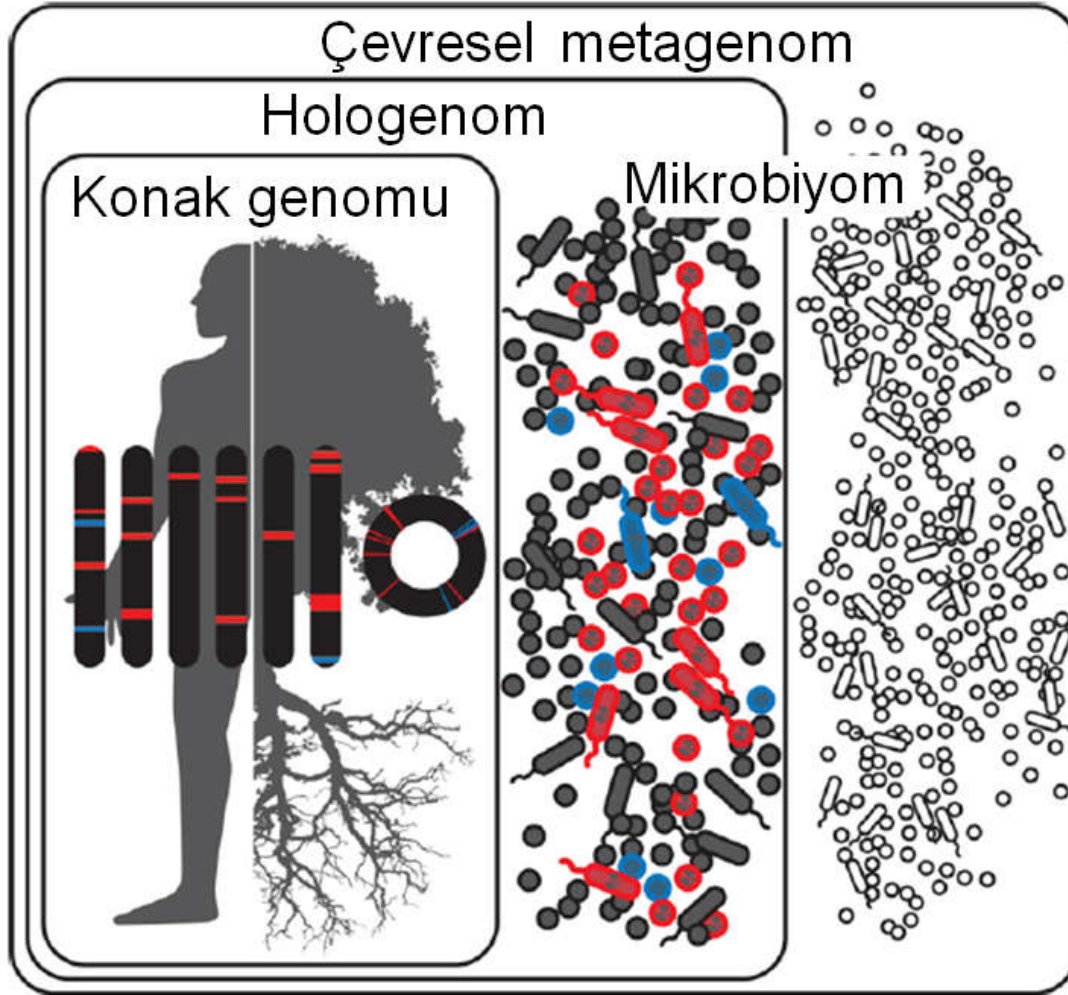
^aInstitut für Erd- und Umweltwissenschaften, Universität Potsdam, 14476 Potsdam, Germany; ^bHelmholtz Centre Potsdam, GFZ German Research Centre For Geosciences, Section 4.5 Geomicrobiology, Telegrafenberg, 14473 Potsdam, Germany; and ^cGraduate School of Oceanography, University of Rhode Island, Narragansett, RI 02882

Proc. Natl. Acad. Sci. USA **2012**; 109: 16213-16

Okyanusların yüzey altında bulunan prokaryot sayısı önceki tahminlerden daha düşüktür (2.9×10^{29}).

Bu sayıların anlamı...

- Yeryüzündeki bakterilerin kuru biyokütlesi 350.000-500.000 milyon ton...
- İnsanların kuru biyokütlesi 105 milyon ton ise bakterilerin kuru biyokütlesi insanların 3000 katı...
- Toprağın gramında 50 milyon bakteriyel hücre bulunmaktadır...
- Bakterilerde bulunan toplam karbon miktarı bitkilerde bulunana eşittir...



 Holobiyontun fenotipini tek başına ve/veya birlikte etkileyen konak ve simbiyont genleri

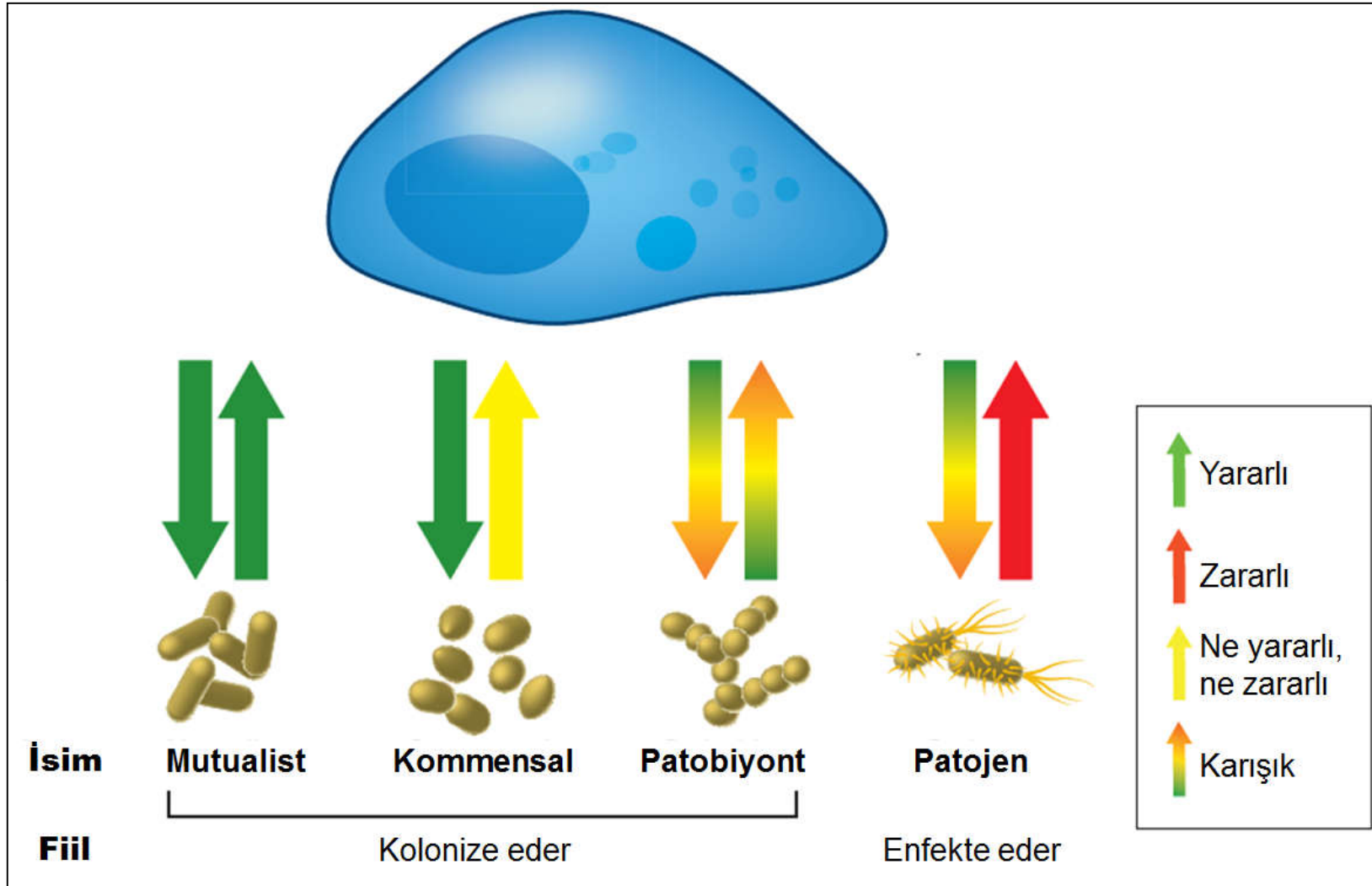
 Holobiyontun fenotipini etkileyen birlikte evrimleşmiş konak ve simbiyont genleri

 Holobiyontun fenotipini etkilemeyen konak genleri ve simbiyontlar

 Holobiyontun parçası olmayan çevresel mikroplar

Holobiyont ve Hologenom Konseptleri

(Theis KR et al: 2016)



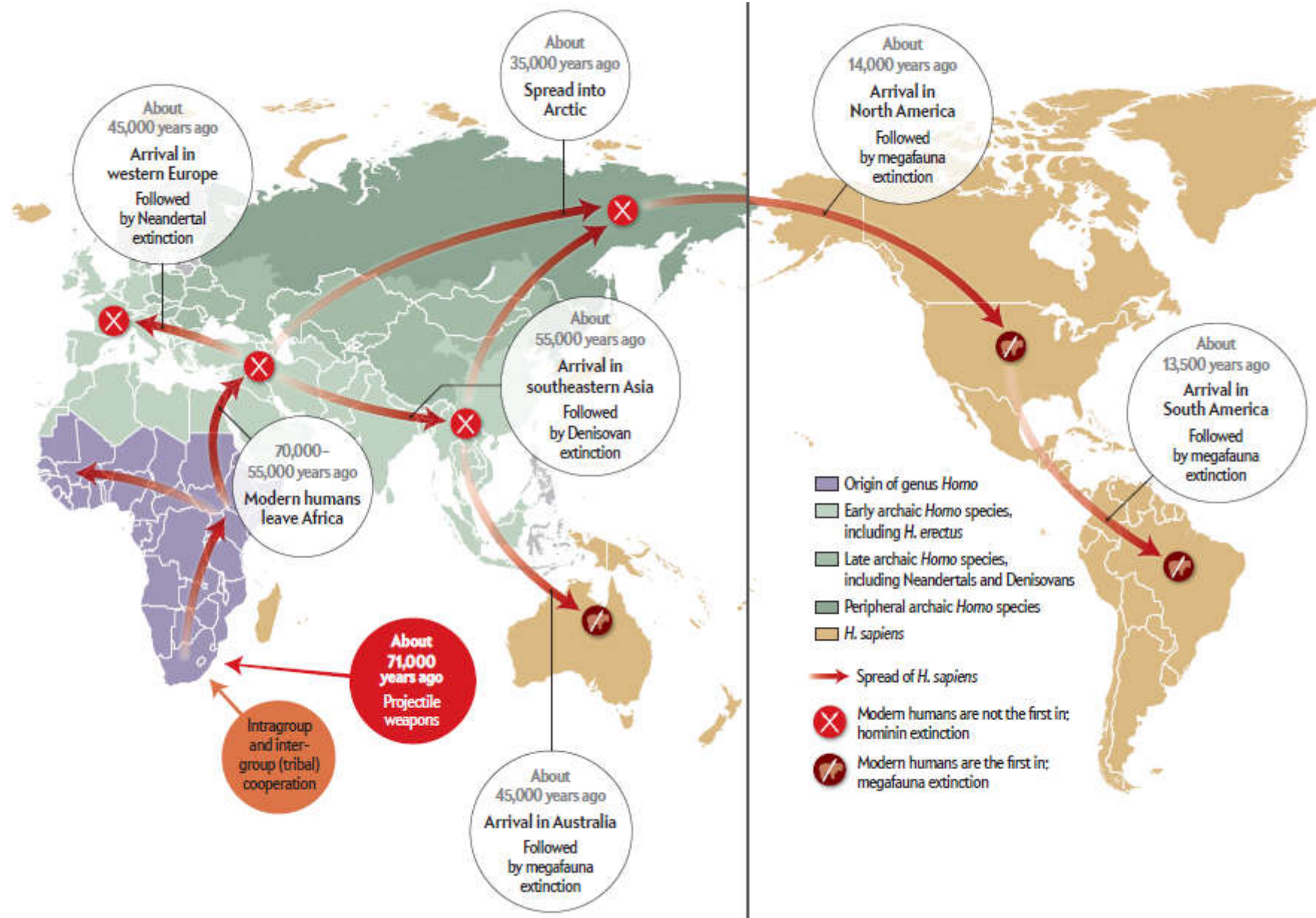
Konakla birlikte bulunan bütün mikroplar (bakteriler, arkeonlar, viruslar ve mantarlar) sembiyontturlar. Bunların konakla ilişkileri konağa sağladıkları net fitness avantaj ya da dezavantajına göre olası dört alt gruptan biri içinde değerlendirilir: mutualist, kommensal, patobiyont ve patojen.

(Bullman S et al: 2017)

Konumuz Açısından Sonuçları

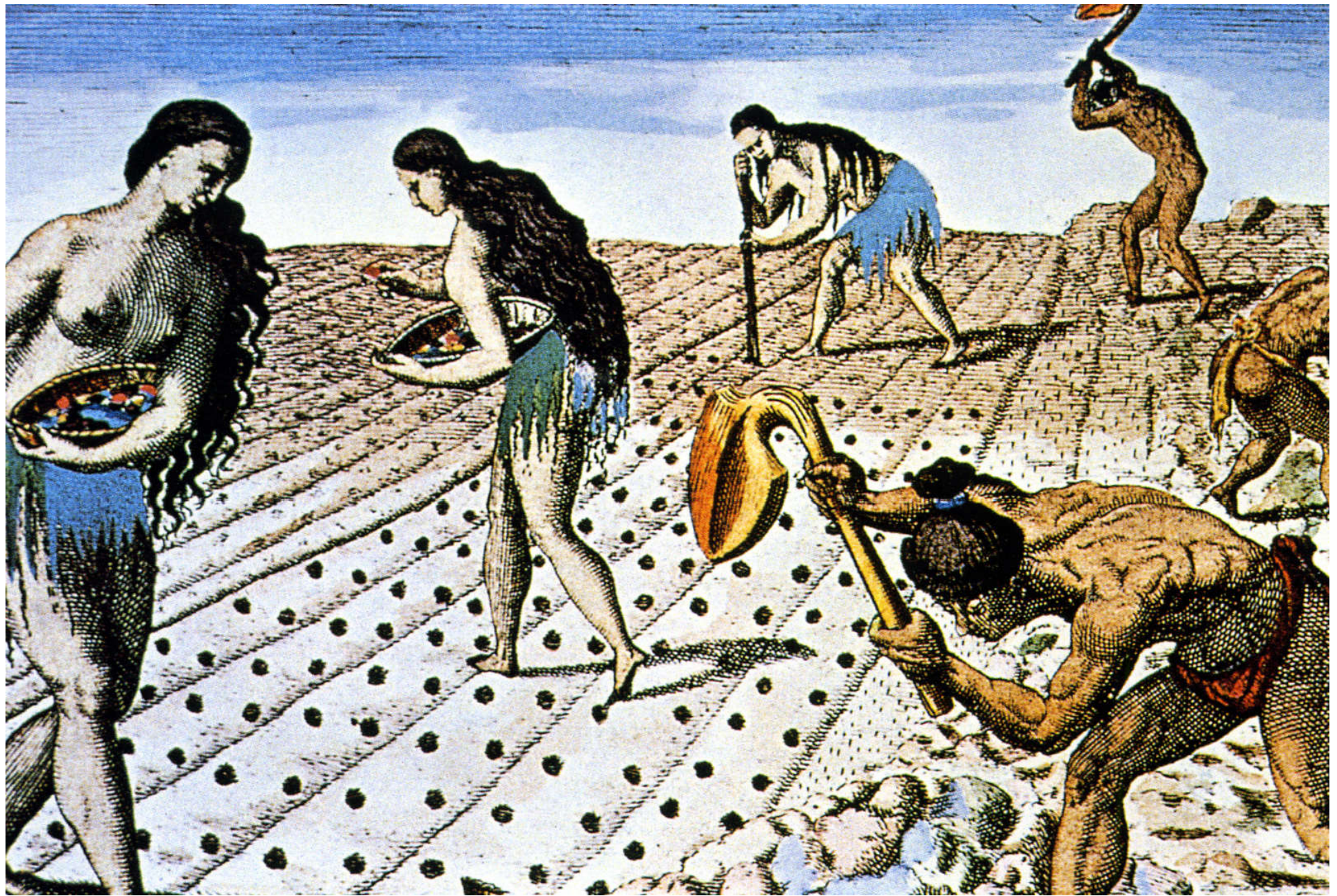
- Mikropların yayılması ve hastalıkların ortaya çıkışı
- İnsan mikrobiyotası/mikrobiyomundaki değişimler
- Antibiyotik direnci
- Mikrobiyal biyojeokimyasal süreçlere etkiler
- Küresel ısınma ve okyanusların asitleşmesi

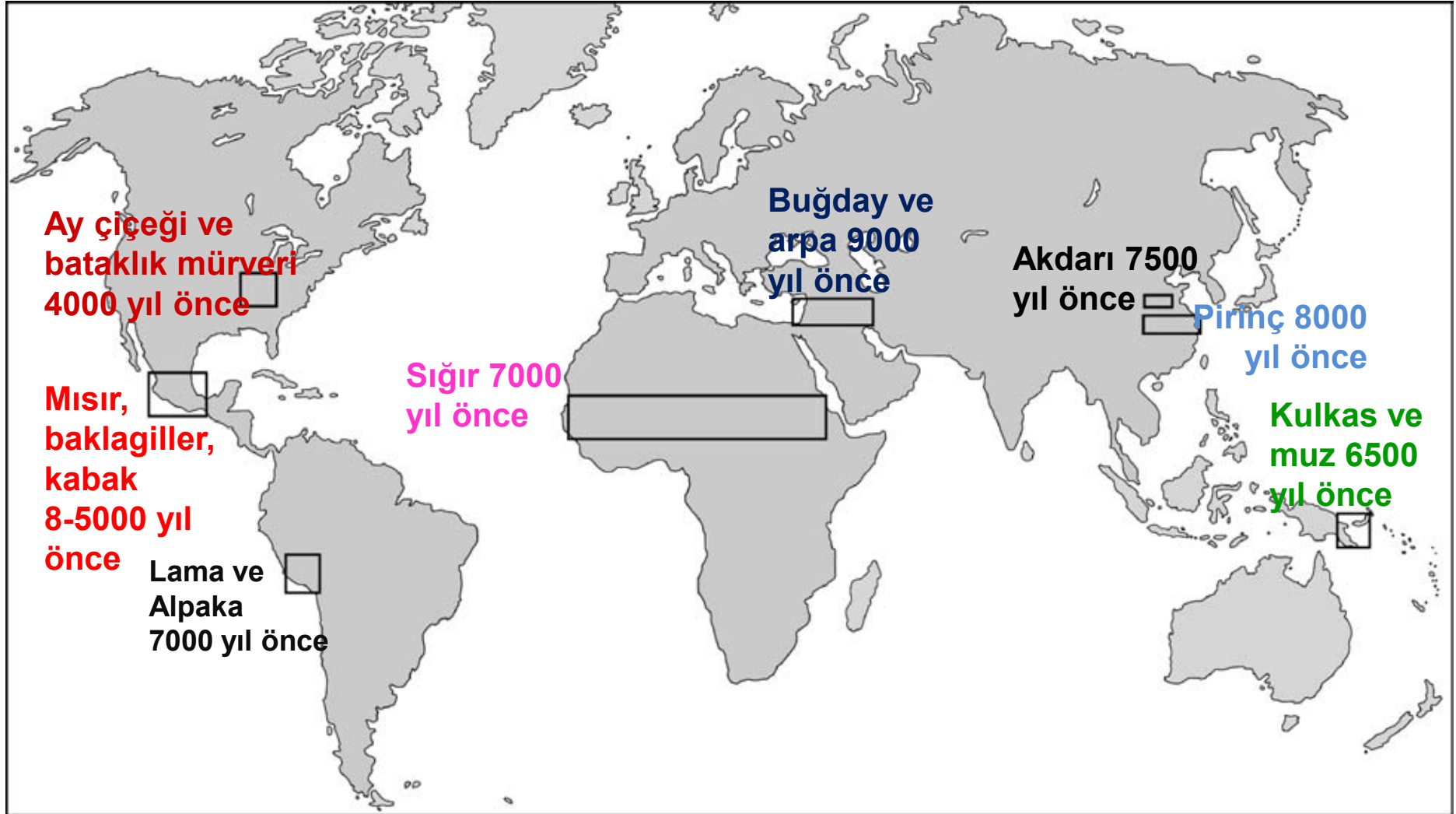
Mikropların yayılması ve hastalıkların ortaya çıkışı



***Homo sapiens* sadece öncülerinin ayak izlerini izlemedi, tümüyle yeni kara parçalarına da uzandı — ve nereye gittiye ekosistemleri değiştirdi.**

(Marean CW: 2015)

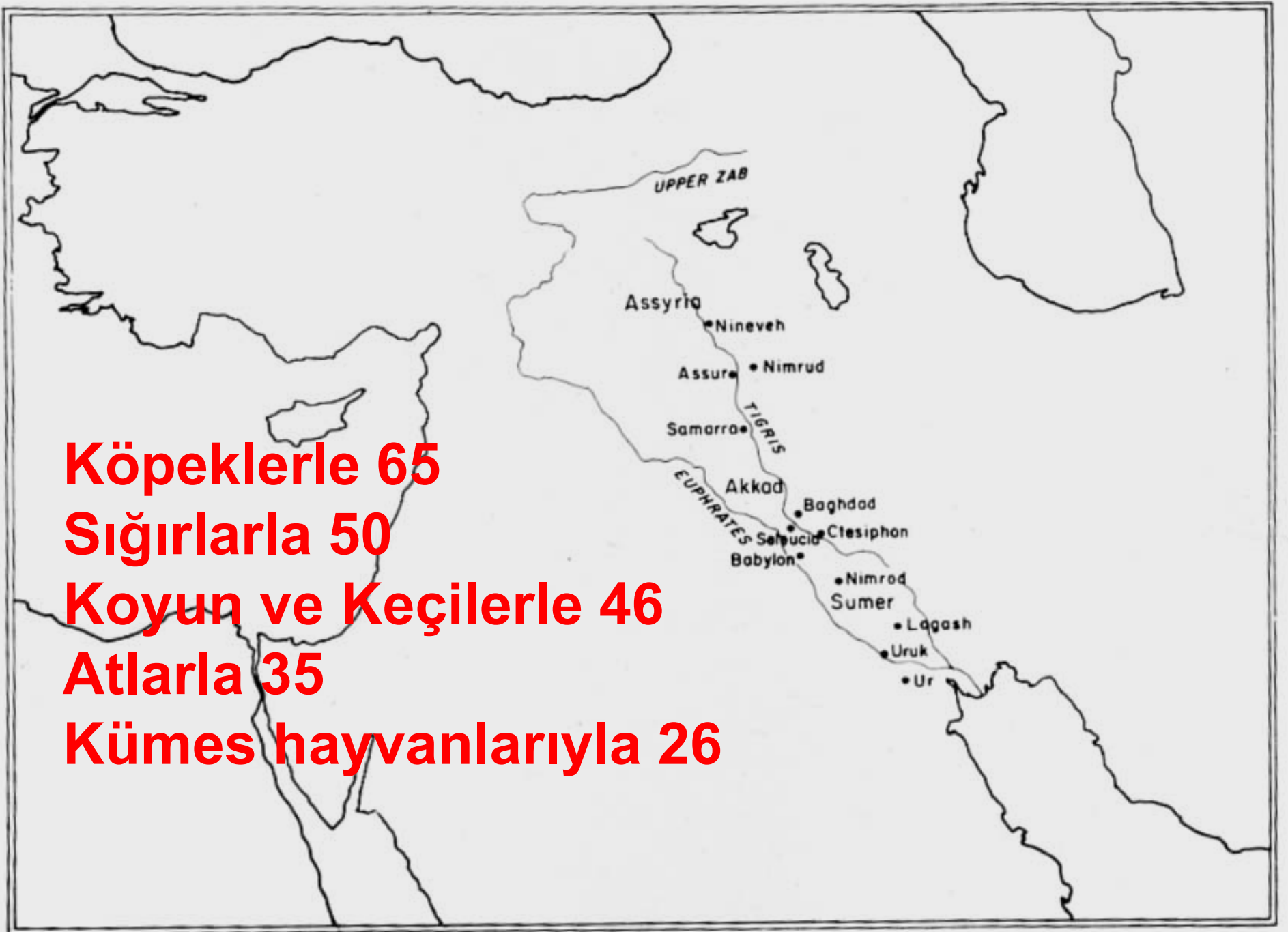




**Tarımın kökenleri olarak ilk
evcilleştirilmelerin başladığı sekiz merkez**

(Mithen S: 2007)

Köpeklerle 65
Sığırlarla 50
Koyun ve Keçilerle 46
Atlarla 35
Kümes hayvanlarıyla 26





Keşifler çağı

Kolonileştirme, halkların kıyımı, köleleştirme, sömürü, besinlerin ve mikroorganizmaların değişimi...

The Columbian Exchange



(Lewis SL, Maslin MA: 2015)



DANGER: Wild animals can carry pathogens capable of jumping into humans—the first step toward becoming a major infectious killer—so a new plan for avoiding pandemics begins with them.

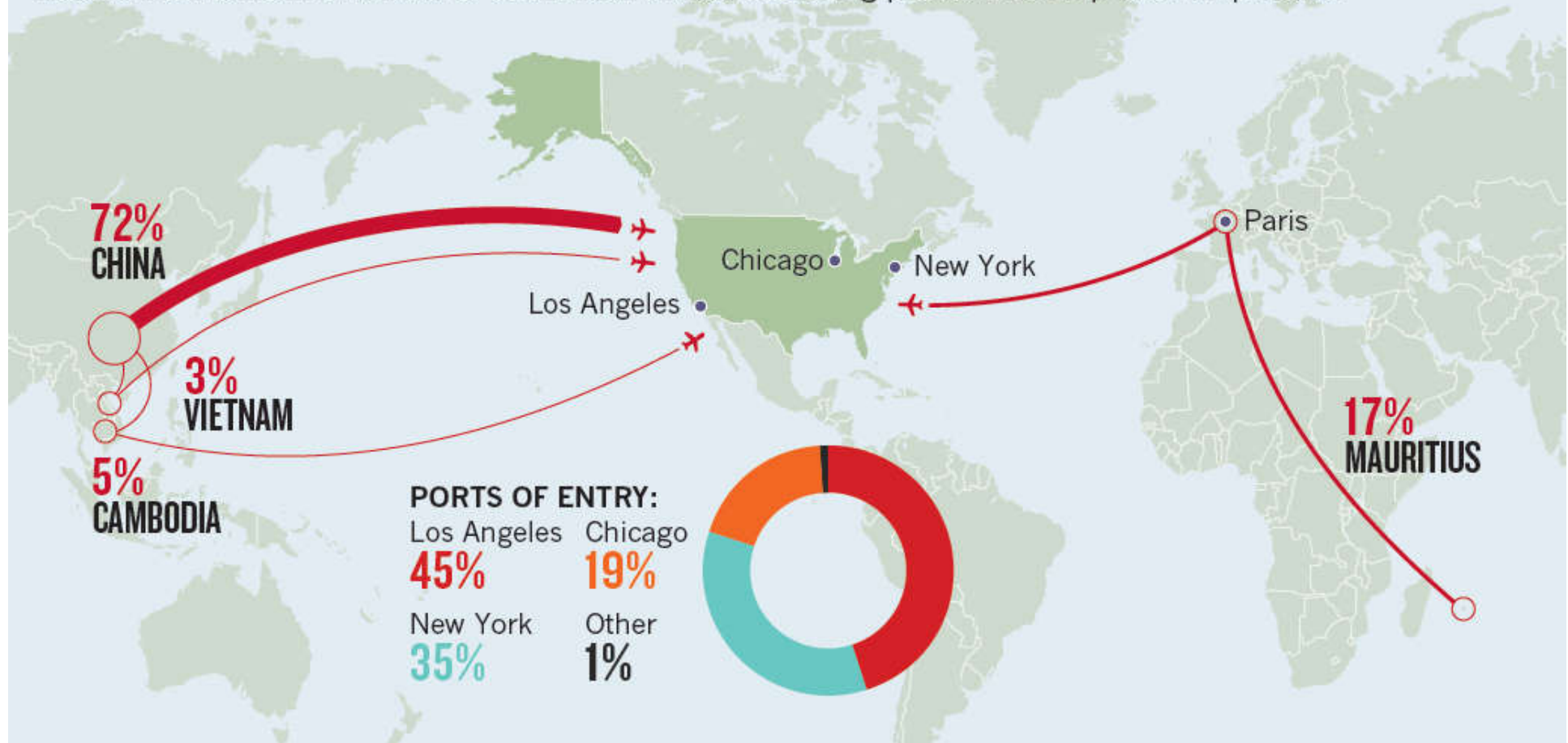
© 2009 SCIENTIFIC AMERICAN, INC.

TEHLİKE: Yabanıl hayvanlar insanlara atlama yeteneği olan patojenleri taşıyabilirler – ki bu başlıca enfeksiyöz katil olma yolunda ilk adımdır – dolayısıyla pandemilerden kaçınmak için yeni planlama onlarla başlar.

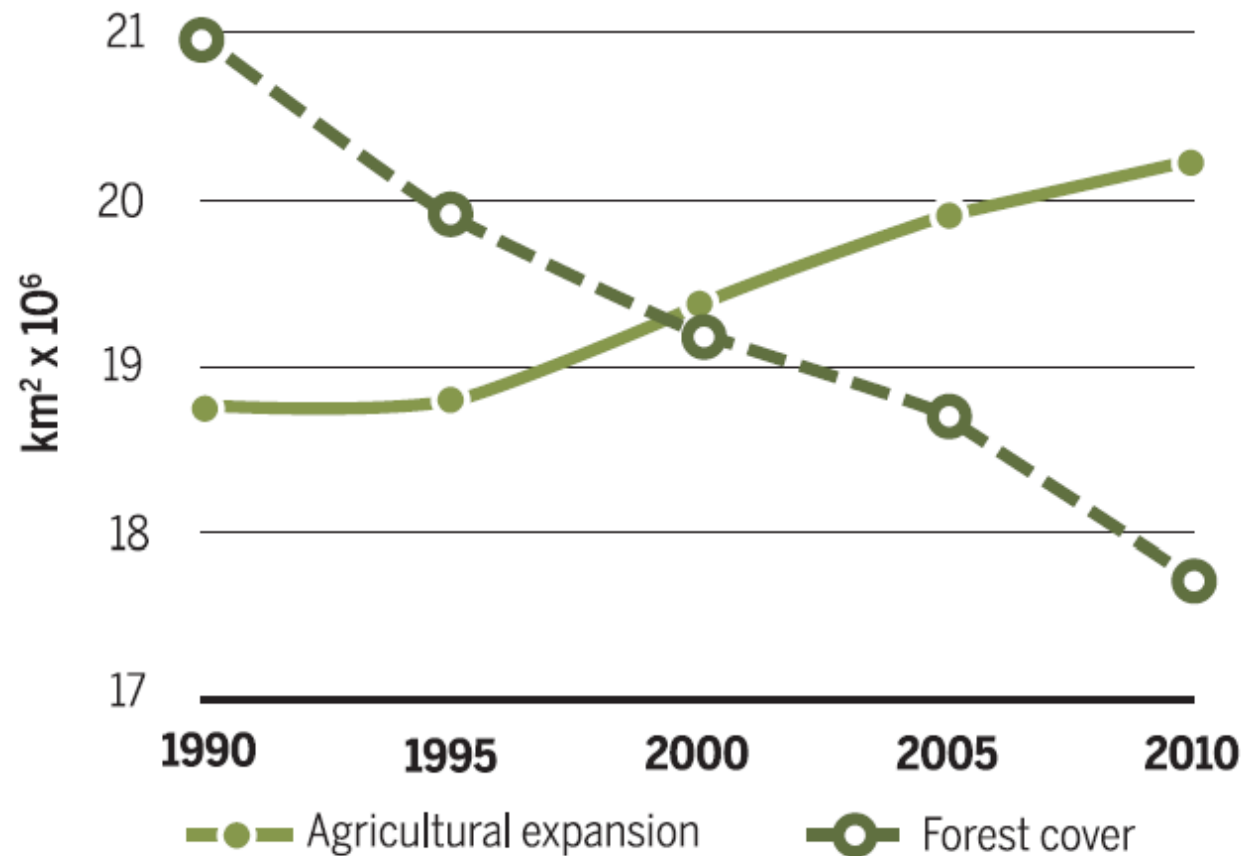
DANGER: Wild animals can carry pathogens capable of jumping into humans – the first step toward becoming a major infectious killer – so a new plan for avoiding pandemics begins with them.

UP IN THE AIR

In 2011, some 97% of the 18,044 non-human primates imported into the United States for use in research came from a handful of countries. Airlines are facing pressure to stop such shipments.



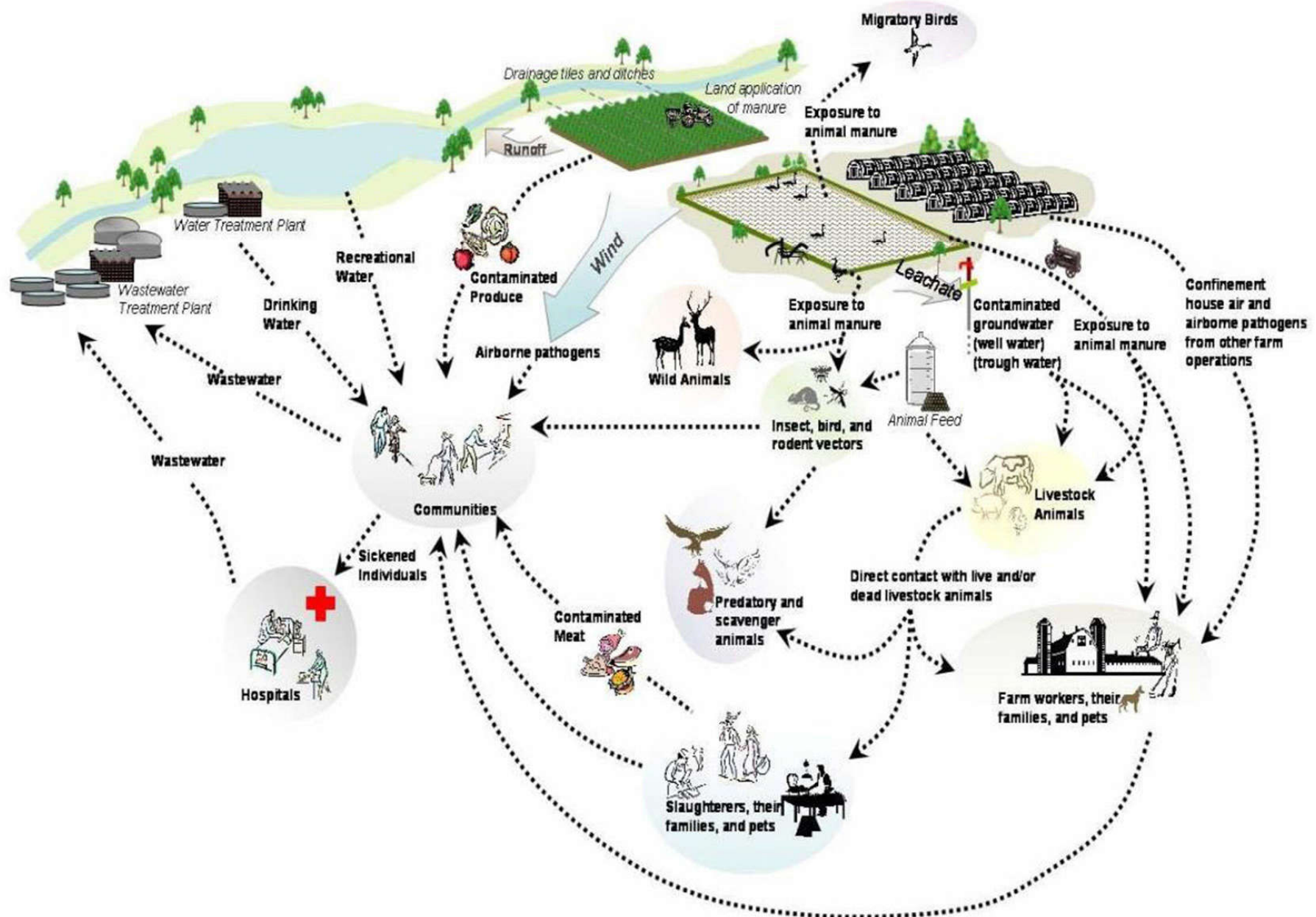
Neotropics, Africa, Southeast Asia



Agricultural expansion and declines in forest cover (1990–2010) in primate range regions.

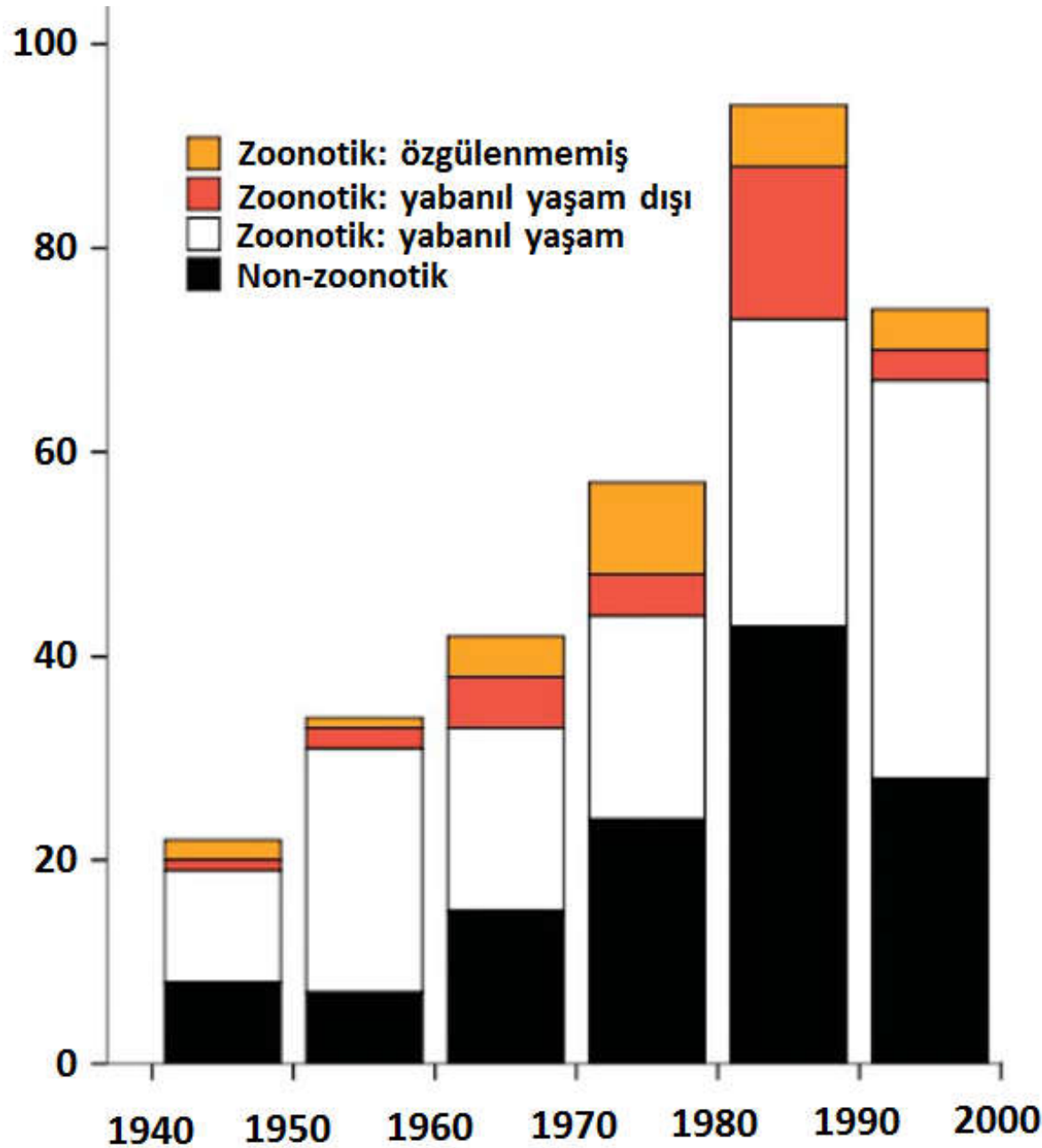
Sixty percent of primate species are threatened with extinction and 75% have declining populations.

(Crist E et al: 2017)



Movement of pathogens: an ecological perspective

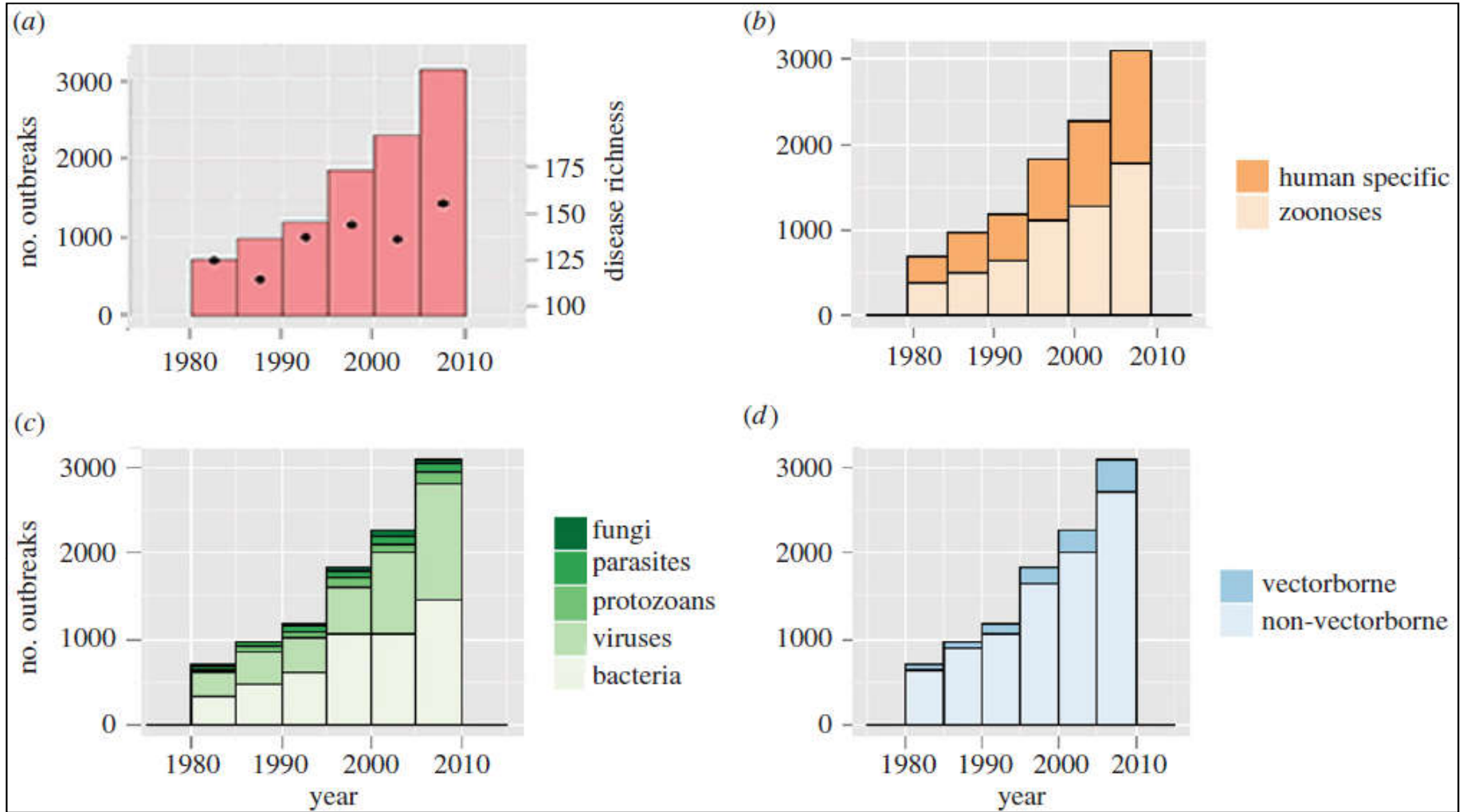
(Kardos N: 2015)



Yeni ortaya çıkan enfeksiyon hastalıkları (1940-2004): Bulaşma şekillerine göre (toplam 335 'olay')
%60.3: Zoonoz
%71.8 yabancı yaşam

%54.3: Bakteri ve Riketsiya

(Jones KE et al: 2008)



1980-2013 yılları arasında 219 ülkede 44 milyondan fazla olguyu kapsayan, 215 insan enfeksiyonuyla meydana gelmiş 12.102 salgının analizi

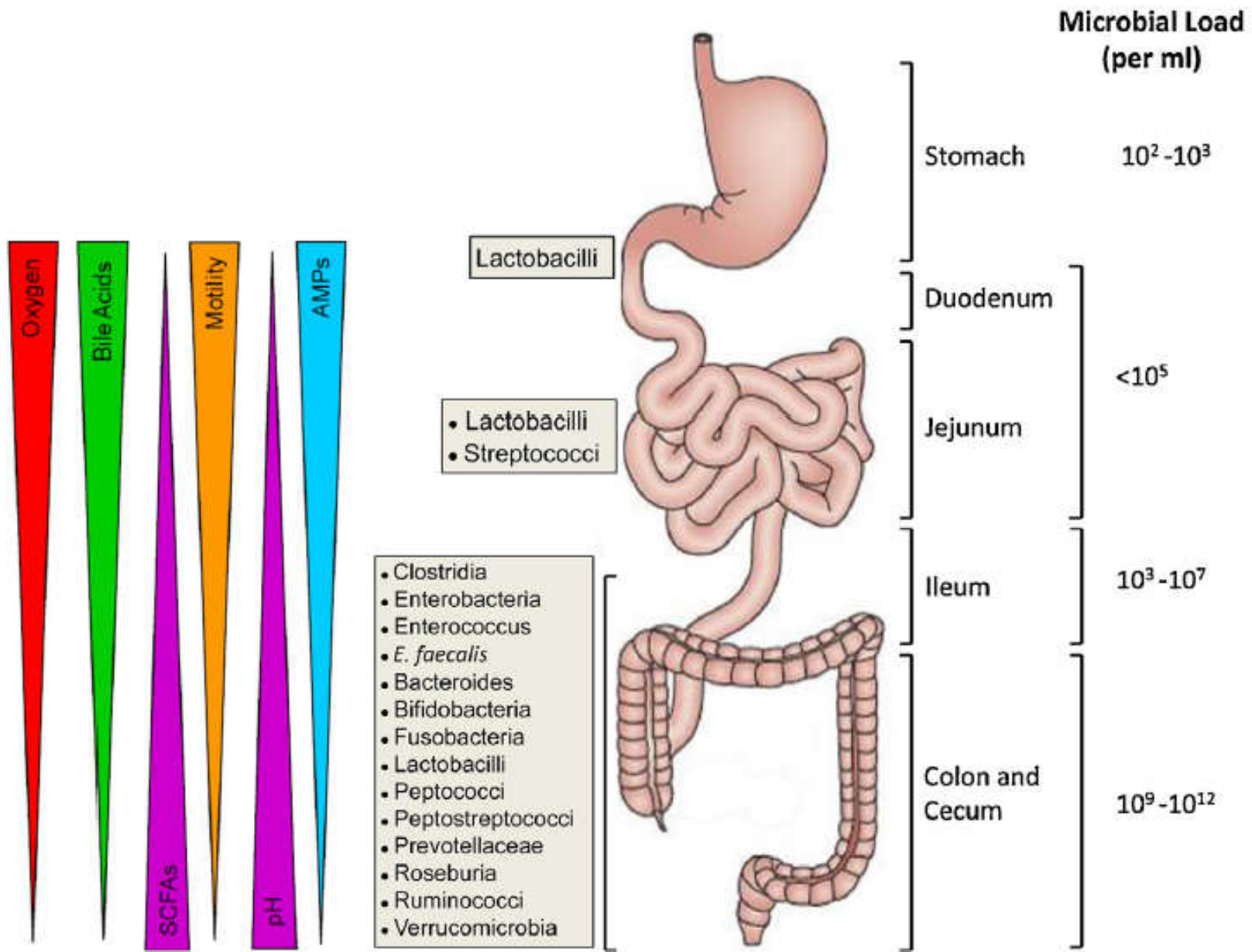
(Smith KF et al: 2014)

**İnsan
mikrobiyotası/mikrobiyomundaki
değişmeler**



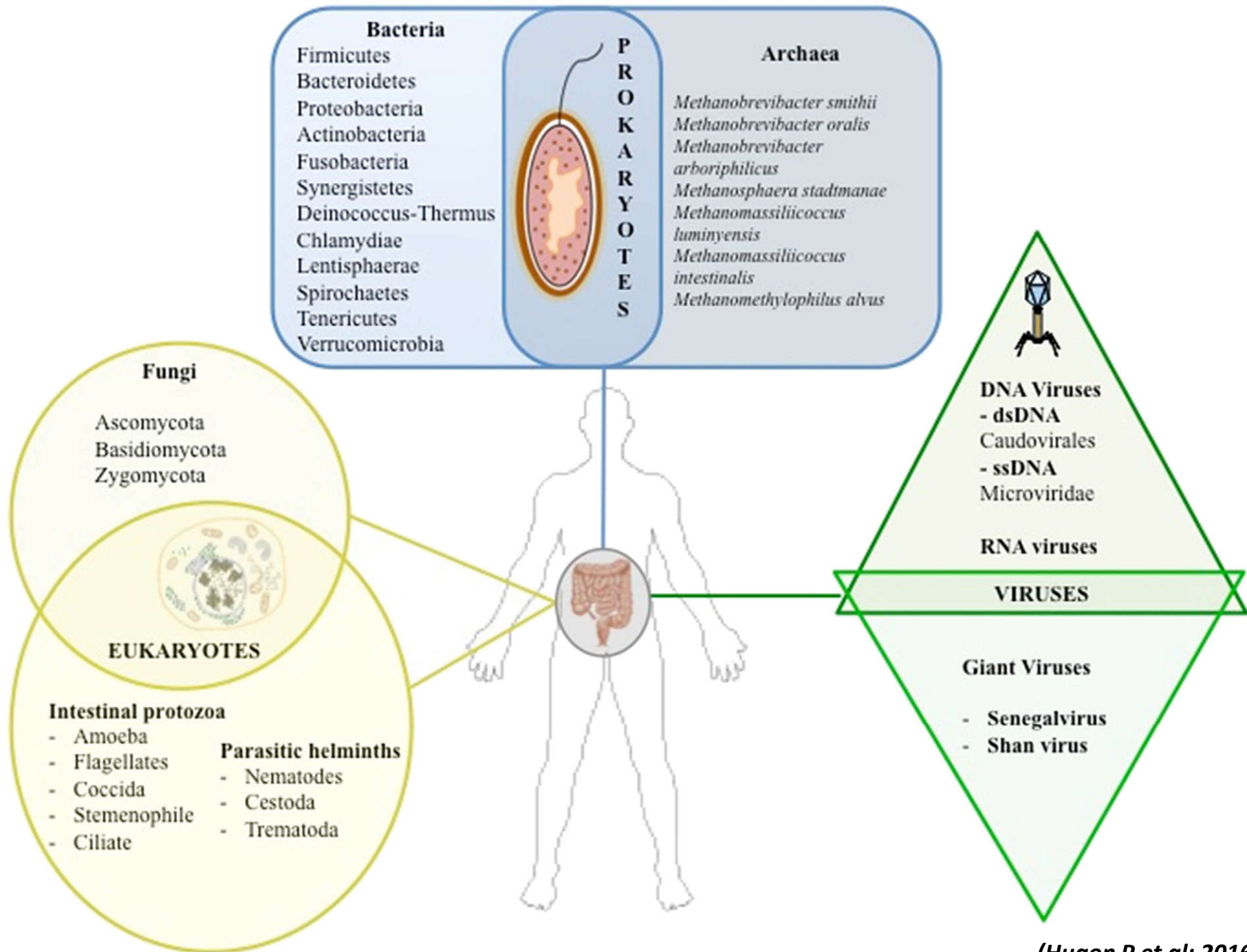
- 40 trilyon insan hücresi
- 22.000 insan geni
- 40-100 trilyon mikrop hücresi
- 9.8 milyon mikrop geni

- Evrendeki yıldızlar: $\sim 10^{21}$
- Vücudumuzdaki moleküller: $\sim 10^{27}$
- Vücudumuzdaki mikroplar: $\sim 10^{13}$
- Tüm insanlardaki toplam bakteri ağırlığı: $>3.8 \times 10^8$ Kg
- Bağırsamımızdaki bakteriyofajlar: 10^8 - 10^{10}
- Okyanuslardaki bakteriyofajlar: $\sim 10^{31}$

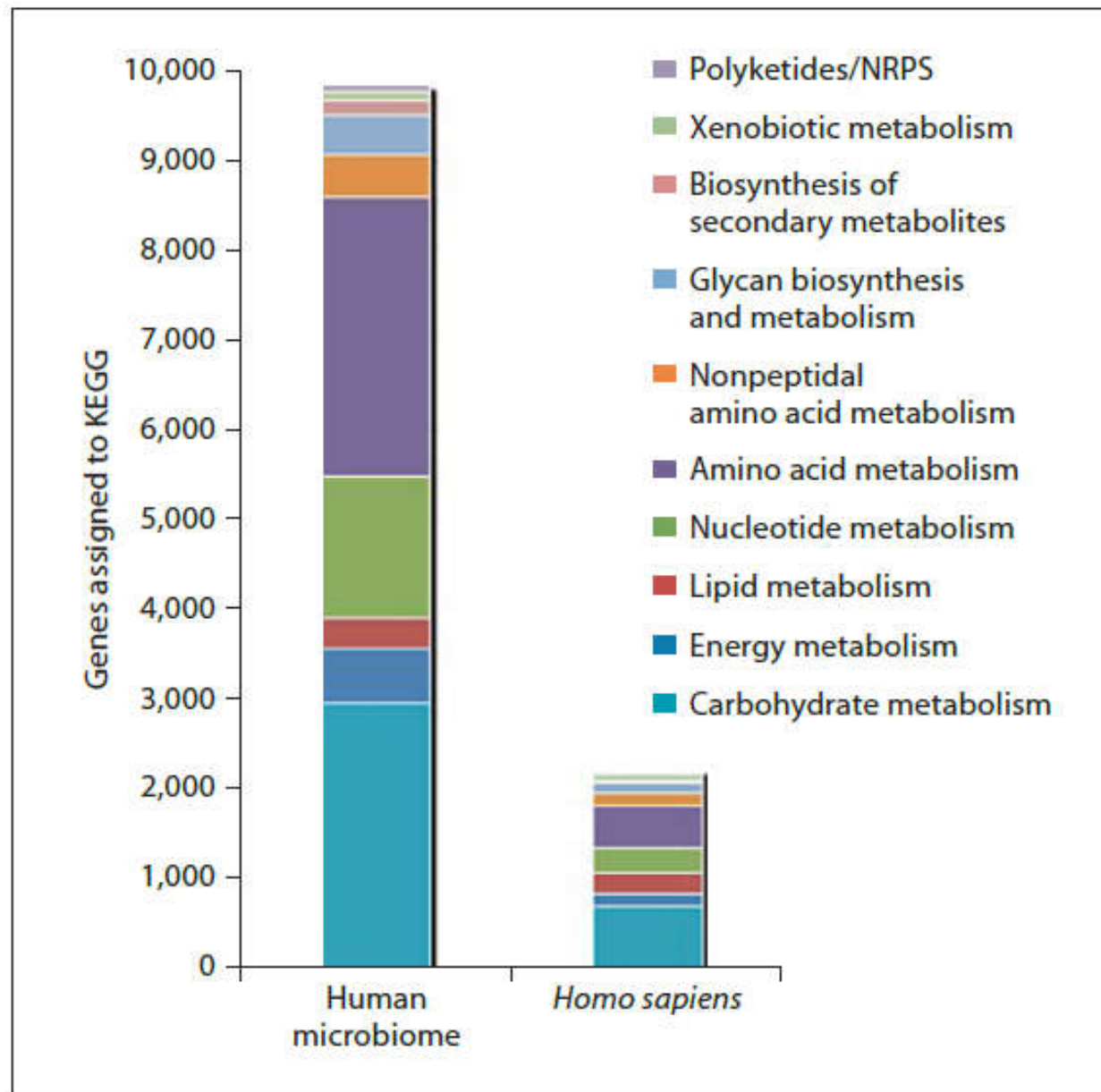


**Spatial organization of microbial communities and physiological gradients
along the mammalian gastrointestinal tract**

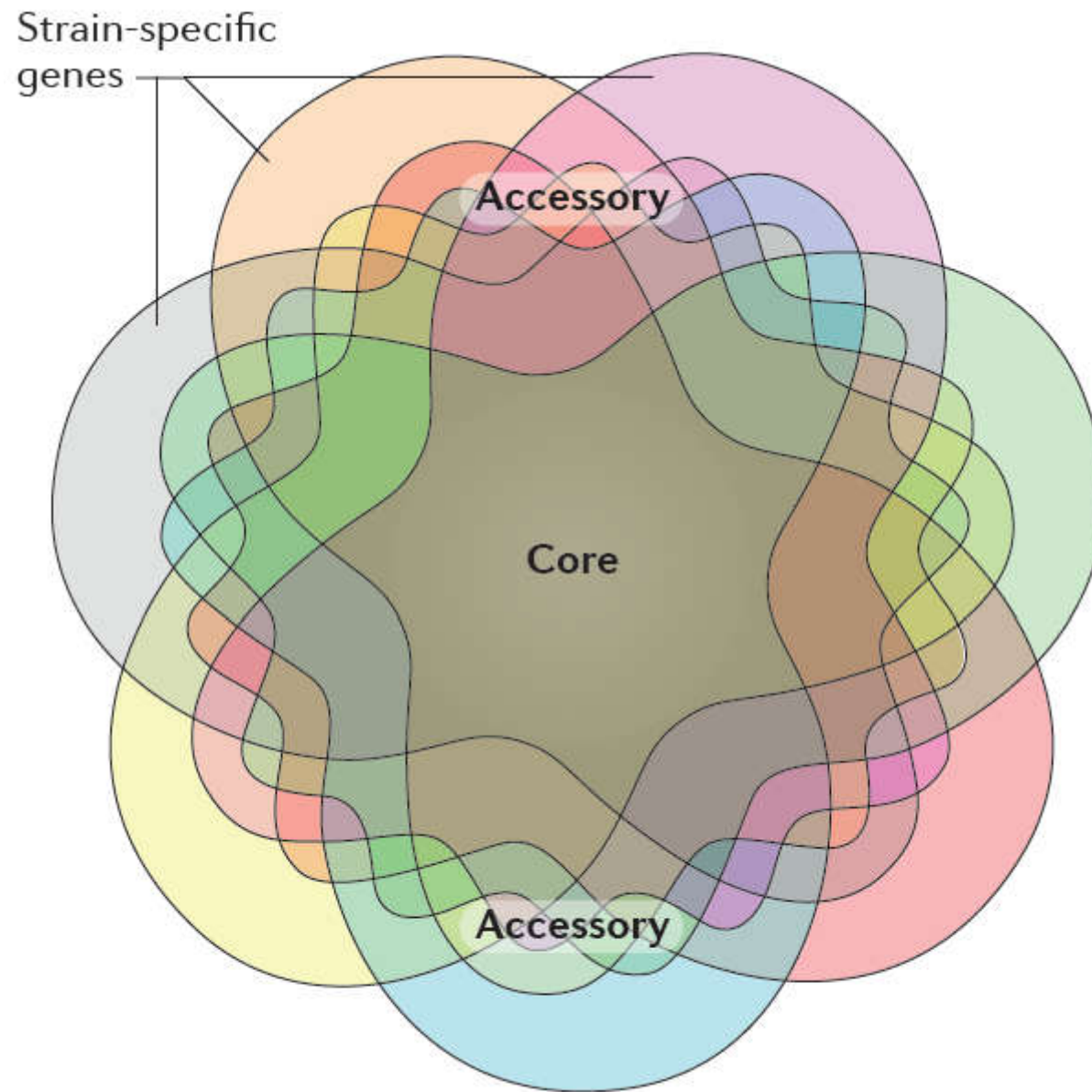
(Webb CR et al: 2016)



(Hugon P et al: 2016)



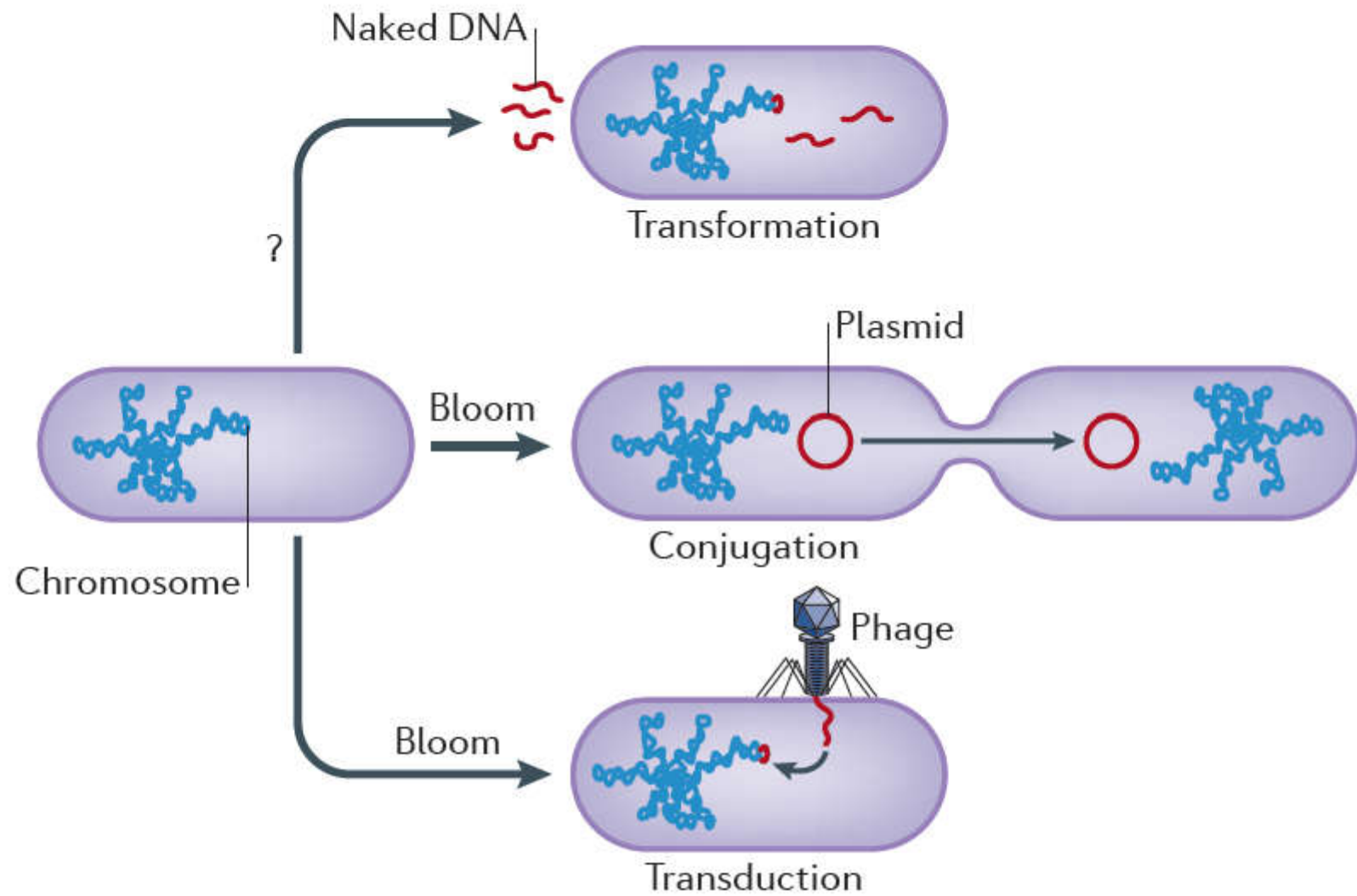
Comparison of the number of KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) genes involved in metabolic pathways within all the assembled data of the human genomes and the human intestinal metagenome. KEGG genes are organized in functional categories according to their belonging to different pathways of cellular metabolism.



Pan-genome

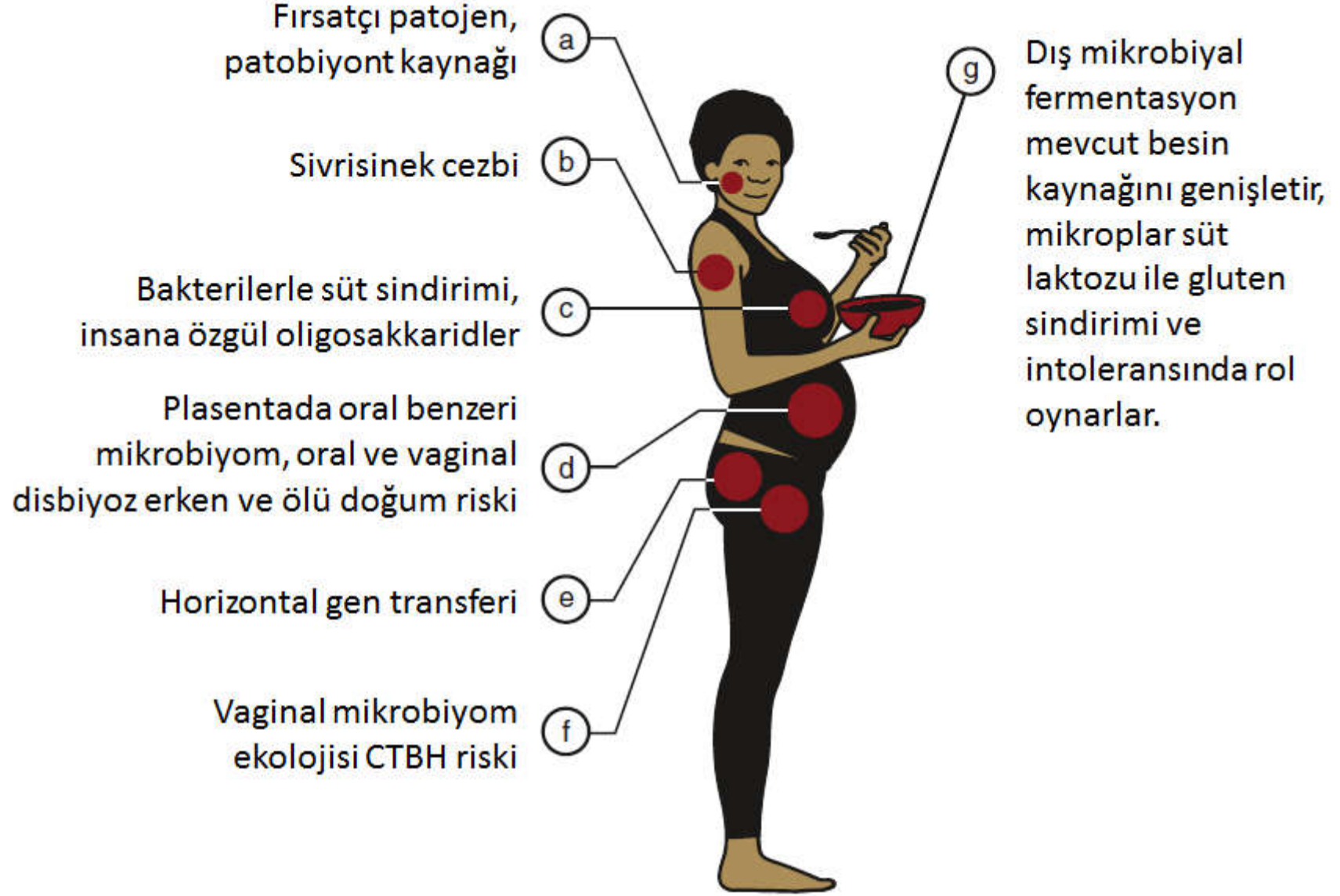
(Soucy SM et al: 2015)

Mechanisms of HGT in the gut



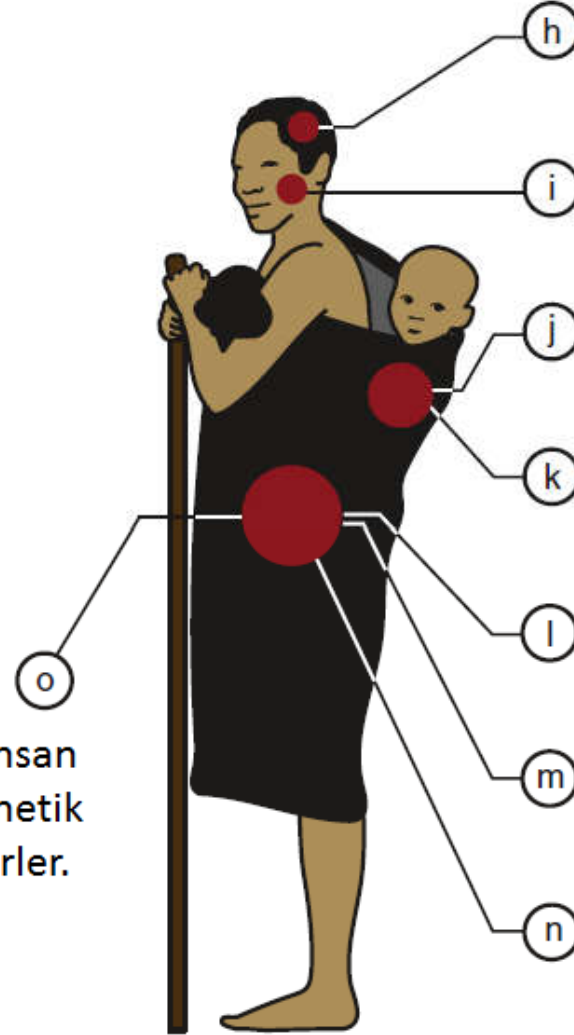
İnsan mikrobiyomu...

- İnsan mikrobiyomu küresel pangenomla (biyosferdeki tüm genlerin toplamı) çevresel temas ve lateral gen transferi (LGT) aracılığıyla etkileşir...
- Potansiyel olarak biyosferdeki herhangi bir gen lateral transferle insan mikrobiyomu içinde kendine yer bulabilir...
- Yüksek hücre yoğunluğu ve biyofilmler transferi daha da etkin kılar.
- İnsan mikrobiyotasındaki yüksek yoğunluklar ve biyofilm komüniteleri gen değişimi ve aksesuar genlerin birikimi için sıcak noktalardır.



(Schnorr SL et al: 2016)

Kimi mikrobiyal suşlar insan göç tarihini yansıtan genetik değişim kalıpları sergilerler.



h Bağırsak mikropları vagus aracılığıyla beyinle iletişime geçer, stres, anksiyete ve ruh halini etkiler.

i Biyofilm oluşumu konak-mikrop ve mikrop-mikrop birlikte evrimine kanıttır.

j Bağırsak mikropları yaşamın ilk yıllarında immün sistem gelişiminde kritiktir.

k Bebekler mikrobiyotalarını vertikal ve horizontal transferle kazanırlar ve çevresel etkiler önemlidir.

l Geleneksel ve endüstrileşmiş toplumların mikrobiyotası farklıdır.

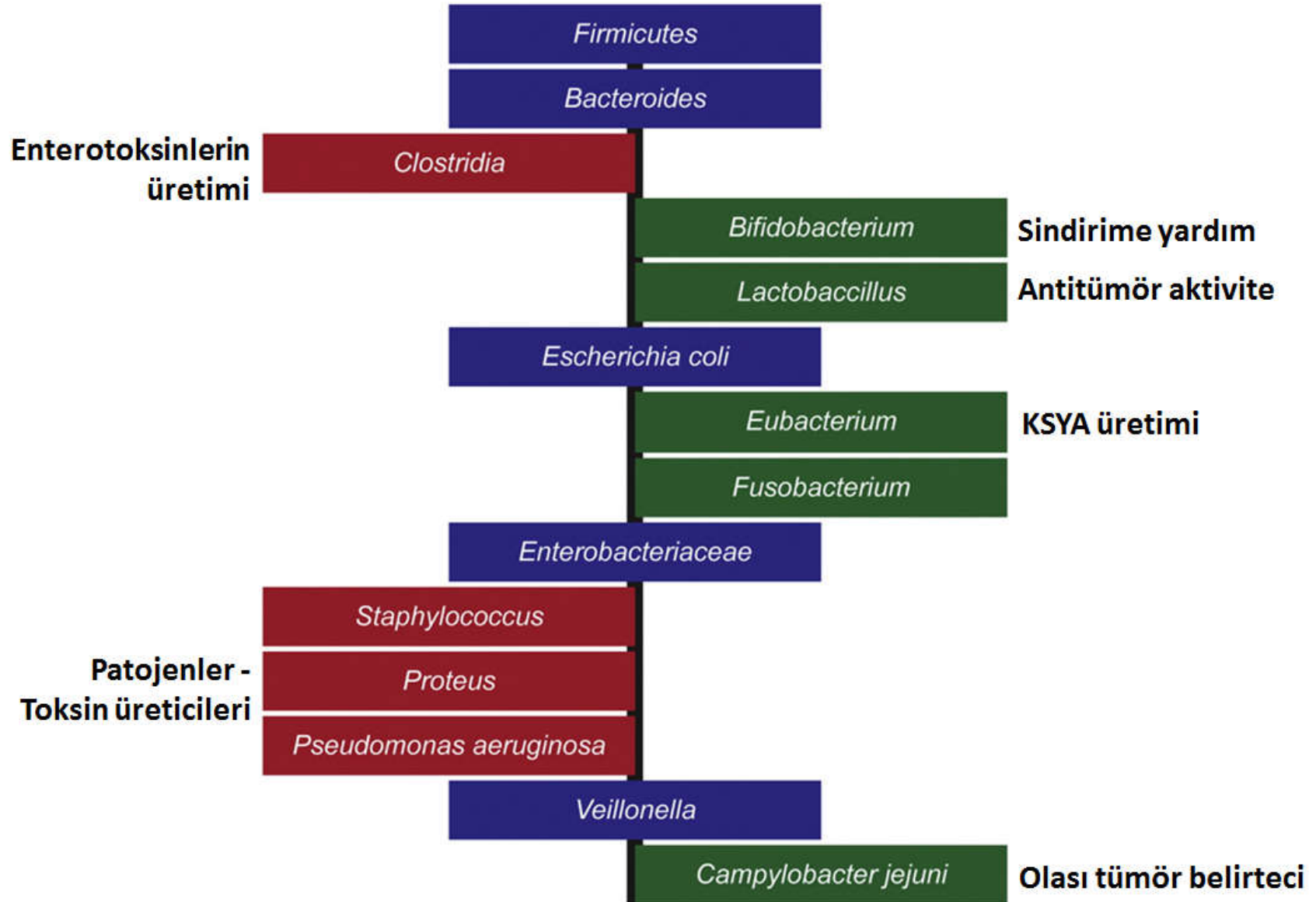
m Bağırsak mikropları lifleri kısa zincirli yağ asitlerine dönüştürürler.

n B ve K vitaminleri sentezi, ksenobiyotiklerin, ilaçların ve toksinlerin katabolizması, kolesterol ve safra asitleri metabolizması

(Schnorr SL et al: 2016)

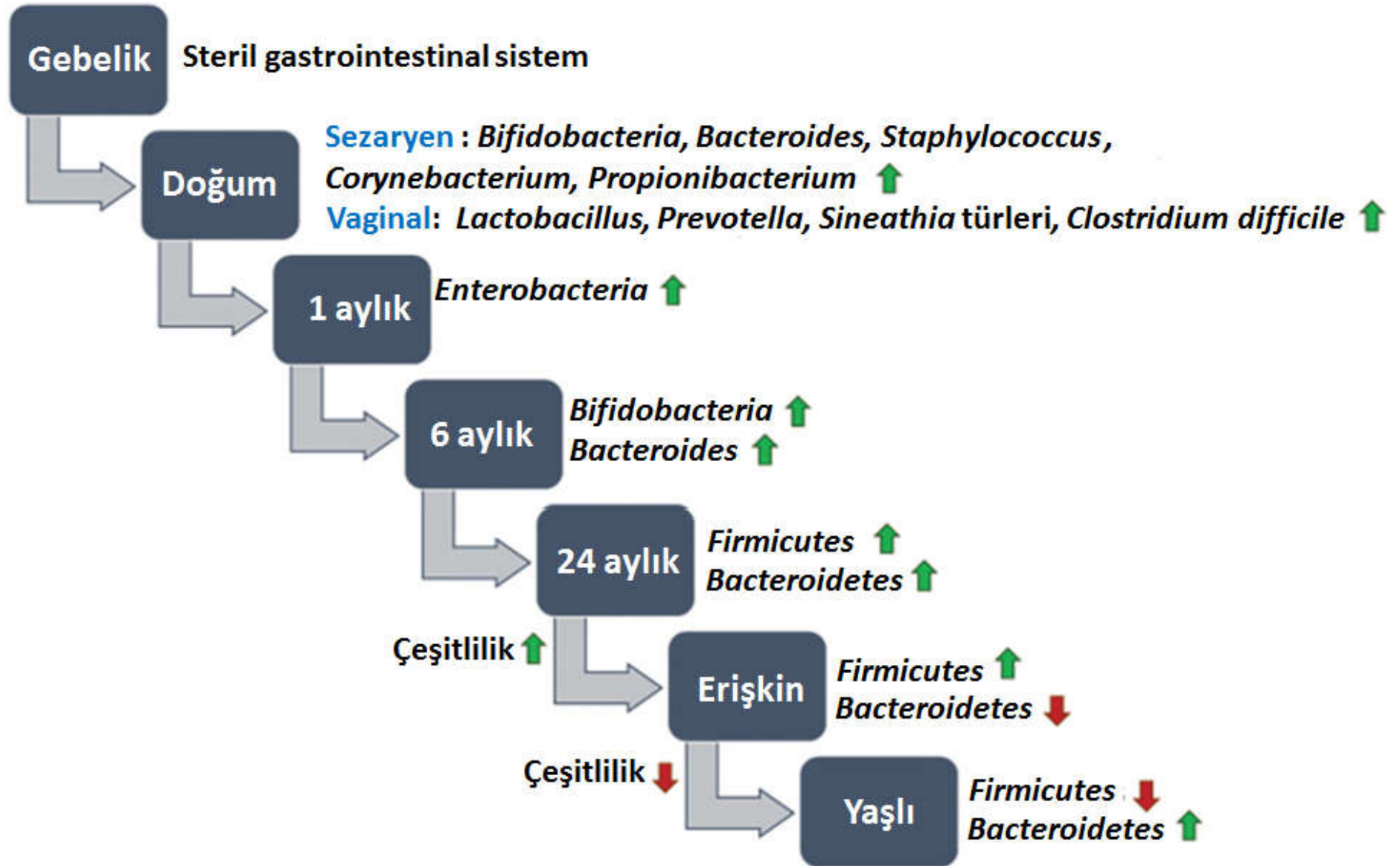
Olası zararlı bakteriler

Olası yararlı bakteriler



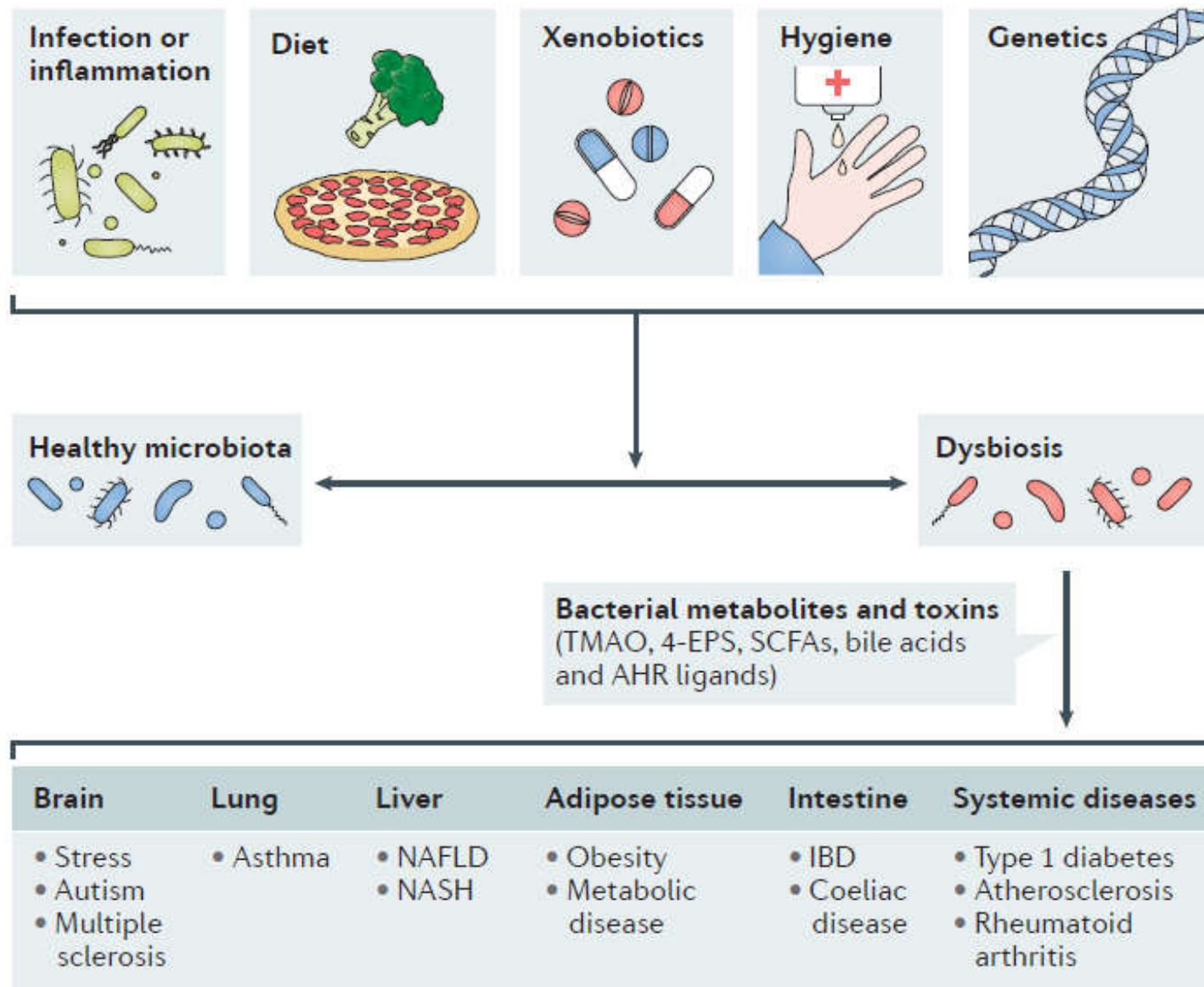
KSYA: Kısa zincirli yağ asitleri

(Ghaisas S et al: 2016)



Doğum öncesinden yaşlılığa dek insan bağırsak mikrobiyotasının gelişimi

(Kumar M et al: 2016)



The intestinal microbiota and disease development

(Levy M et al: 2017)

İnsan
mikrobiyomu ve
mikrobiyotası
üzerinde etkili
seçilim güçleri

Mikrobiyotada
türlerin ve
genlerin artışı



Seçilim

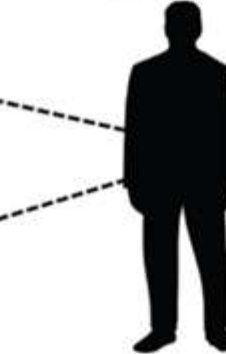
Diyet
bileşenleri



Diyet
bileşenleri

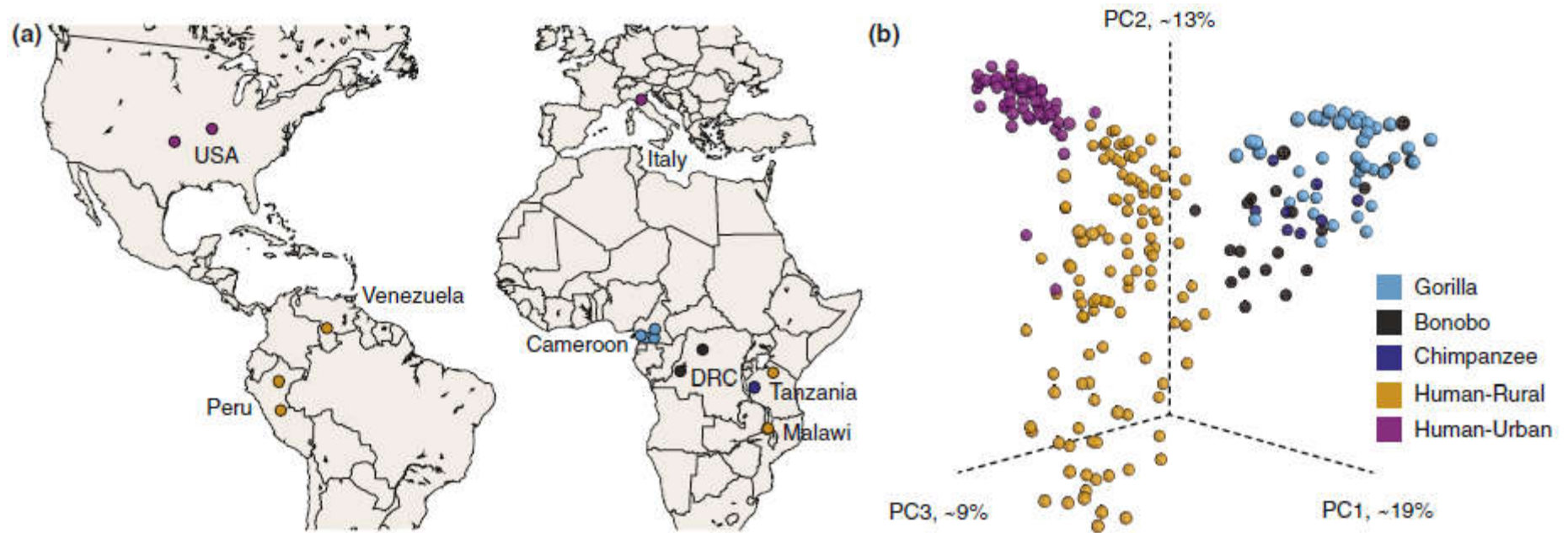


Diyet
bileşenleri
Ağır metaller
Arsenik



Diyet
bileşenleri
Ağır metaller
Dezenfektanlar
Antibiyotikler

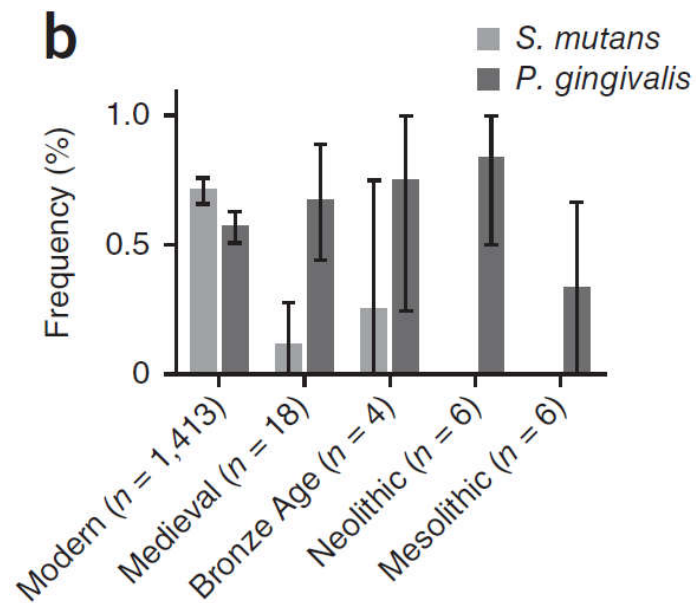
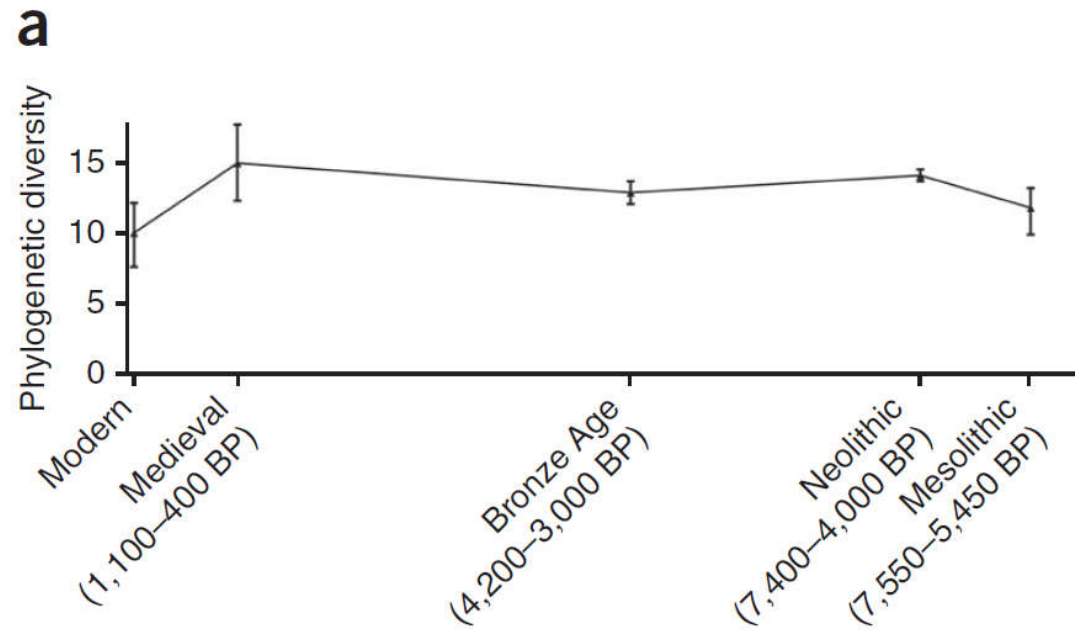
(Gillings MR et al: 2015)



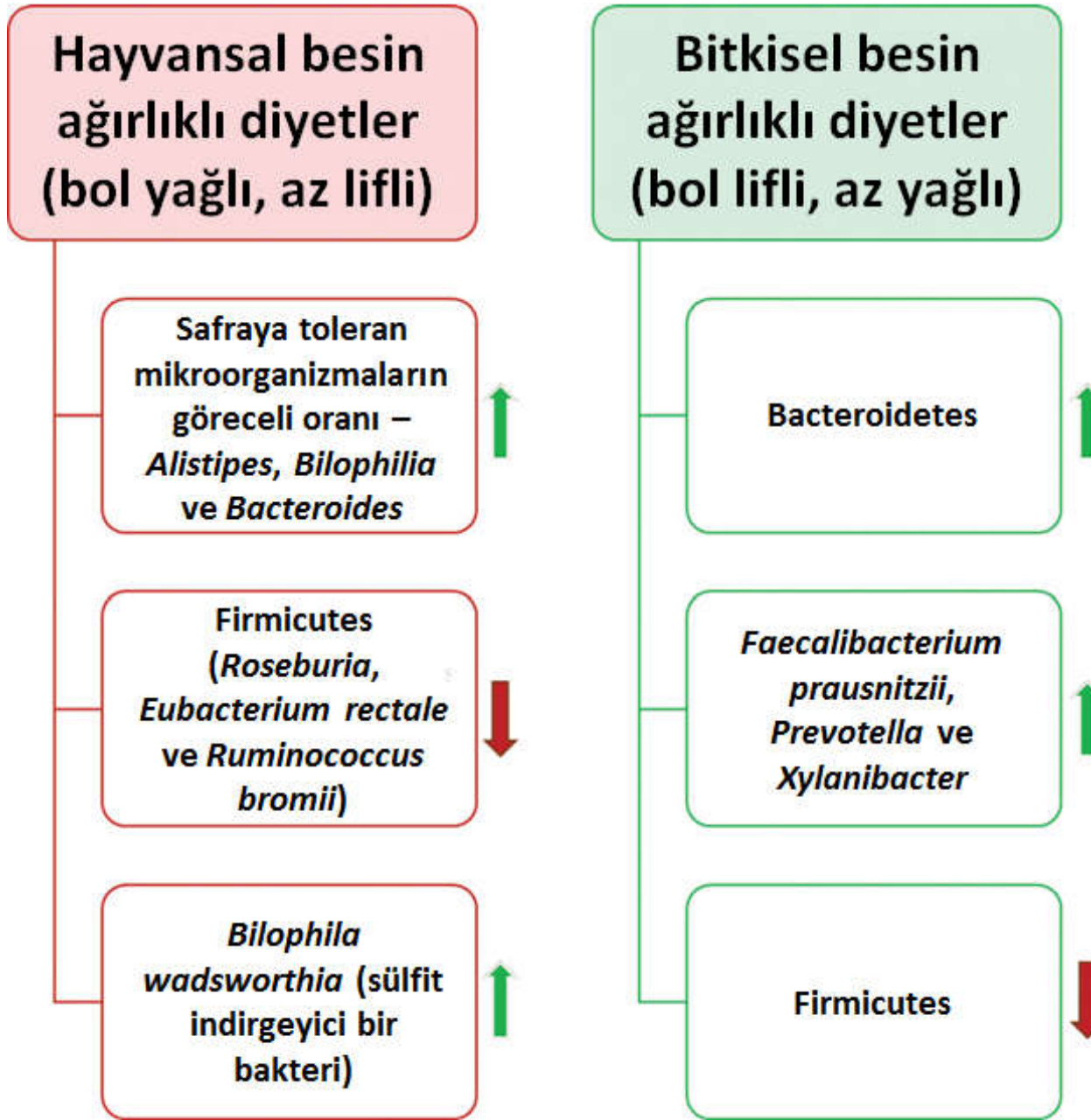
Comparison of hominid gut microbiota

(Schnorr SL et al: 2016)

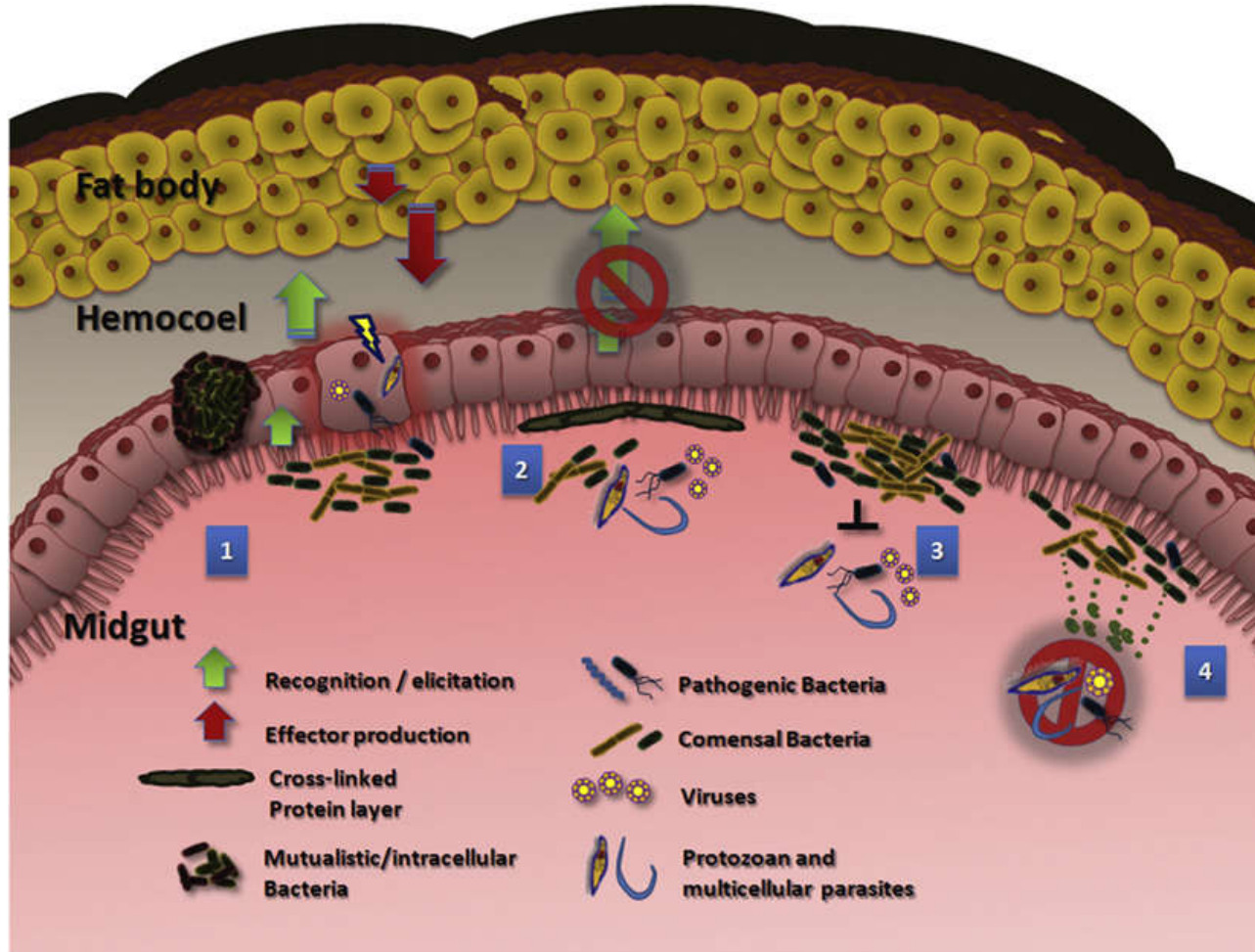
Changes in the diversity and composition of oral microbiota



(Adler CJ et al: 2013)



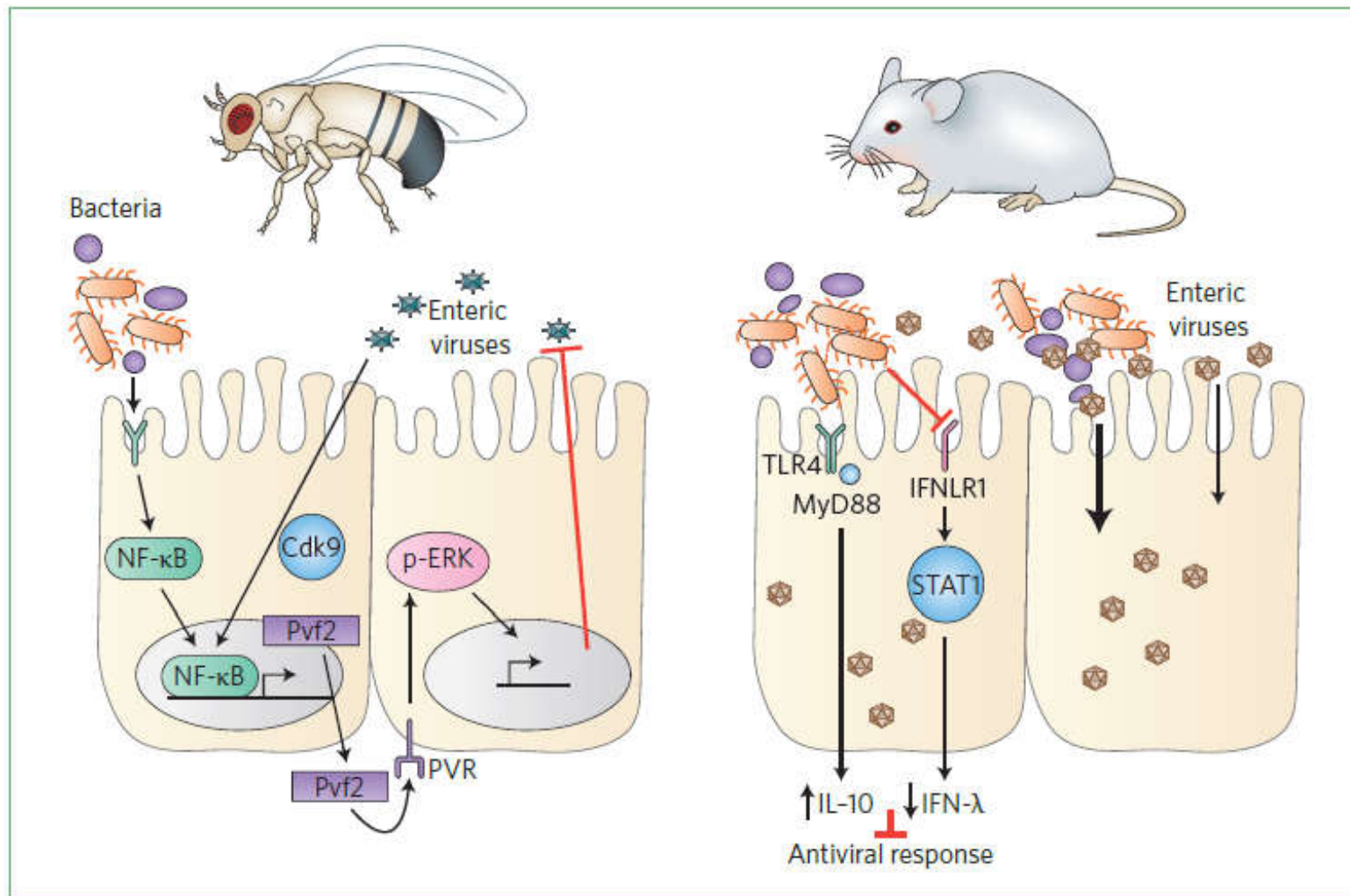
(Kumar M et al: 2016)



1. Antibakteriyel immün yanıt (patojen gelişimi üzerine olumsuz etki).
2. Çapraz bağlı proteinler immün sistemin aşırı aktivasyonunu önler, patojenleri korurlar.
3. Bakteri topluluğu hızla genişler, fiziksel engel oluşturur.
4. Bakterilerin salgıladığı moleküller (ROS v.b.) parazitleri öldürür ya da engellerler.

Artropodların sindirim sisteminde yerleşik mikrobiyota vektör kaynaklı patojenlerin vektörü enfekte etme yeteneklerini etkiler.

(Crimotich CM et al: 2011)



Gut microbiota effects on viral infection

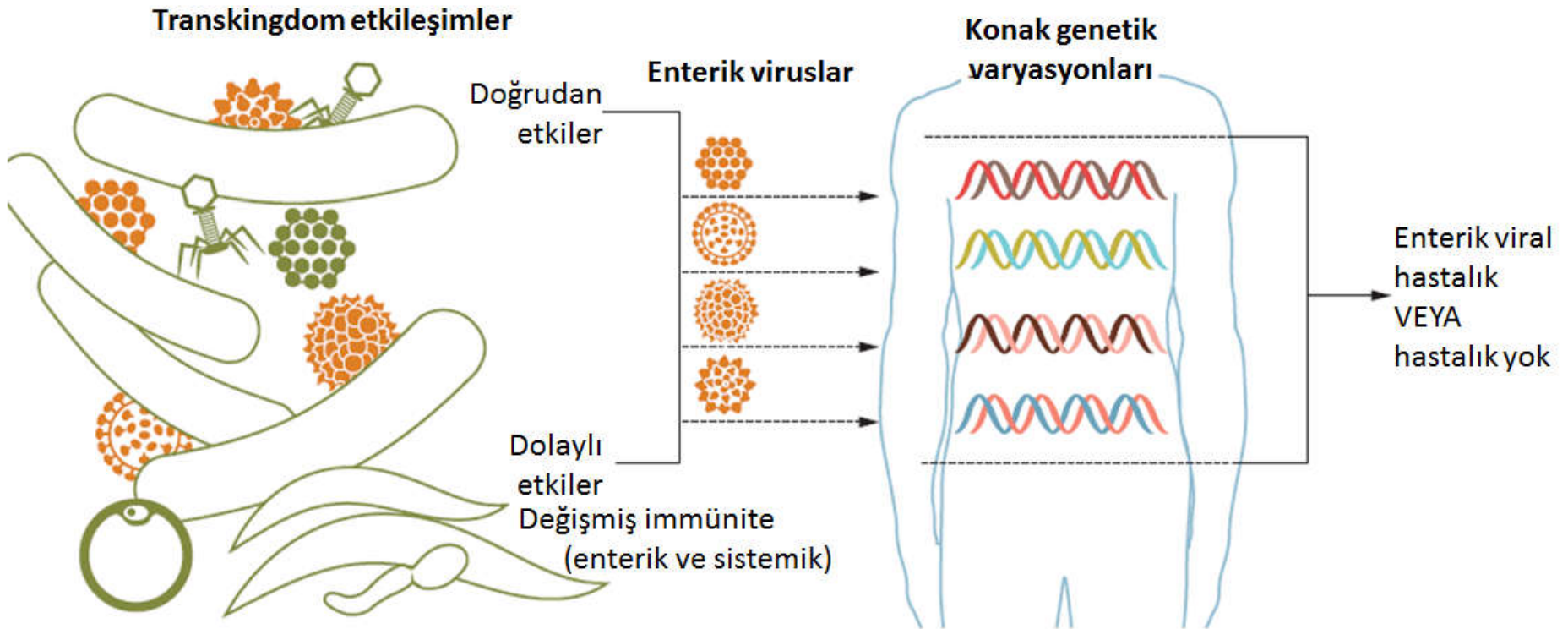
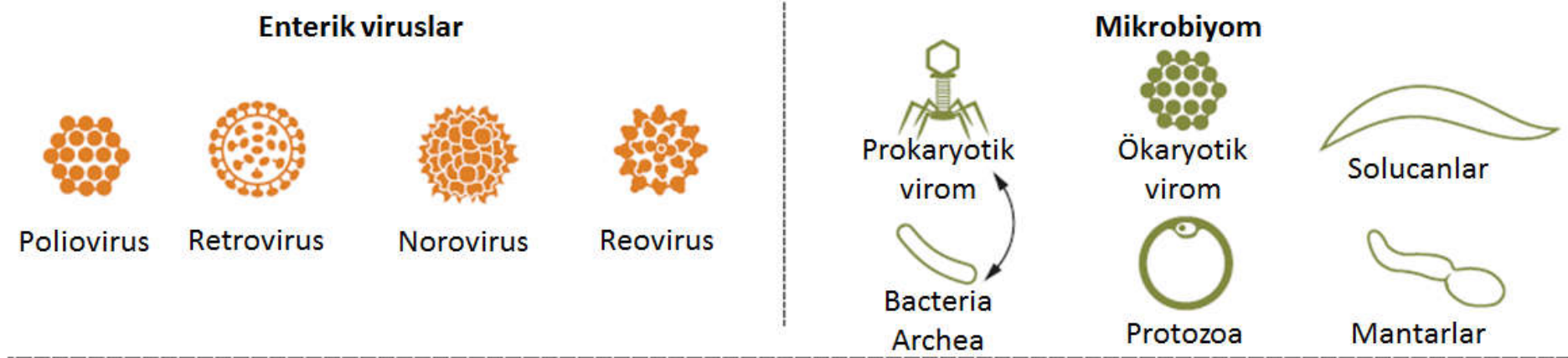
In *Drosophila*, Gram-negative bacteria induce an antiviral state.

In mice, bacteria promote enteric virus infection through multiple mechanisms.

(Pfeiffer JK: 2016)

Sorular

- Sivrisinek bağırsağındaki bakteriler dengue ve *Plasmodium* enfeksiyonlarını (dolayısıyla sivrisinek kaynaklı insan enfeksiyonlarını) sınırlamaktadırlar. Isı ve besin kaynağı gibi çevresel faktörlerle değişecek sivrisinek bağırsak mikrobiyotası bileşiminin değişimi viral enfeksiyonları nasıl etkileyecektir?
- *Drosophila*'daki antiviral etki yolları vertebralılarda da geçerli midir?

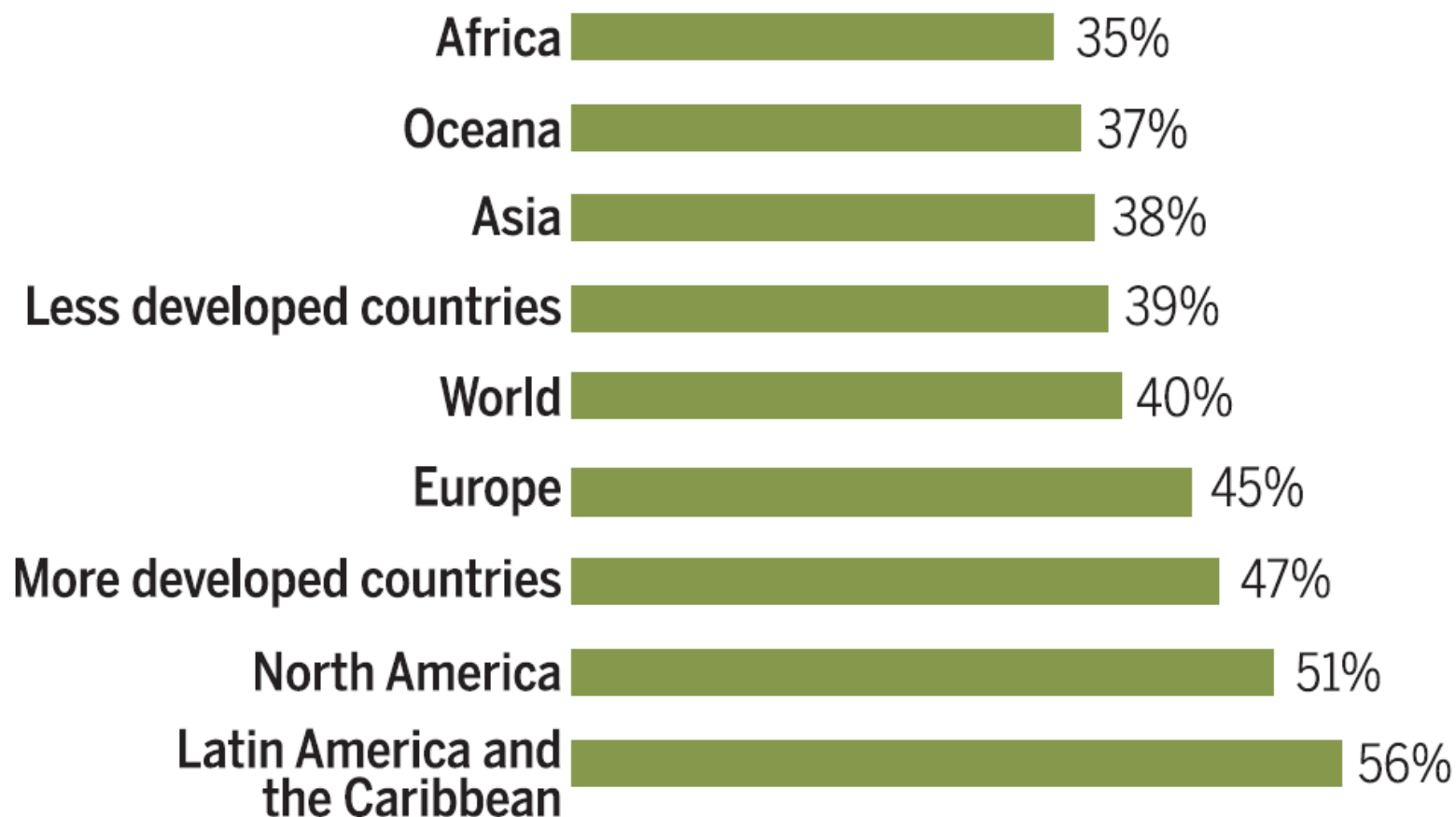


Mikrobiyom enterik virus enfeksiyonunu hem doğrudan hem de dolaylı mekanizmalarla değiştirir

(Pfeiffer JK, Virgin HW: 2016)

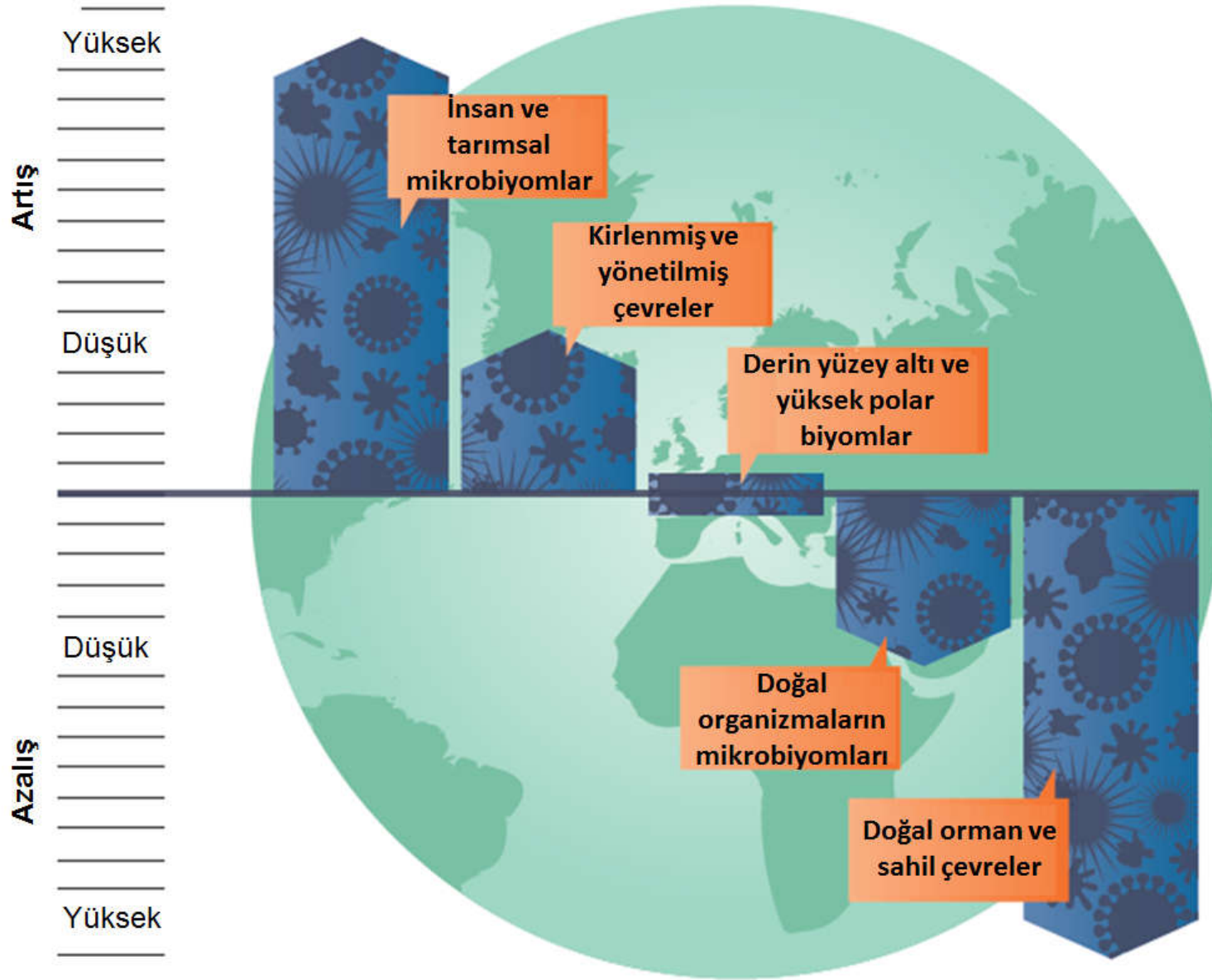


Estimated proportions of unintended pregnancy, 2012



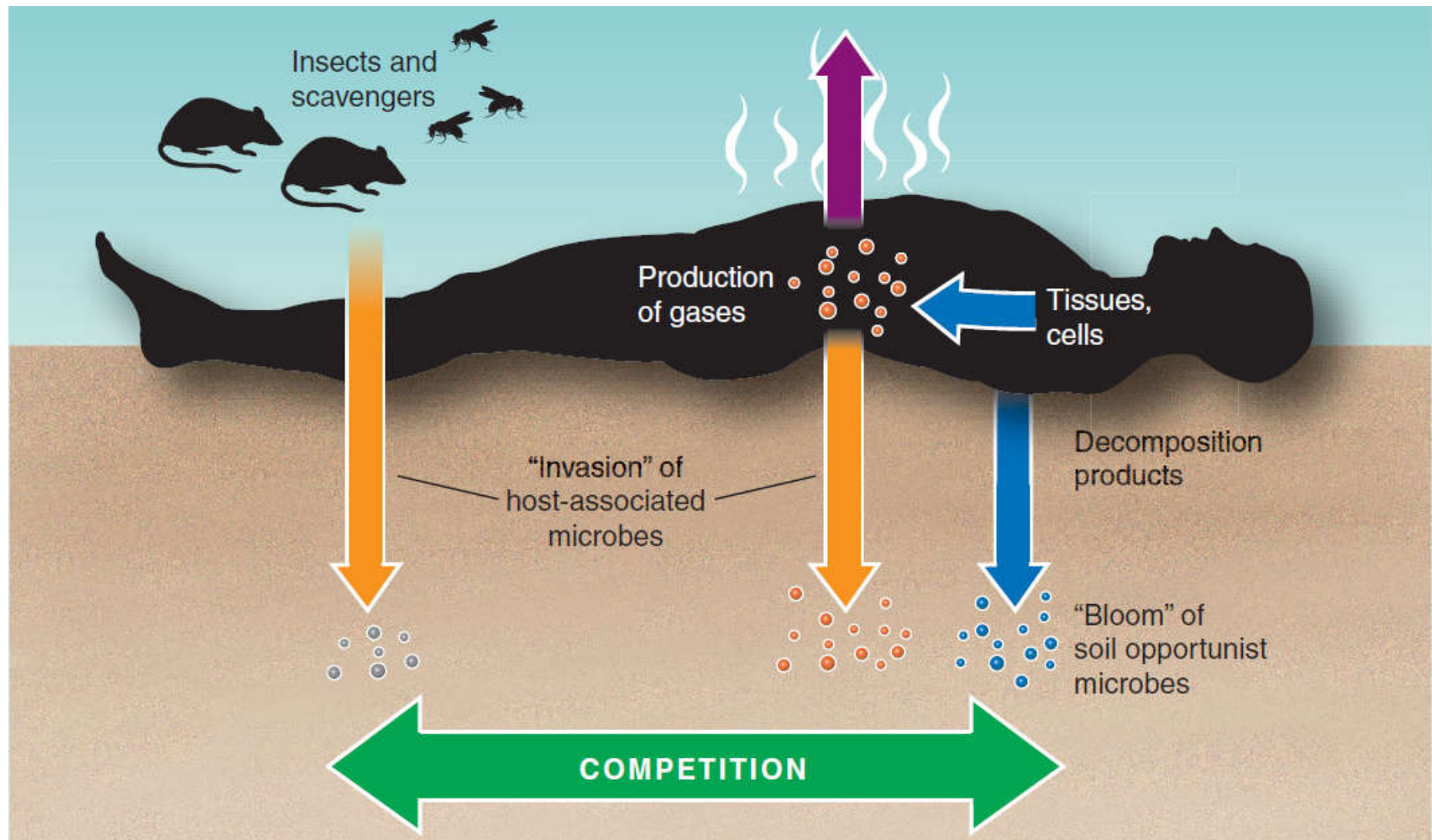
Estimated proportions of unintended pregnancies (those not planned or wanted by the pregnant women in the next 2 years or longer) vary from one-third to more than one-half worldwide.

(Crist E et al: 2017)



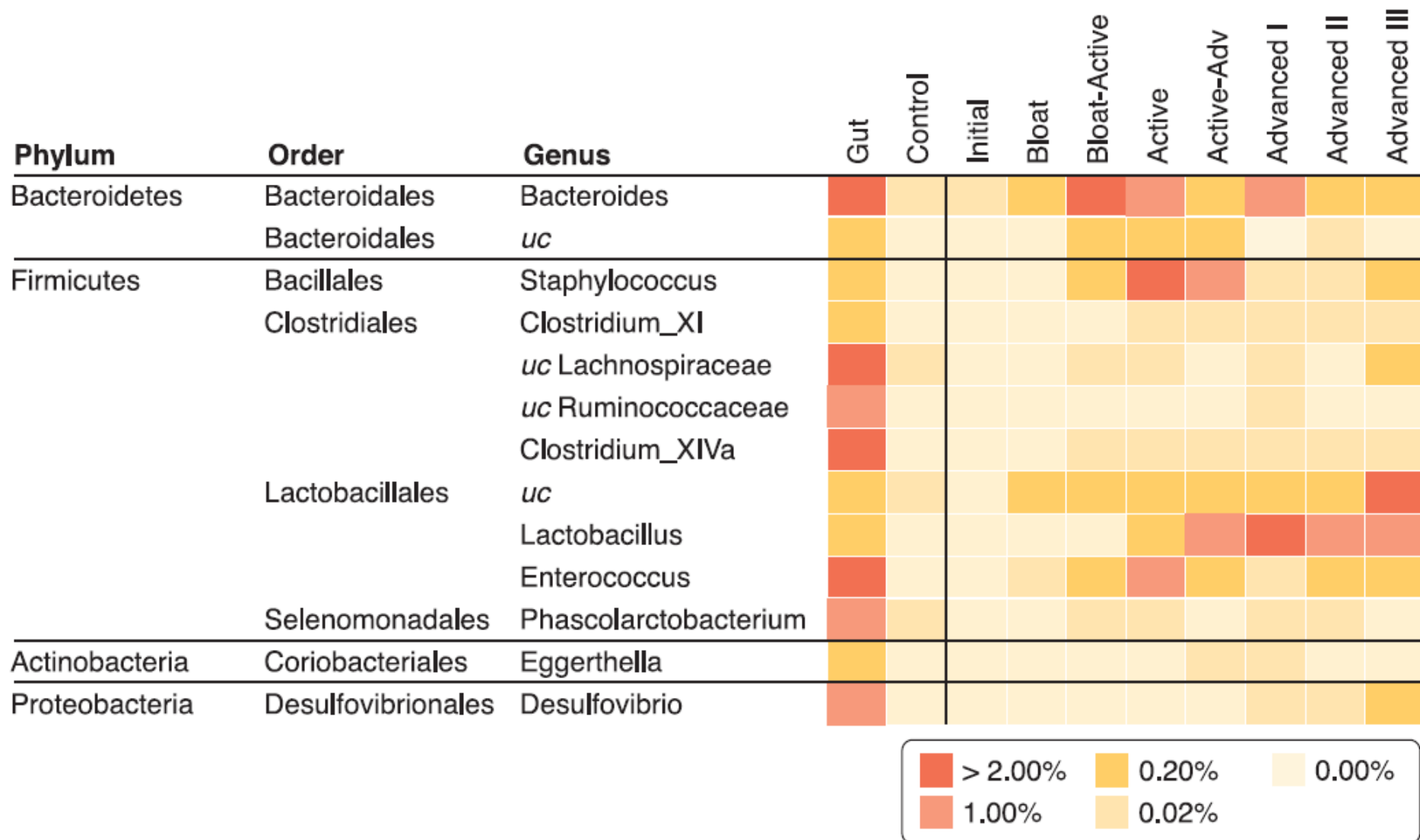
**Artan insan nüfusuna yanıtta mikrobiyal taksonların
göreceli oranlarında beklenen eğilimler.**

(Pointing SB et al: 2016)



The microbial ecosystem of a decomposing corpse

(DeBruyn J: 2016)



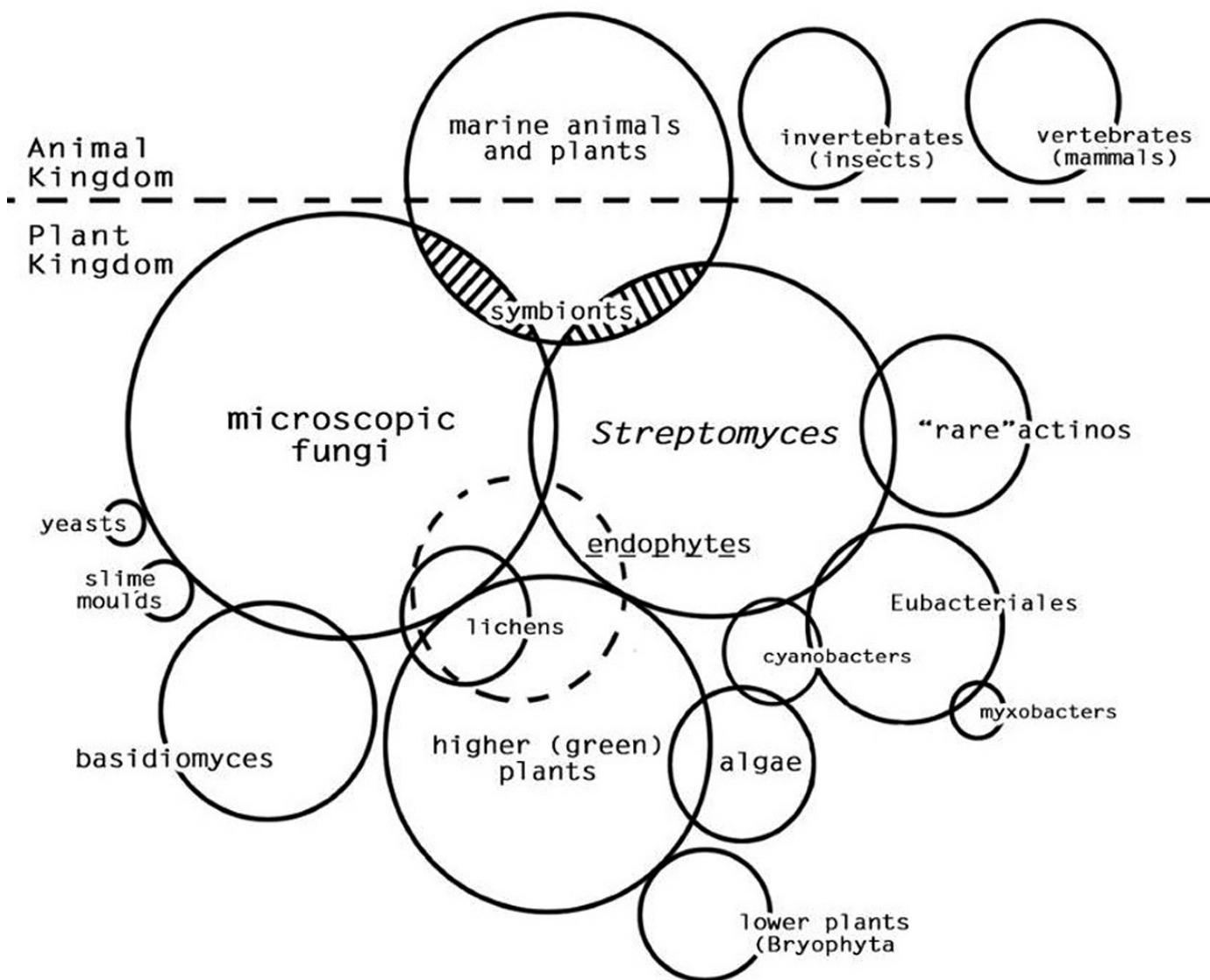
Human-associated bacteria are detected in the soils below a decomposing corpse.

(DeBruyn J: 2016)

Antibiyotik direnci

Parvom...

- Biyosfer yaşayan organizmalar tarafından üretilen olağanüstü çeşitlilikte moleküler yapı gösteren düşük moleküler ağırlıklı organik bileşiklerin dev bir kolleksiyonuna (**parvom**) sahiptir.
- Bu bileşiklerin önemli bir bölümü olağan biyodegradasyon ürünleri olsa da çoğunluğu tanımlanmış, düzenlenmiş biyosentez yollarının ürünüdür ve hücre, doku, organ ve organizmaların işlev ve etkileşimleriyle ilgilidirler.
- Biyoaktif küçük moleküllerin en iyi bilinen gruplarından biri antibiyotik aktivitesine sahip olanlardır ve başlıca bakteriler, mantarlar, bitkiler ve süngerler tarafından üretilirler.



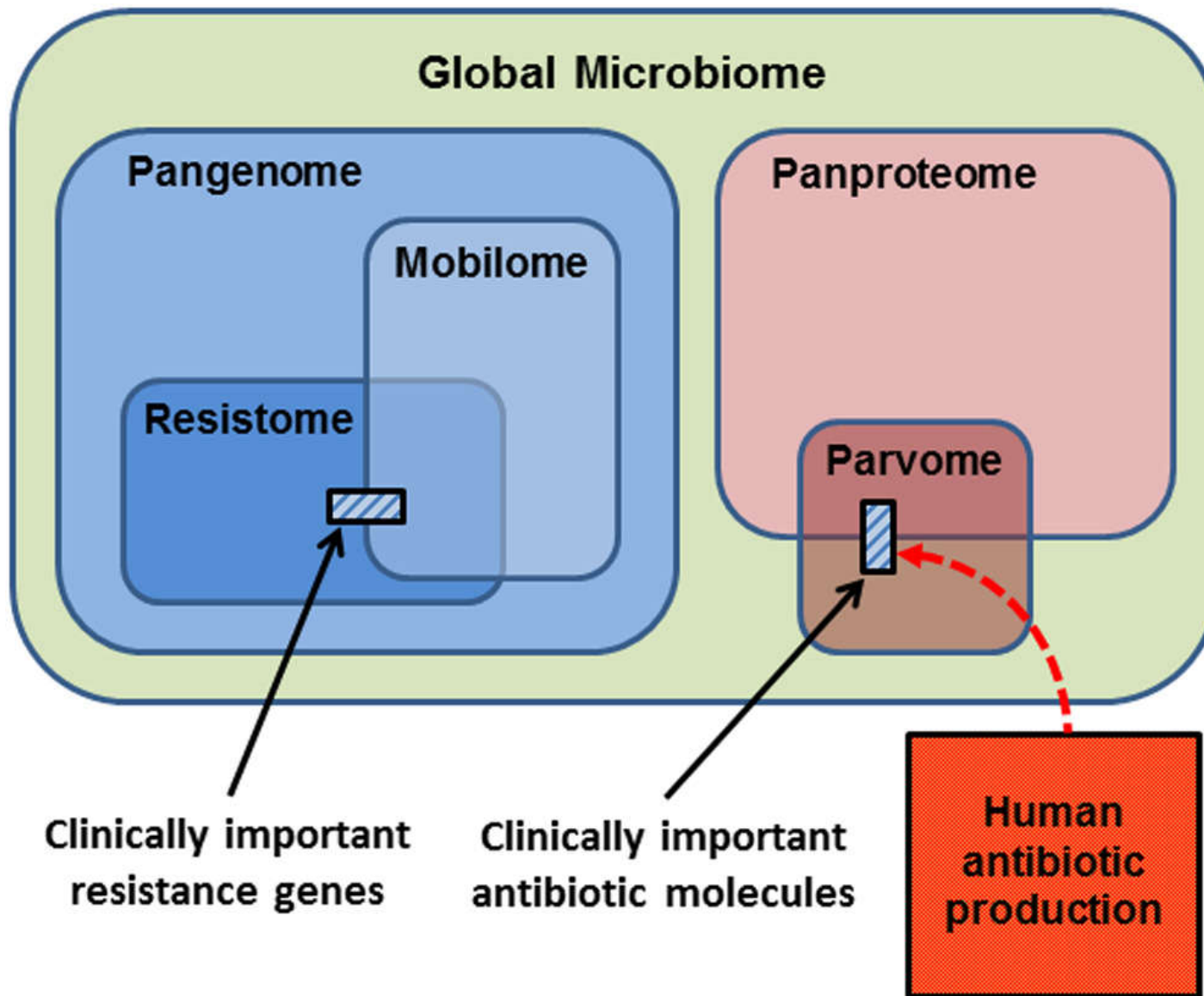
Bioactive secondary metabolites in nature

(Bérdy J: 2015)

Table 3.1 Numbers of natural products

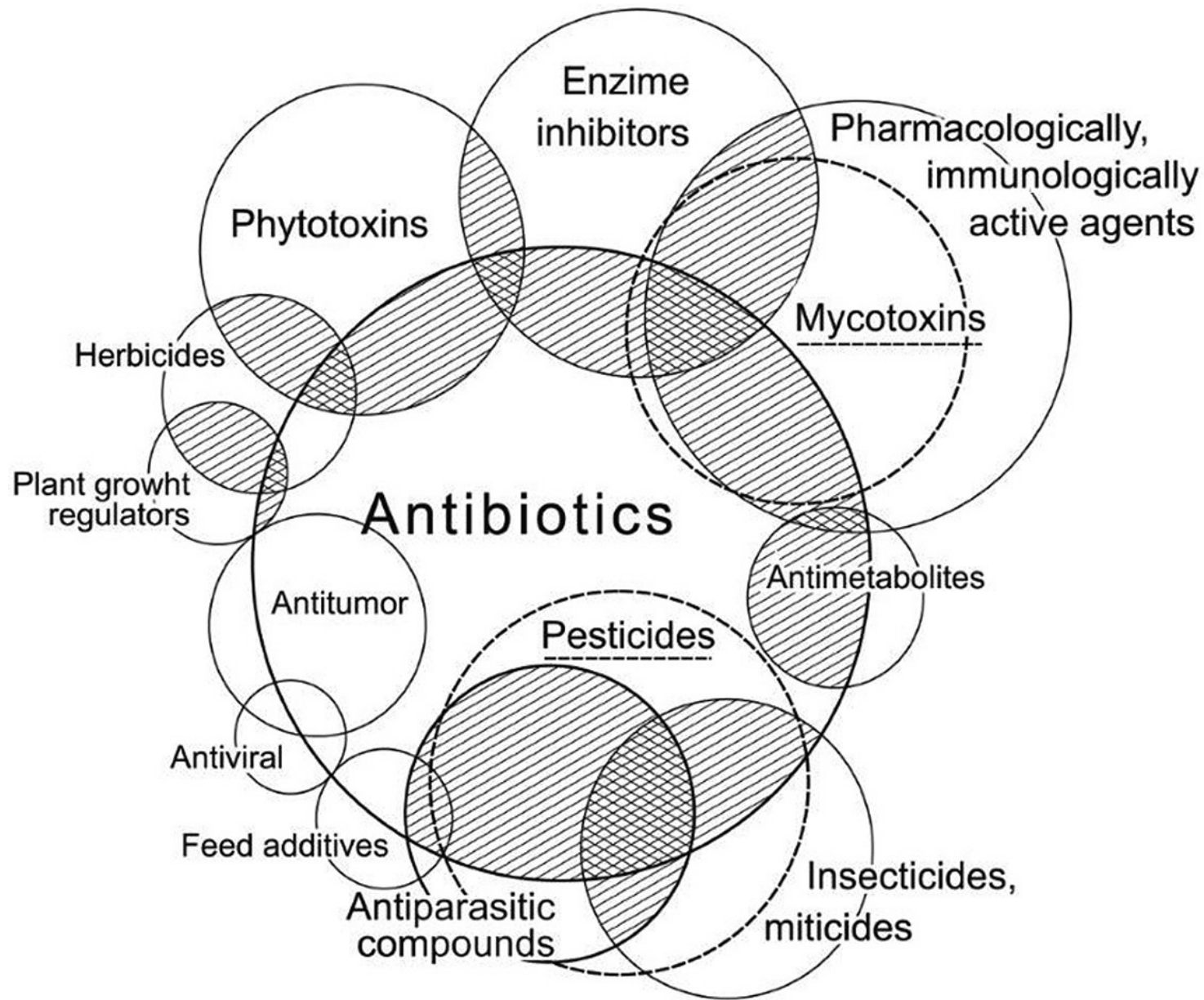
Producer organisms	Antibiotics	All bioactive	Total known
Actinobacteria	14,500	16,000	20,000–21,000
<i>Streptomyces</i> sp.	11,000	12,400	17,000
Other actinobacteria	3400	3600	4400
Eubacteriales	3500	4700	11,000–12,000
<i>Bacillus</i> sp.			1400
<i>Pseudomonas</i> sp.			950
Myxobacteriales	450	750	1200
Cyanobacteria	400	1800	4500
Other bacteria including proteobacteria, etc.	800	2000	5000
Fungi	10,500	18,000	40,000–45,000
Microscopic fungi	9000	14,000	32,000
<i>Aspergillus</i>			2200
<i>Penicillium</i>			1650
Basidiomycetes	2900	4100	9000
Other fungi including yeasts, slime moulds, etc.	110	340	3000
Total microbial	~28,500	~38,000	75,000–80,000
Higher forms of life			
Higher plant products	15,000–16,000	30,000–32,000	Over 500,000
Lower plants including macroalgae, lichens	1500–2000	10,000–15,000	60,000–70,000
Terrestrial animal products	1000–1500	2500–3000	?
Marine products (plants and animals)	6000–8000	20,000–25,000	?

(Bérdy J: 2015)



Conceptual representation of the biological molecules of relevance to antibiotic resistance.

(Gillings MR: 2013)



Bioactive microbial metabolites

(Bérdy J: 2015)

Table 1.2 Selected published definitions of antibiotics

An antibiotic or antibiotic substance is a substance produced by microorganisms, which has the capacity of inhibiting the growth and even of destroying other microorganisms (Waksman, 1949)

Substances with diverse chemical structures and biological activities. They range in their action from those which inhibit the growth of certain strains of bacteria in a highly selective manner to those which are relatively toxic to all living cells (Abraham, 1949)

A bacteriocidal or bacteriostatic substance produced by certain microorganisms (King, 1968)

Substances produced by some microorganisms that destroy or arrest the growth of others (Medawar and Medawar, 1983)

A natural substance of relatively low molecular weight, produced by a microorganisms, which in dilute solutions inhibits growth or destroys other organisms. Toxicity is generally selective. Most natural antibiotics, whose structures vary widely, are derived from the *Streptomyces*, an exception being penicillin (Combs, 1992)

Substances isolated from microorganisms, especially moulds, that destroy or inhibit the growth of other microorganisms, particularly disease-producing bacteria and fungi (Daintith, 1996)

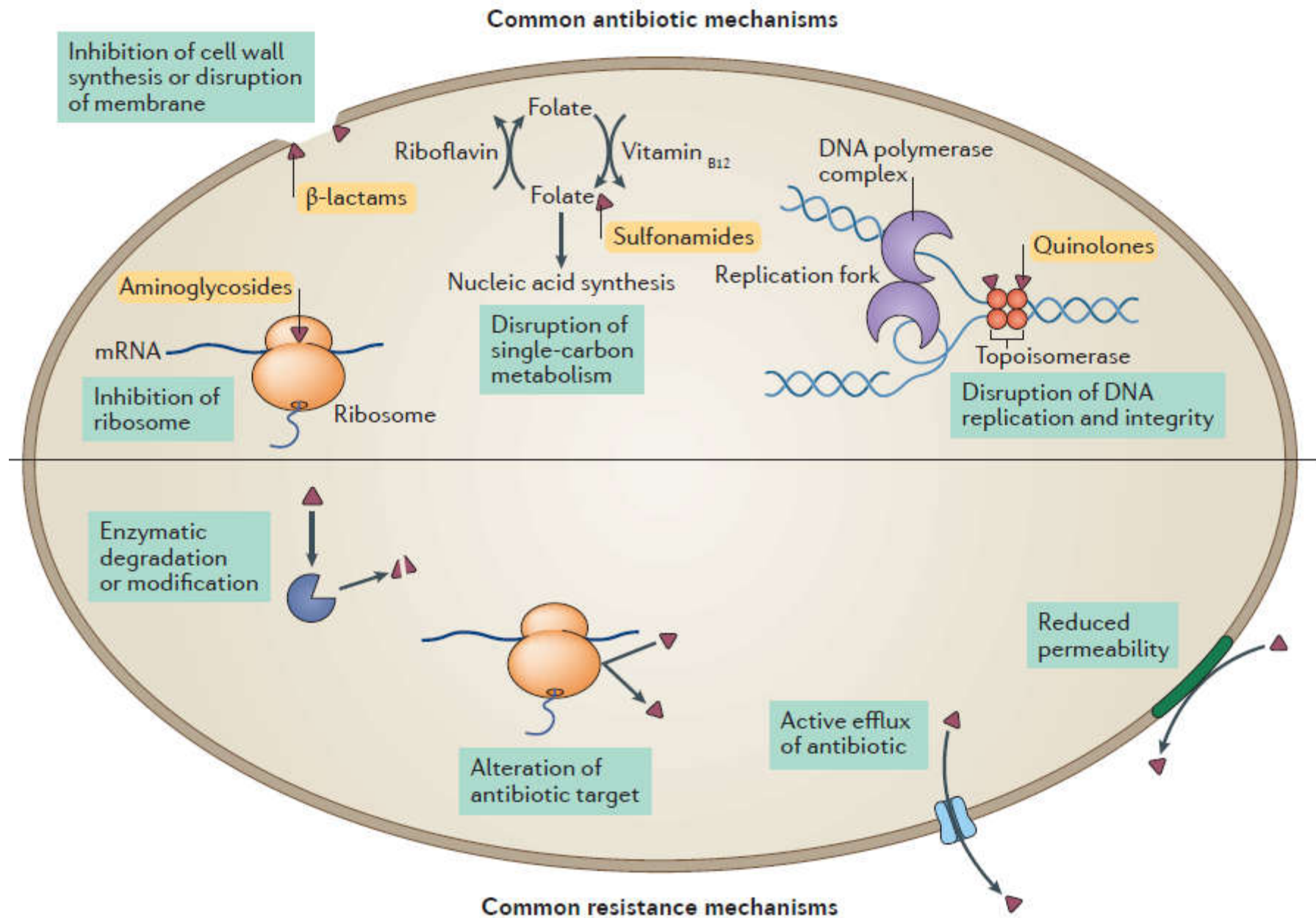
Antibiotics are a collection of natural products and synthetic compounds that kill bacteria (Creighton *et al.*, 1999)

Any of numerous substances of relatively low M_r produced by living microorganisms (and also certain plants) that are able selectively and at low concentrations to destroy or inhibit the growth of other organisms, especially microorganisms. Also included are the many semi- or wholly synthetic organic compounds with similar antimicrobial properties. Many are useful chemotherapeutic agents (Smith *et al.*, 2000)

Antibiotics are drugs of natural or synthetic origin that have the capacity to kill or to inhibit the growth of microorganisms (FAO, 2005)

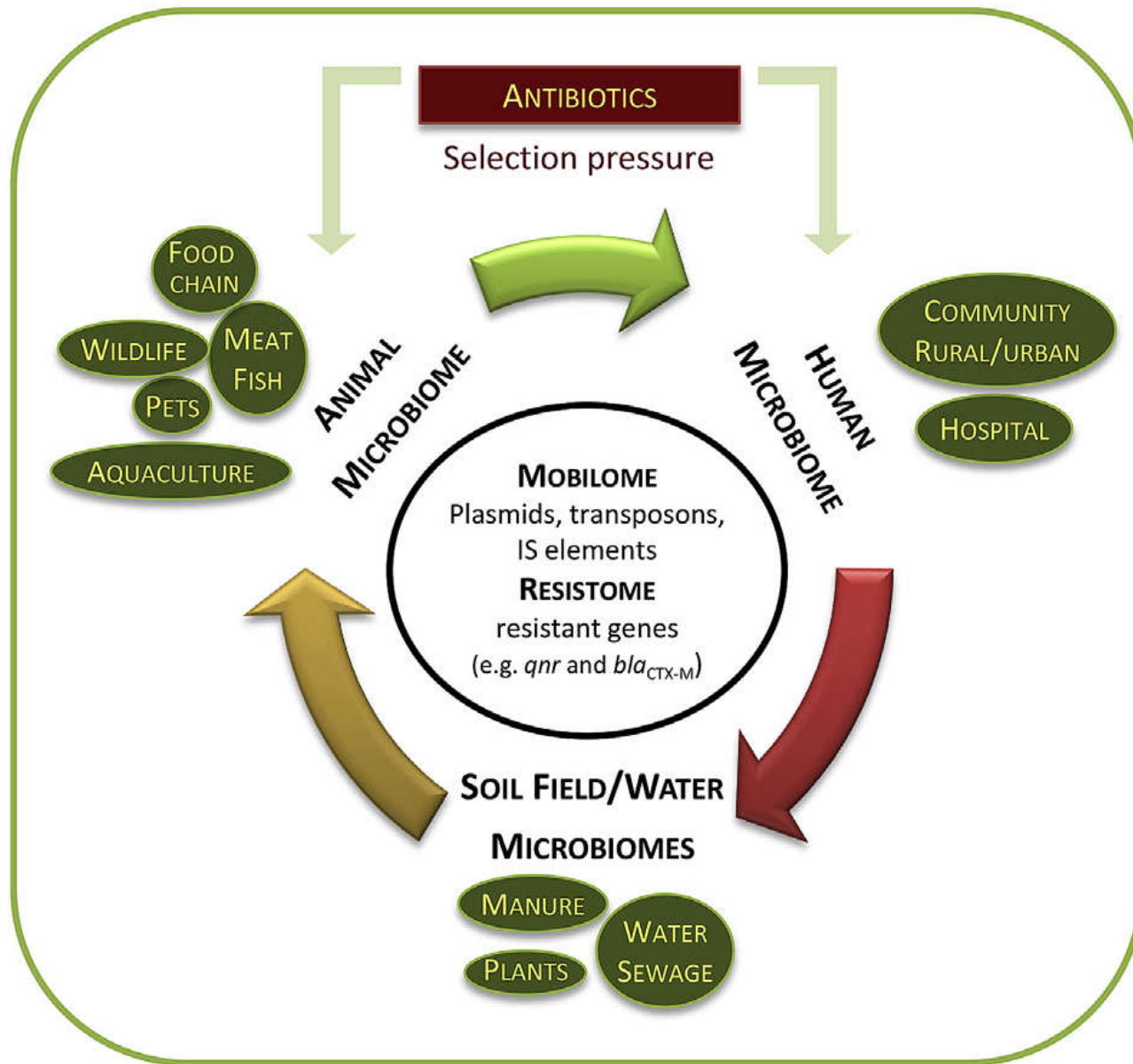
A drug that is used to kill harmful bacteria and to cure infections' and 'a substance produced by or a semisynthetic substance derived from a microorganism and able in dilute solution to inhibit or kill another microorganism. <http://www.merriam-webster.com/dictionary/antibiotic> (accessed 2 February 2014)

A substance, such as penicillin or streptomycin, produced by or derived from certain fungi, bacteria, and other organisms, that can destroy or inhibit the growth of other microorganisms. Antibiotics are widely used in the prevention and treatment of infectious diseases. <http://www.thefreedictionary.com/antibiotic> (accessed 2 February 2014)



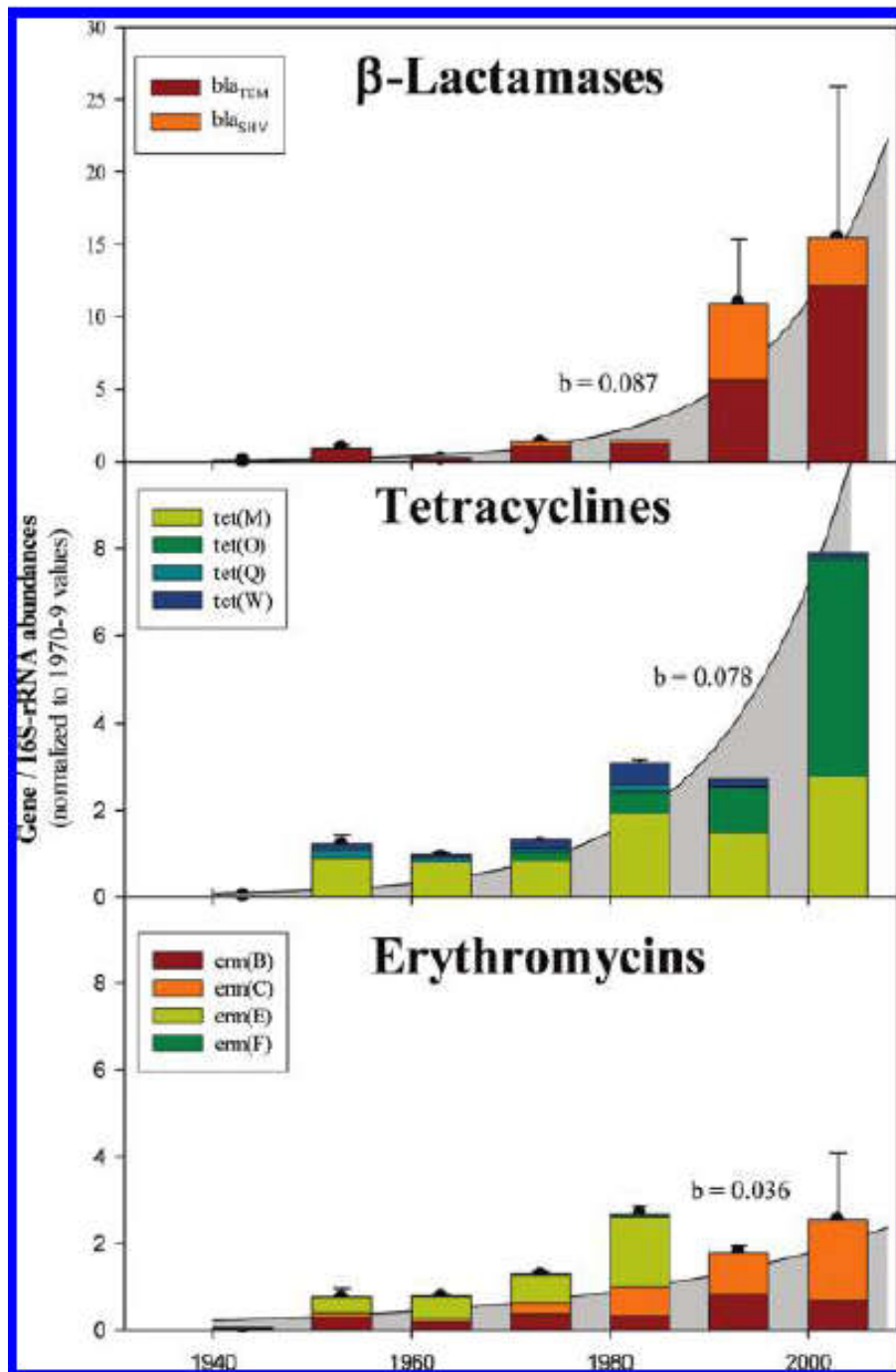
Common mechanisms of antibiotic action and antibiotic resistance

(Crofts TS et al: 2017)



Crosswalk between resistome and mobilome in different environments

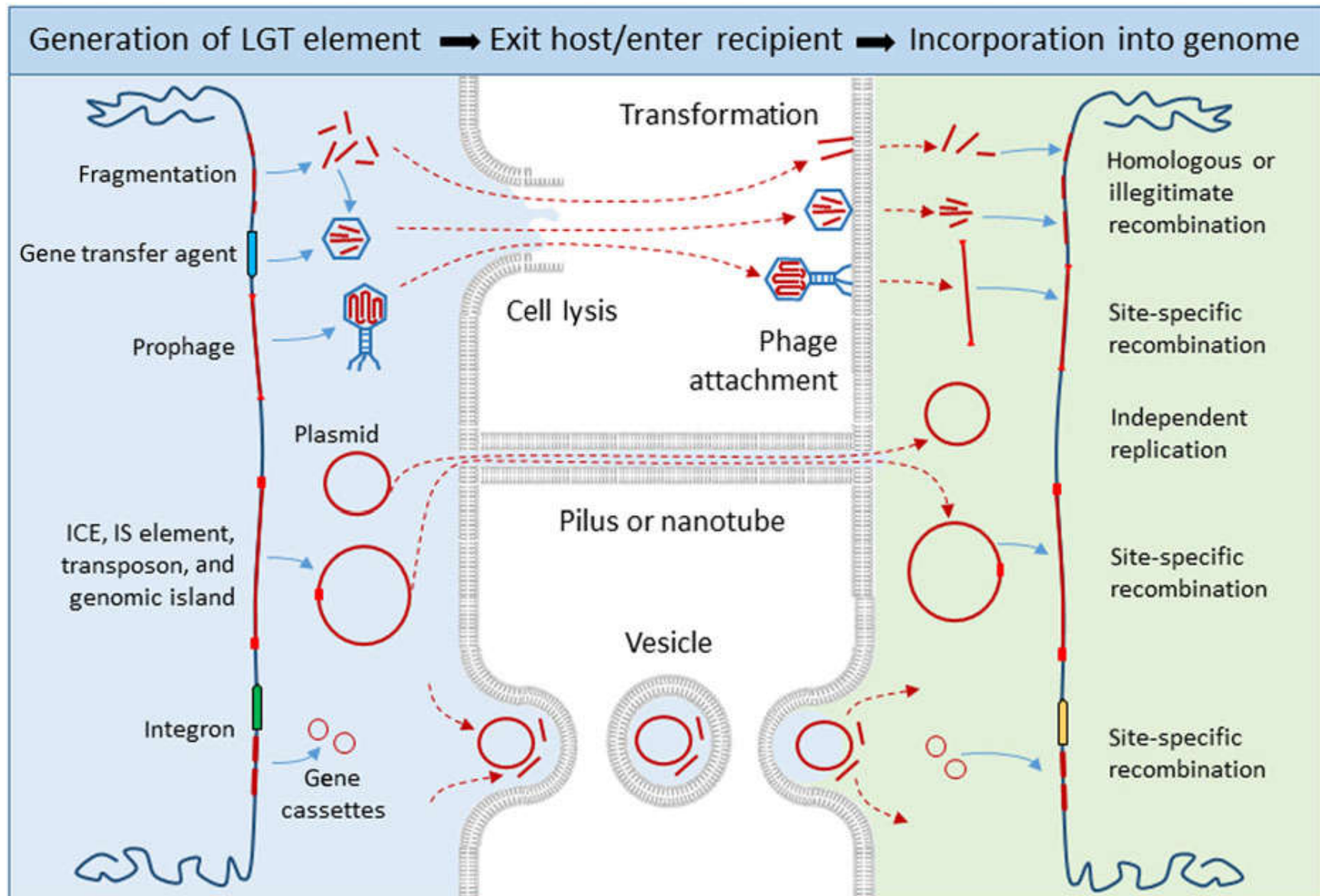
(Caniça M et al:
2015)



Evidence of Increasing Antibiotic Resistance Gene Abundances in Archived Soils since 1940

CHARLES W. KNAPP,^{†,§} JAN DOLFING,[†]
 PHILLIP A. I. EHLERT,[‡] AND
 DAVID W. GRAHAM^{*,†}

Environ. Sci. Technol. **2010**, 44, 580–587



A generalized summary of the mechanisms of lateral gene transfer

ICE: integrative and conjugative element

(Gillings MR: 2017)

Selective Agent

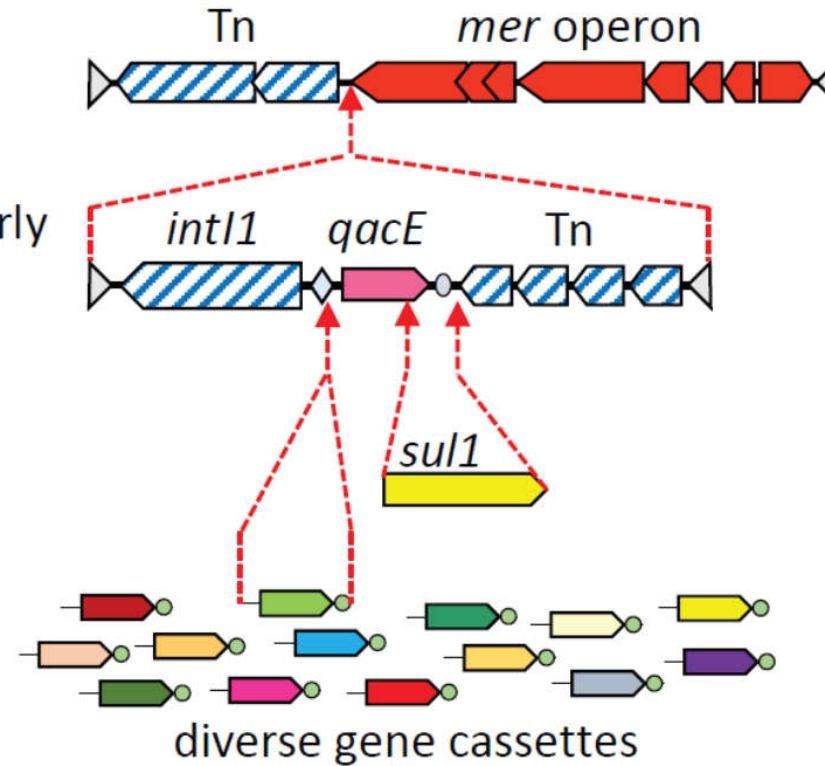
Mercury pre-1900

Quaternary ammonium early 1930s

Sulphonamide late 1930s

Diverse antibiotics 1950s to present

Resistome element



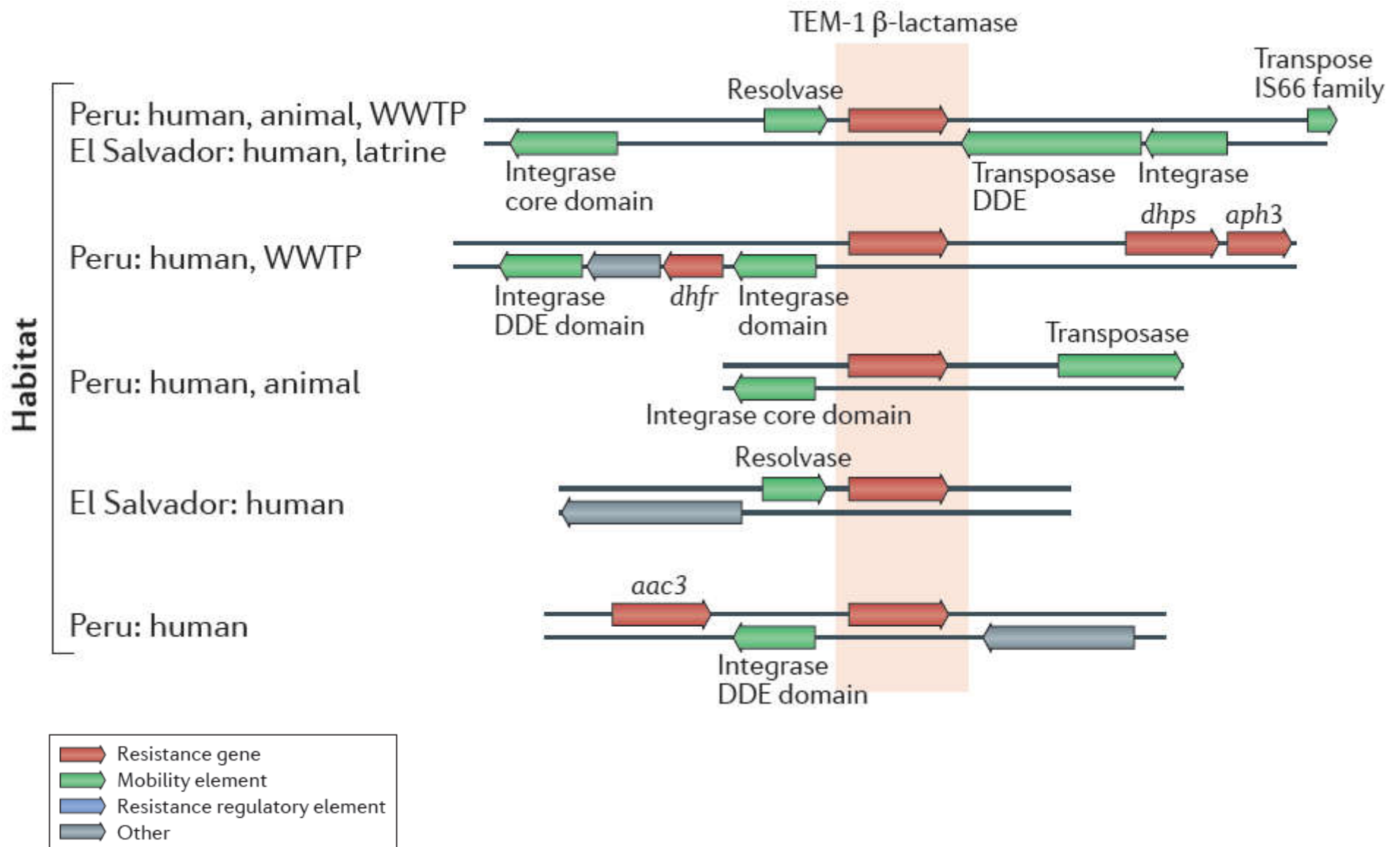
İnsan seçilim etkisi altında kompleks, mozaik DNA elementlerinin ardışık tümleşmesinin şematik gösterimi.

Direnç belirteçleri: *mer* operon (cıva direnci); *qacE* (dört değerli amonyum bileşiklerine direnç); *sul1* (sulfonamidlere direnç); integron gen kaseti (farklı antibiyotiklere direnç).

Tn: transpozon 21

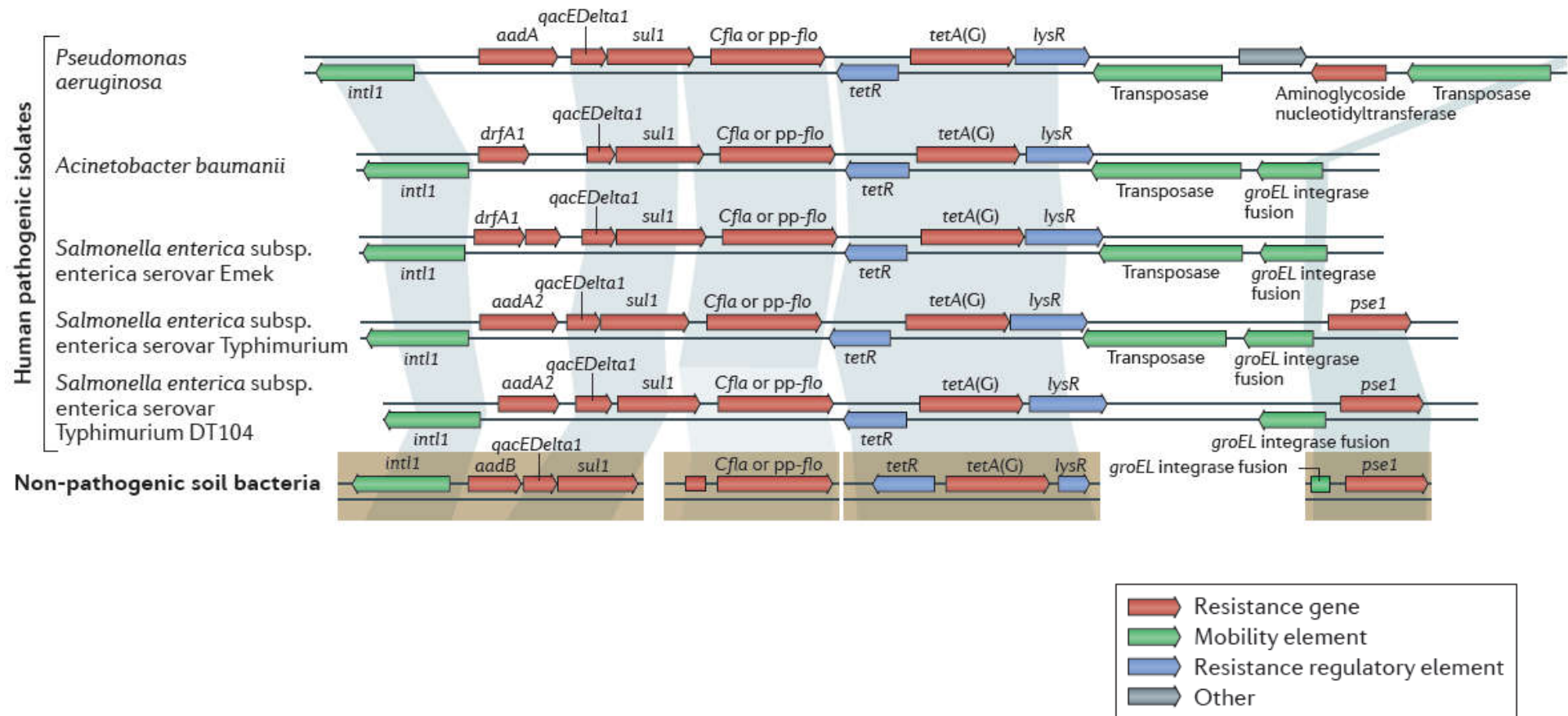
intI1: integron-integratör

(Gillings MR et al: 2015)



The synteny of antibiotic resistance genes provides historical context and foreshadows future threats.

(Crofts TS et al: 2017)



The synteny of antibiotic resistance genes provides historical context and foreshadows future threats.

(Crofts TS et al: 2017)

ANTIBIOTIC RESISTANCE IDENTIFIED	ANTIBIOTIC INTRODUCED
penicillin-R <i>Staphylococcus</i> 1940	1943 penicillin
	1950 tetracycline
	1953 erythromycin
tetracycline-R <i>Shigella</i> 1959	1960 methicillin
methicillin-R <i>Staphylococcus</i> 1962	
penicillin-R pneumococcus 1965	1967 gentamicin
erythromycin-R <i>Streptococcus</i> 1968	1972 vancomycin
gentamicin-R <i>Enterococcus</i> 1979	
	1985 imipenem and ceftazidime
ceftazidime-R Enterobacteriaceae 1987	
vancomycin-R <i>Enterococcus</i> 1988	
levofloxacin-R pneumococcus 1996	1996 levofloxacin
imipenem-R Enterobacteriaceae 1998	
XDR tuberculosis 2000	2000 linezolid
linezolid-R <i>Staphylococcus</i> 2001	
vancomycin-R <i>Staphylococcus</i> 2002	2003 daptomycin
PDR- <i>Acinetobacter</i> and <i>Pseudomonas</i> 2004/5	
ceftriaxone-R <i>Neisseria gonorrhoeae</i> 2009	2010 ceftaroline
PDR-Enterobacteriaceae	
ceftaroline-R <i>Staphylococcus</i> 2011	

(CDC: 2014)

WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

Priority 1: CRITICAL

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant

Priority 2: HIGH

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant

Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant

Campylobacter, fluoroquinolone-resistant

Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant

Neisseria gonorrhoeae, 3rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

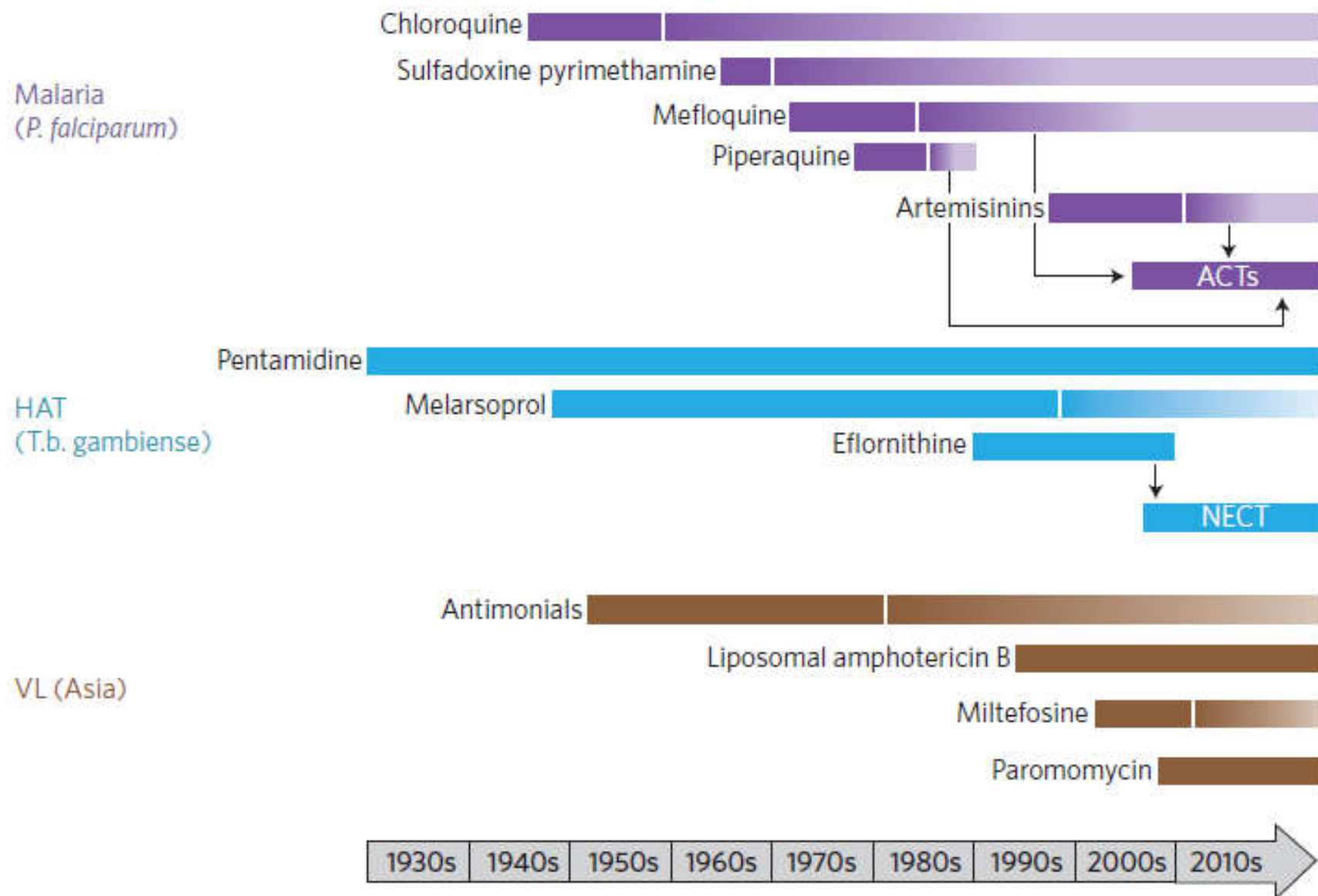
Priority 3: MEDIUM

Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible

Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant

Shigella spp., fluoroquinolone-resistant

(WHO: 2017)



Timelines for emergence of drug resistance in parasitic diseases

(Fairlamb AH et al: 2016)

Polyenes

Amphotericin B

Flucytosine

Fluconazole

Ketoconazole

Itraconazole

Azoles

Voriconazole

Posaconazole

Isavuconazole

Echinocandins

Caspofungin

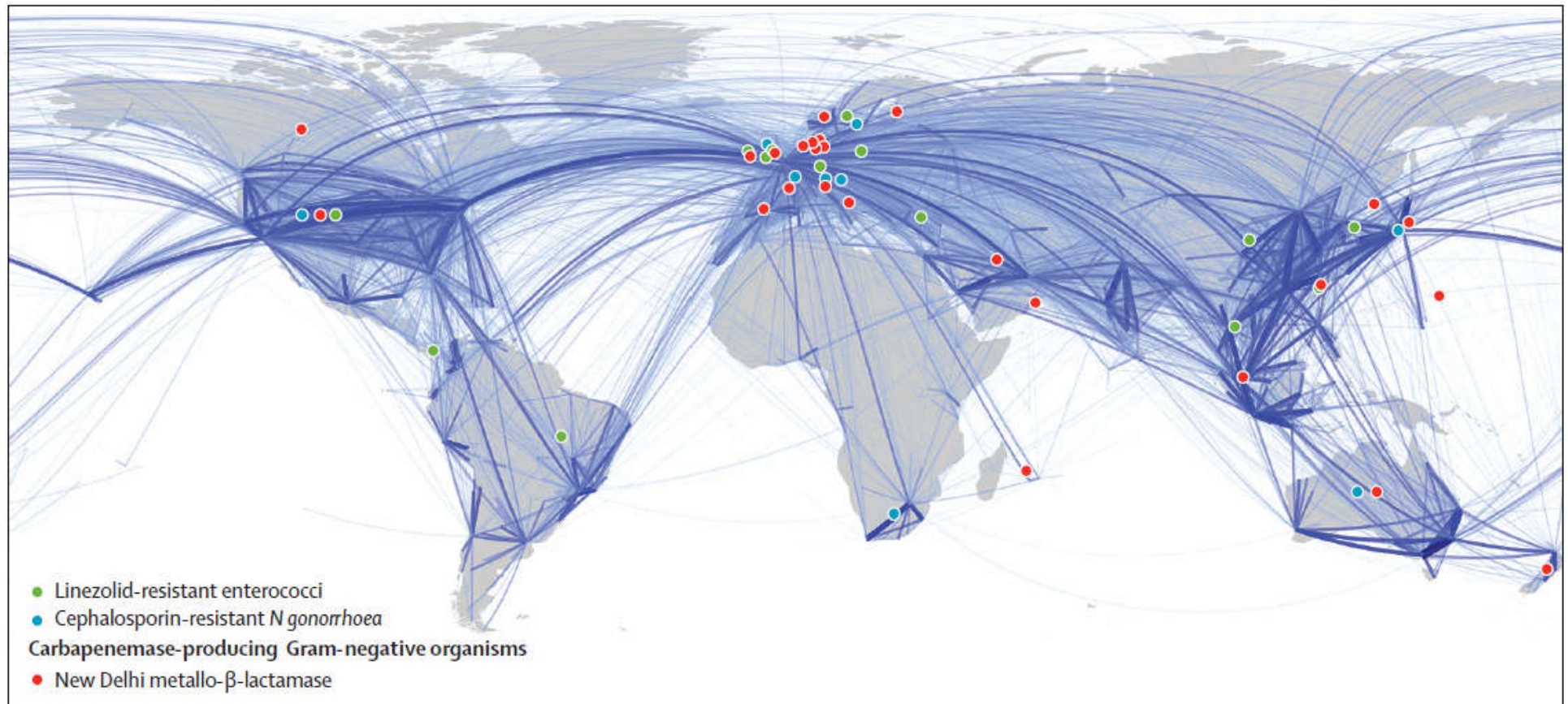
Anidulafungin

Micafungin



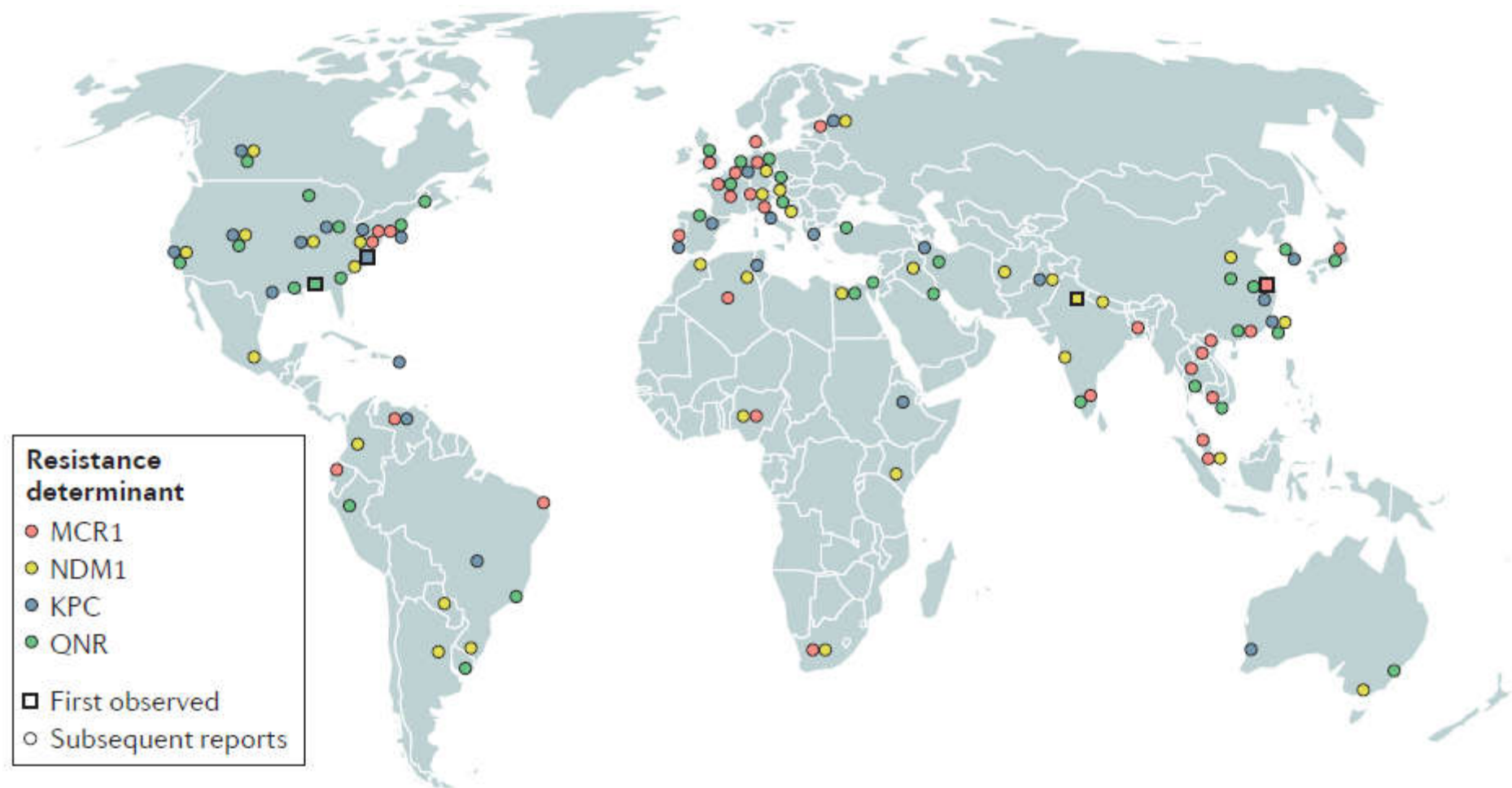
Timelines for emergence of drug resistance in fungi

(Fairlamb AH et al: 2016)



Worldwide travel routes and emergence of antimicrobial resistance

(Holmes AH et al: 2016)

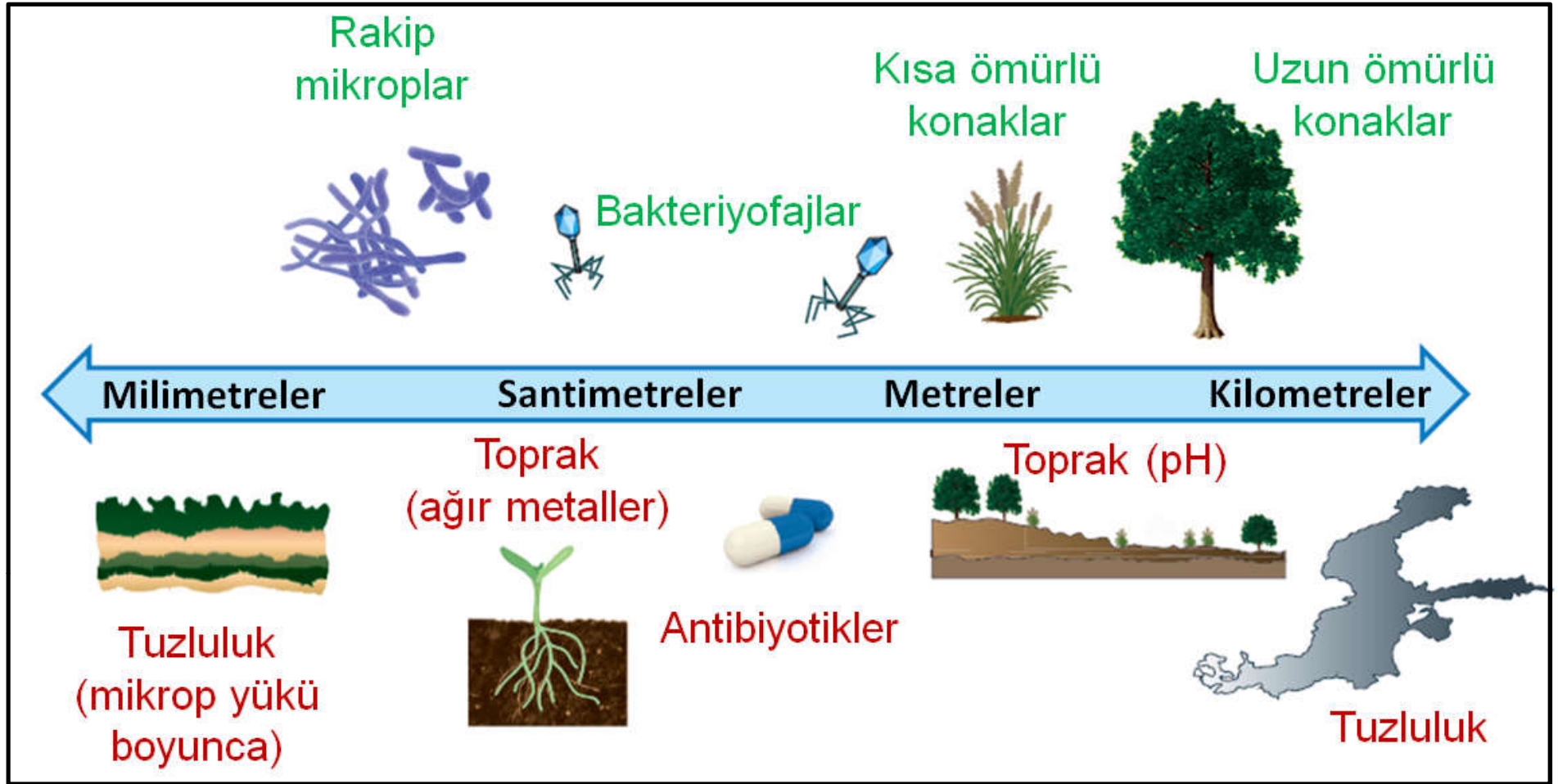


Global spread of plasmid-borne resistance

(Crofts TS et al: 2017)

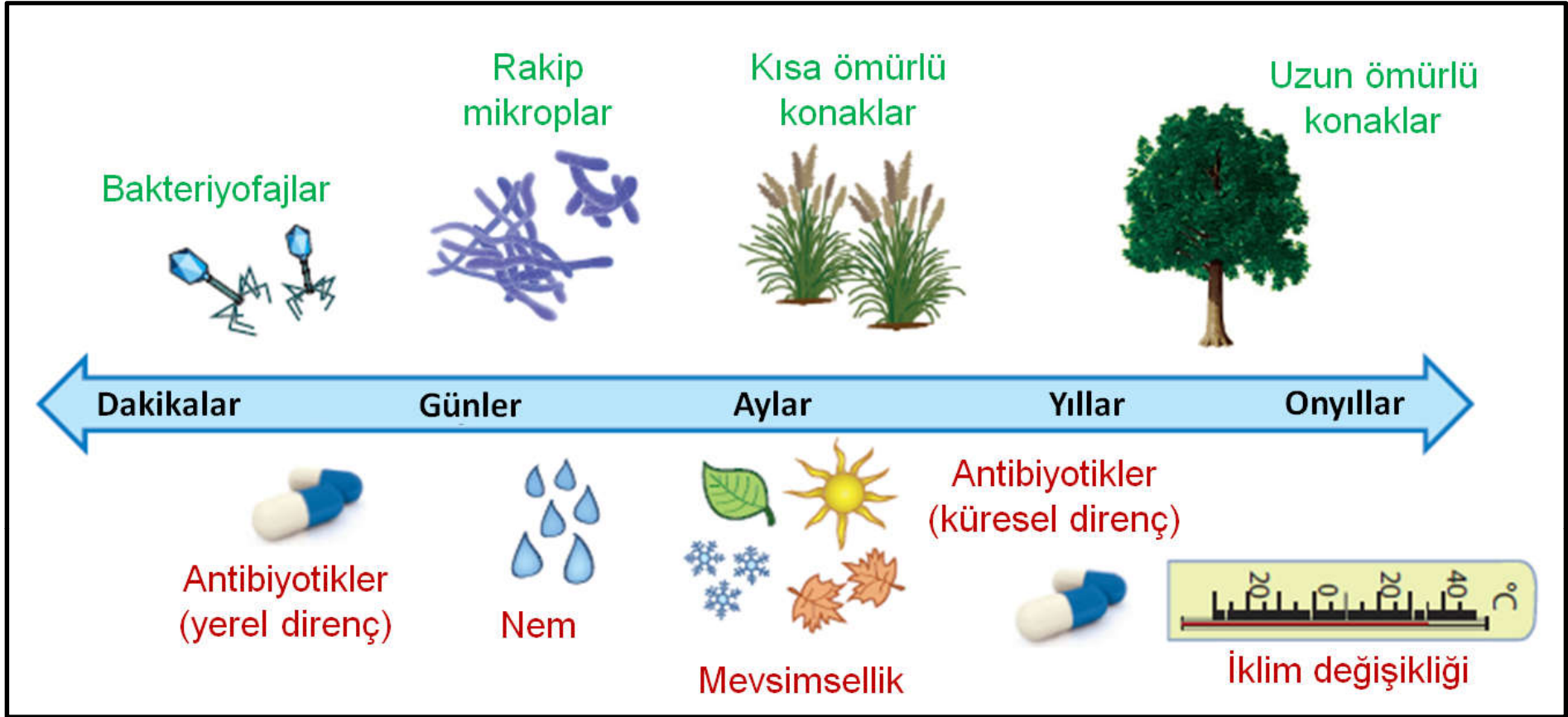
Sonuç...

- Antimikrobiyal ilaçlara direncin küresel yayılımı insan etkinliklerine dayalı mikrobiyal evrimin en iyi örneklerinden biridir!

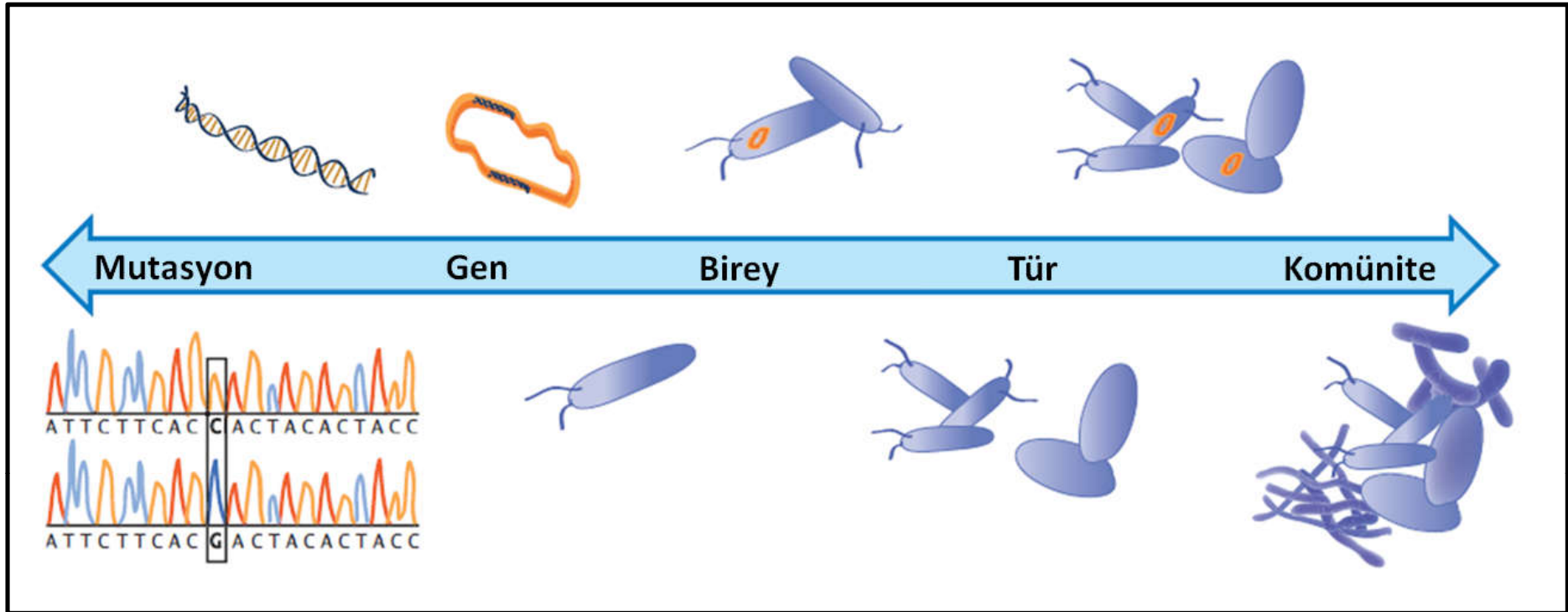


Doğada bakteriyel adaptasyon: Abiyotik seçimdeki değişim ölçütleri (gradientleri) milimetreden (mikrop yükünün dağıldığı ortamın tuzluluğu gibi) birçok kilometreye (Baltık Denizinin tuzluluğu gibi) kadar değişir. Benzer şekilde biyotik seçimdeki değişim ölçütleri de çok küçük ölçeklerden (rakip türlerle veya bakteriyofajlarla birlikte evrilen bakterilerde olduğu gibi) çok büyük ölçeklere (uzun ömürlü konaklarda yerleşmiş bakteriler) kadar değişir.

(Koskella B, Vos M: 2015)

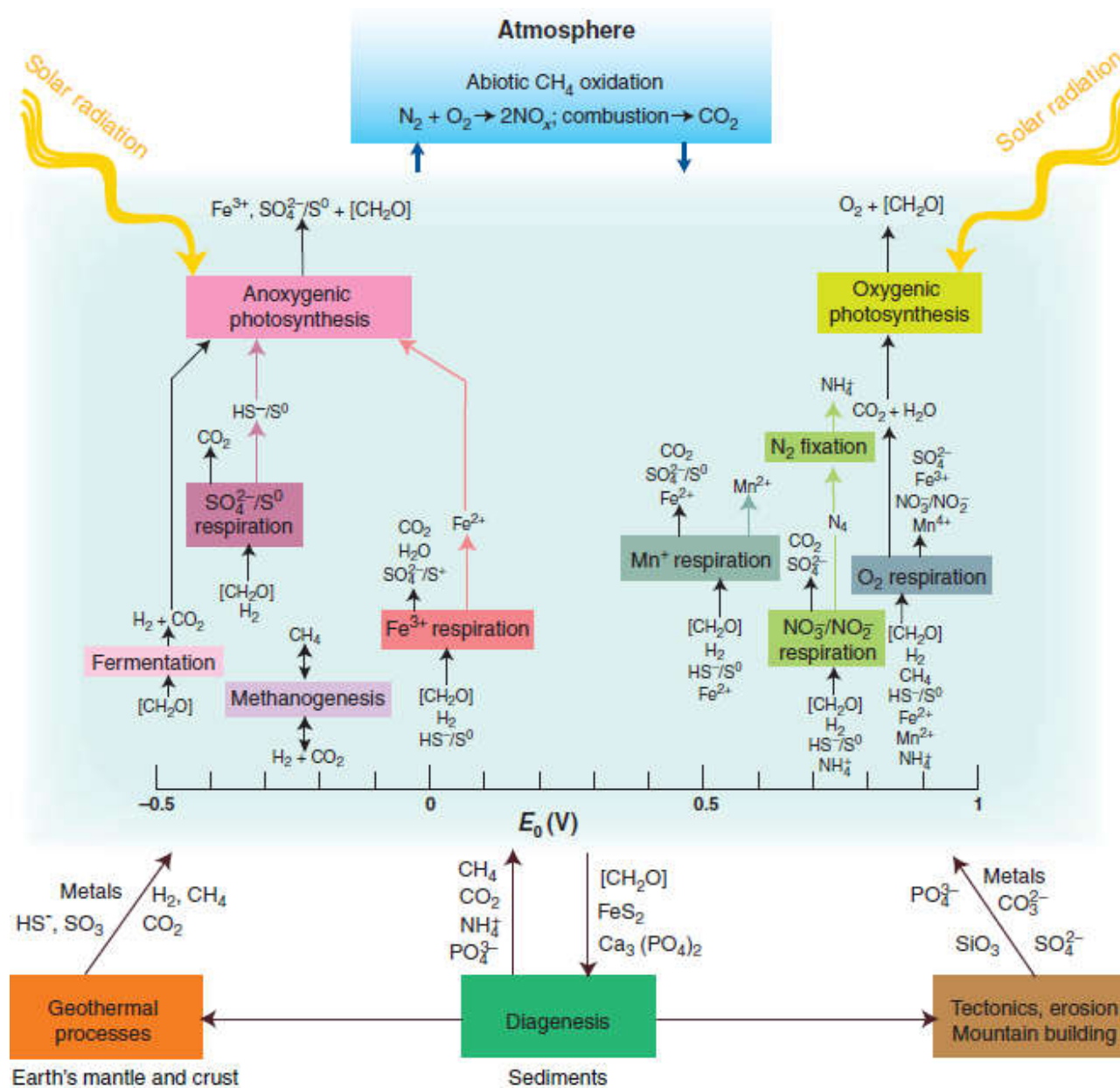


Bakteriyel adaptasyonda zamansal ölçeklerin devamlılığı: Çevre hızla (antibiyotik konsantrasyonları enzimatik degradasyonla azalır) veya göreceli yavaş (zaman içinde insanların antibiyotik kullanımındaki kültürel değişme veya iklim değişikliği) değişir.



Bakteriyel adaptasyonda genetik düzeyler: Tek mutasyonlardan tam komünitelere kadar, özellikle de bakteriyel türler arasındaki genlerin hareketliliği (örneğin, plazmitler aracılığıyla) ışığında, seçilimin etkili olduğu düzeyler.

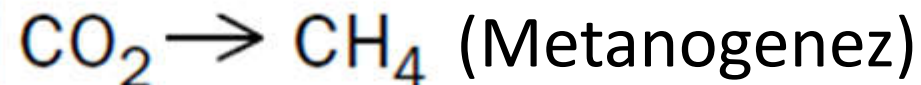
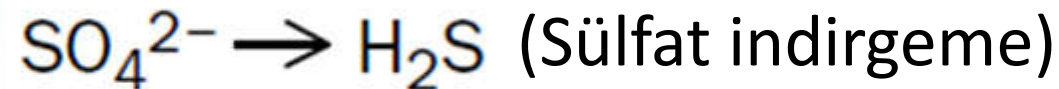
Mikrobiyal biyojeokimyasal süreçlere etkiler

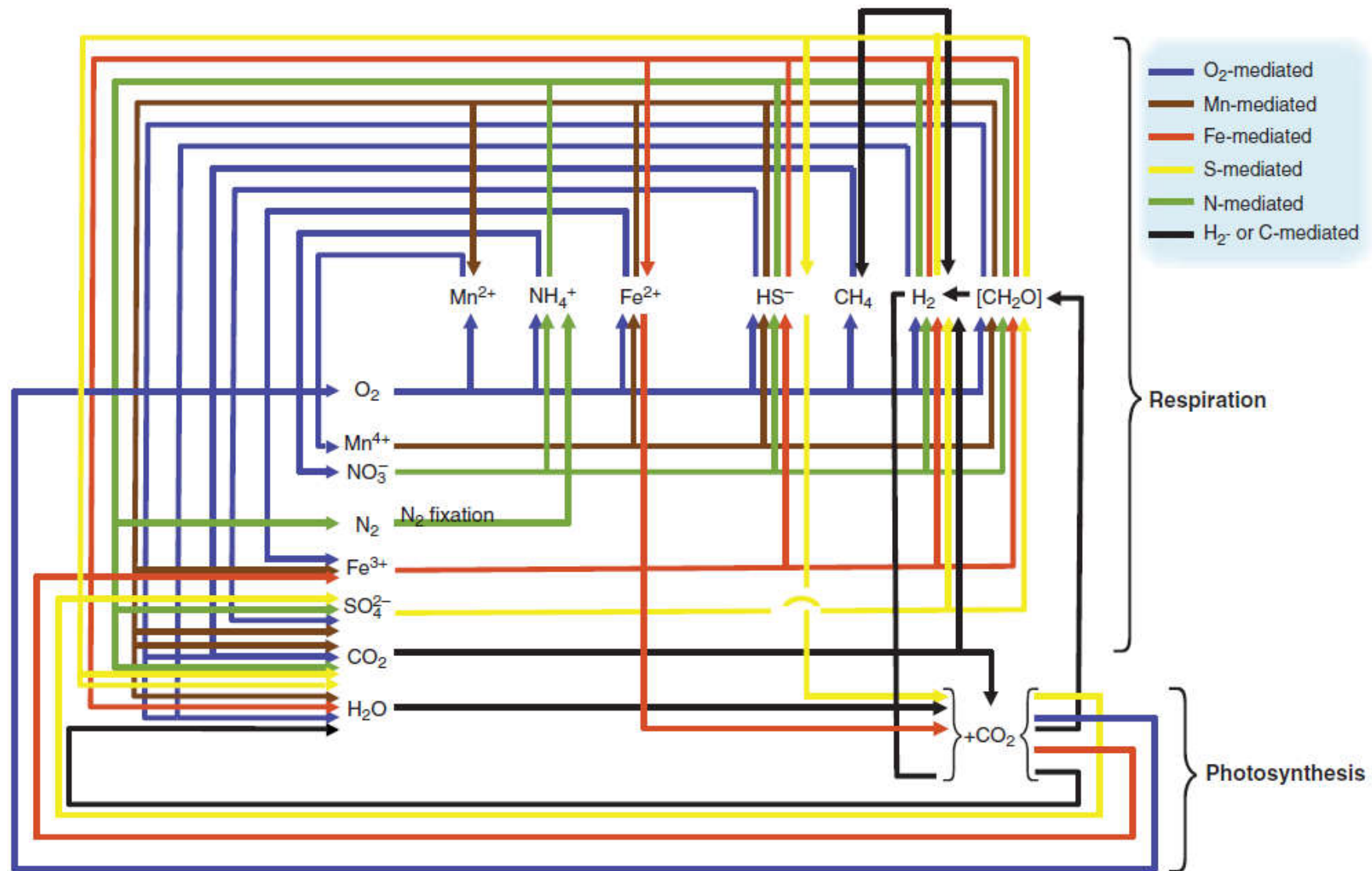


A generalized biosphere model showing the basic inputs and outputs of energy and materials

(Falkowski PG et al: 2008)

Bakteriler enerji için kullandıkları kimyasal reaksiyonlara göre de farklılıklar gösterirler:



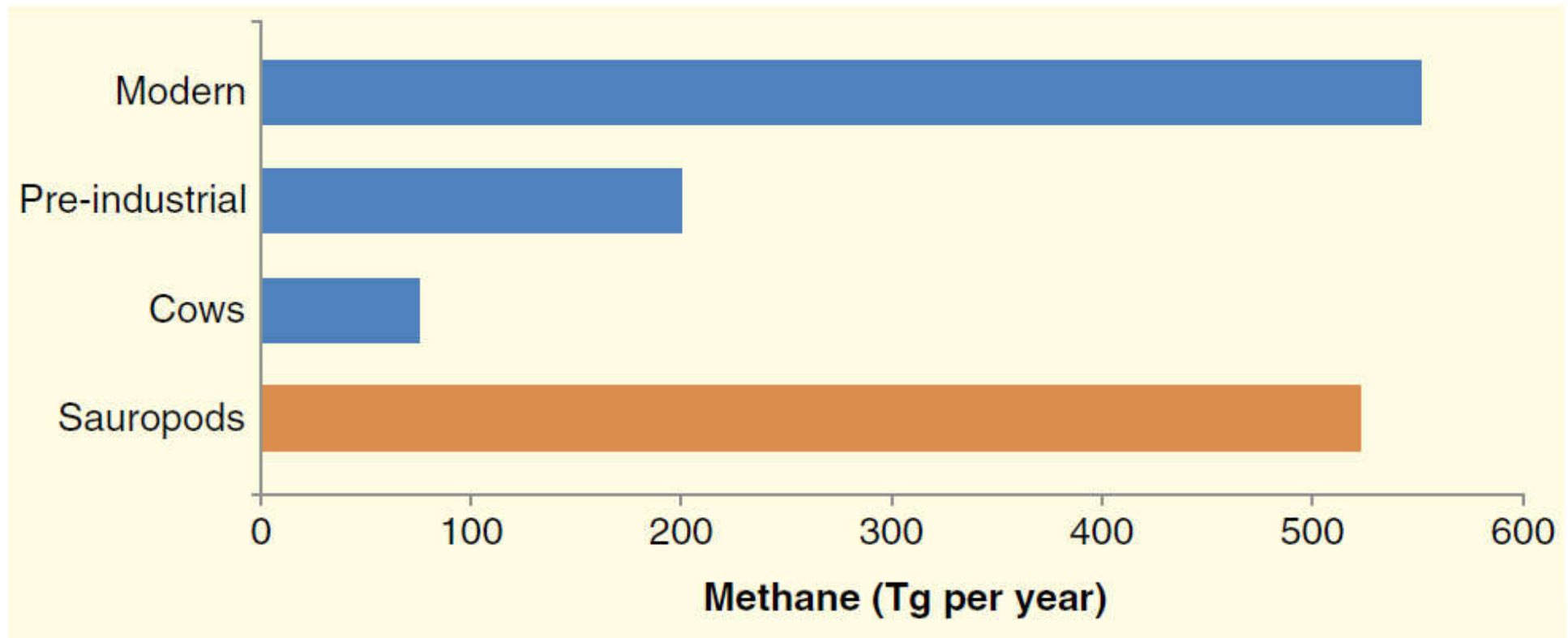


A schematic diagram depicting a global, interconnected network of the biologically mediated cycles for hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, sulfur, and iron. A large portion of these microbially mediated processes are associated only with anaerobic habitats.

(Falkowski PG et al: 2008)

Metan sorunu...

- Hayvanları ve bitkileri evcilleştiren insan bu türlerle birlikte onların sembiyontlarını da evcilleştirmişlerdir.
- Antropojenik metan artışının nedenleri:
 - Sulu tarlalarda pirinç üretimi
 - Geviş getiren hayvanların çiftliklerde üretimi
 - Bunların dışkılarına bağlı metan üreticisi mikroorganizmaların artışı



Estimated sauropod methane production compared to total modern (both natural and anthropogenic), global pre-industrial and estimated modern methane production from ruminants. Even reducing our estimate by half still predicts a major role for sauropod methane in the Mesozoic.

(Wilkinson DM et al: 2012)

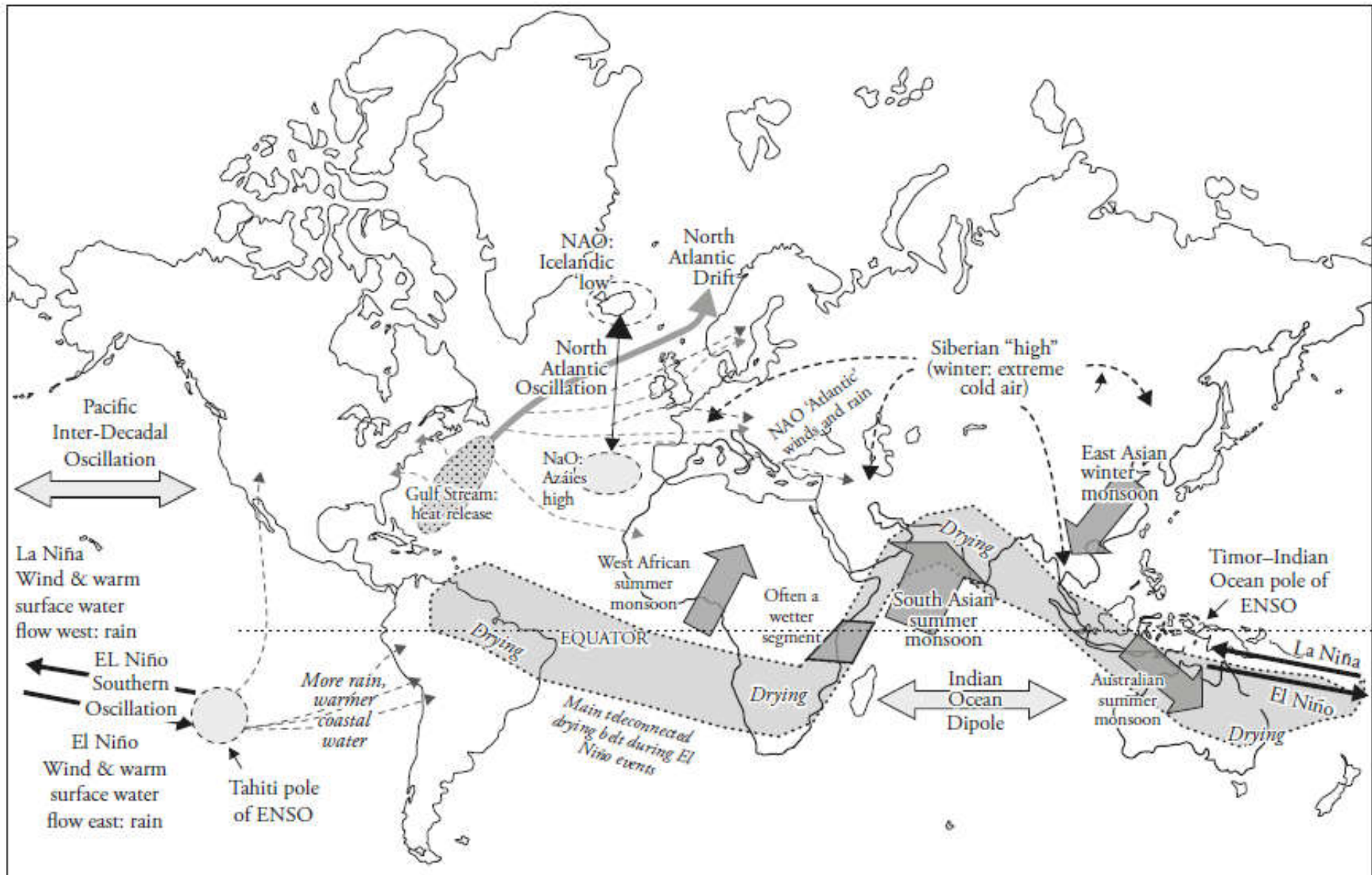
Azot sorunu...

- Atmosferde bol olan azot gazı biyolojik kullanım için reaktif azota dönüştürülmek zorundadır.
- Biyolojik azot fiksasyonu bakteriler tarafından gerçekleştirilir.
- Köklerinde azotu fikse eden bakterileri barındıran baklagiller tarımı bu bakterilerin göreceli oranlarını artırmaktadır. Bakteriler:
 - Gaz azotu amonyağa sabitleyiciler, bunu nitratlara dönüştürürler (nitrifikasyon);
 - Nitratları da azot oksitlere ya da geriye azot gazına dönüştürürler (denitrifikasyon).

Sonuç...

- Endüstriyel azot fiksasyonu, fosil yakıtların yakılması ve baklagillerin üretilmesiyle insanların azot döngüsüne girdileri günümüzde azot fiksasyonunun %45'inden sorumludur.
- Karasal ekosistemlerde artmış azot mycorrhizal mantarların kütlelerinde azalmaya ve mikrop komünite yapısında değişime yol açar.
- Topraklarda azot artışı sulu sistemlerde ötrofikasyona (azot ve fosfor artışı), bu da toksinler üreten siyanobakterilerin, dinoflagellatların ve diatomların sayısında artışa neden olur (alg basması!)

Küresel ısınma ve okyanusların asitleşmesi

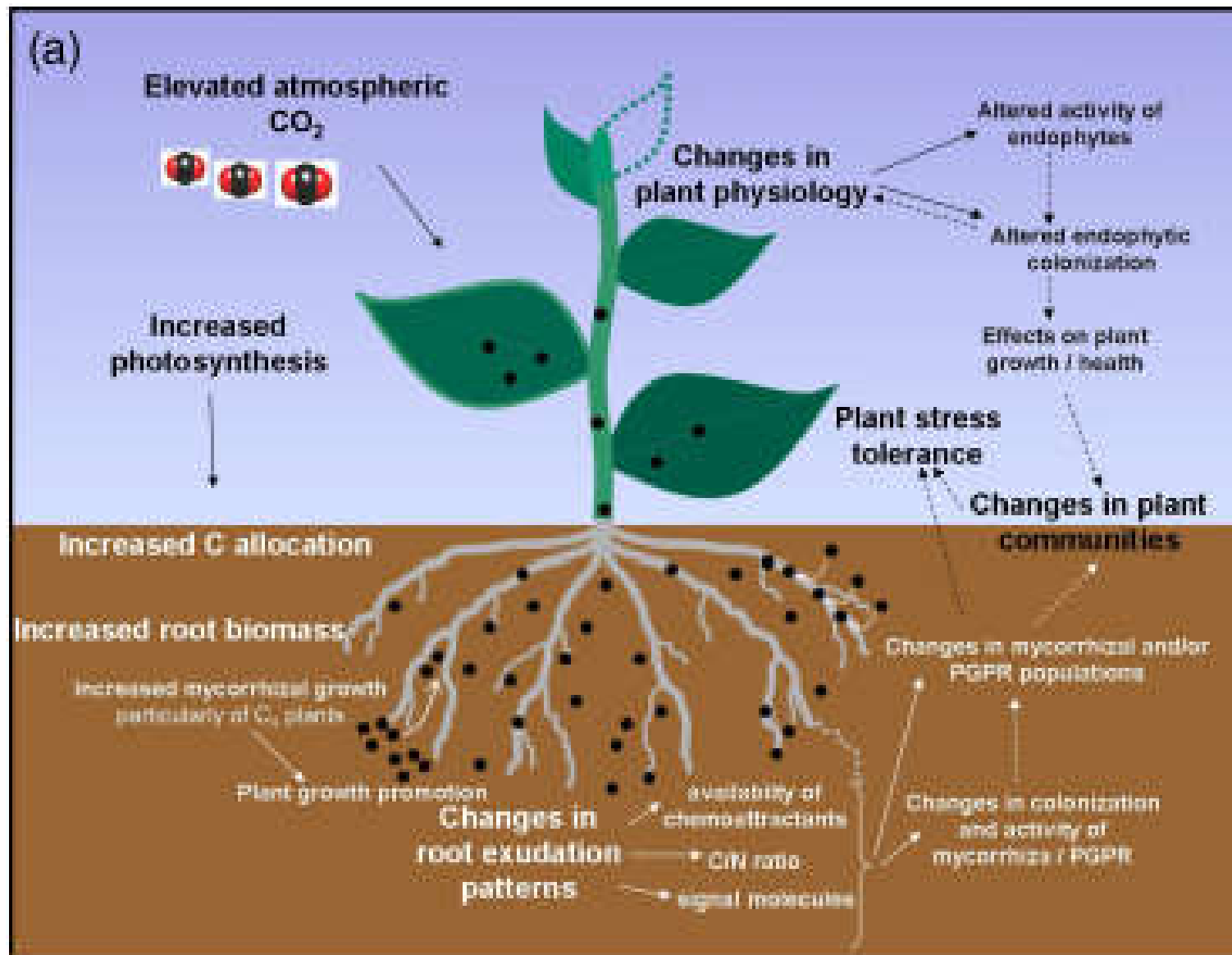


Map of world climate oscillations

(McMichael AJ: 2017)

CO₂ artışı ve okyanus asidifikasyonu

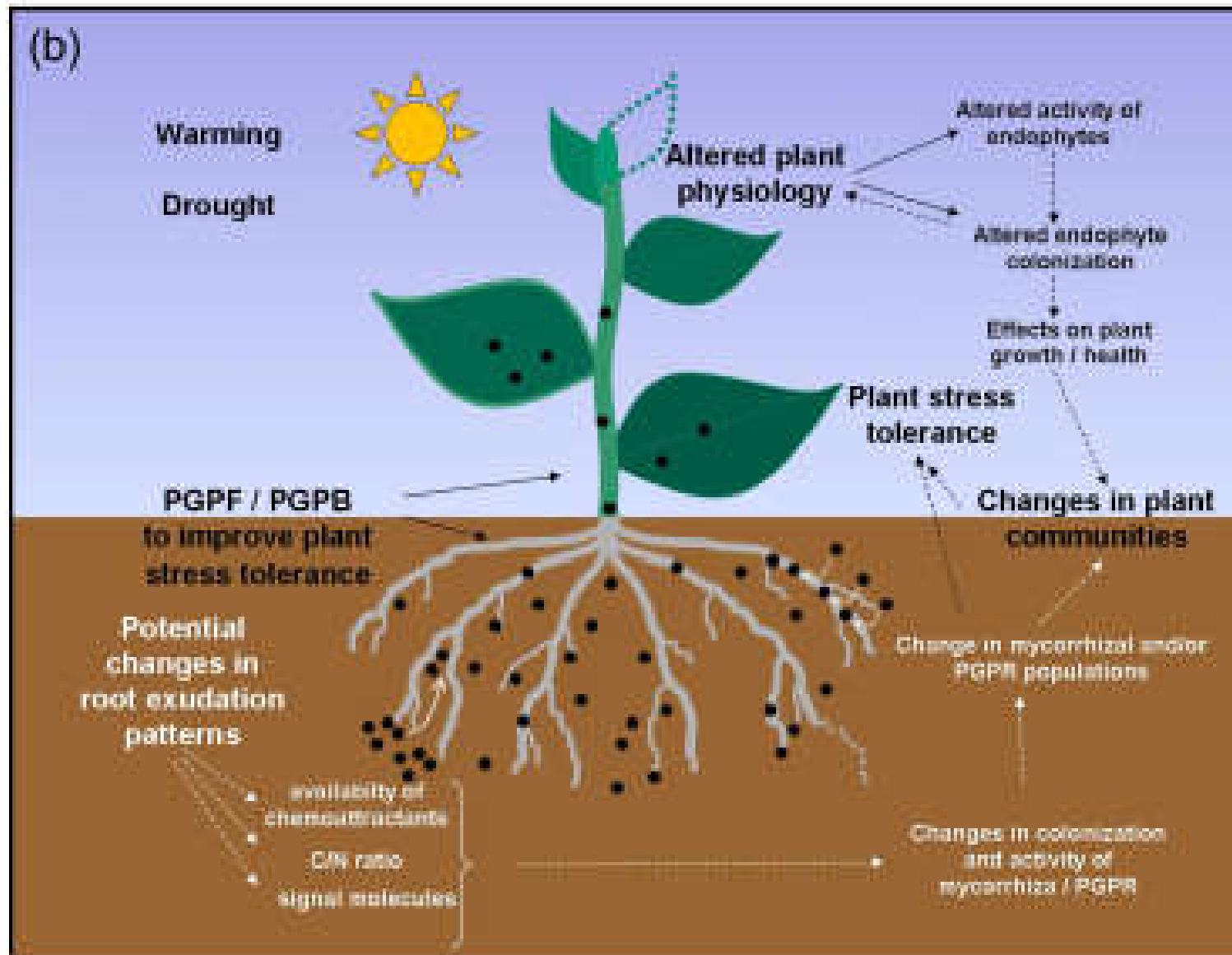
- Karbon dioksitin antropojenik üretimi gezegenimizi ısıtmaktadır.
- Isınmanın hızı antropojenik emisyonun yaklaşık üçte birinin okyanuslarca absorbe edilmesiyle dengelenmektedir.
- Ancak bu durum okyanuslarda pH düşmesine yol açmaktadır (asidifikasyon).
- Mikrobiyal biyosferde ısınmaya uygun genetik varyantların seçilimine, bireysel türlerin biyokimyasal aktivitelerinin etkilenmesine v.b. Yol açabilir.



Potential effects of elevated CO₂ concentrations

- , AMF (arbuscular mycorrhizal fungi), EcM (ectomycorrhizal fungi, fine endophytic PGPF (plant growth-promoting fungi) and PGPB (plant growth-promoting bacteria).

(Compant S et al: 2010)

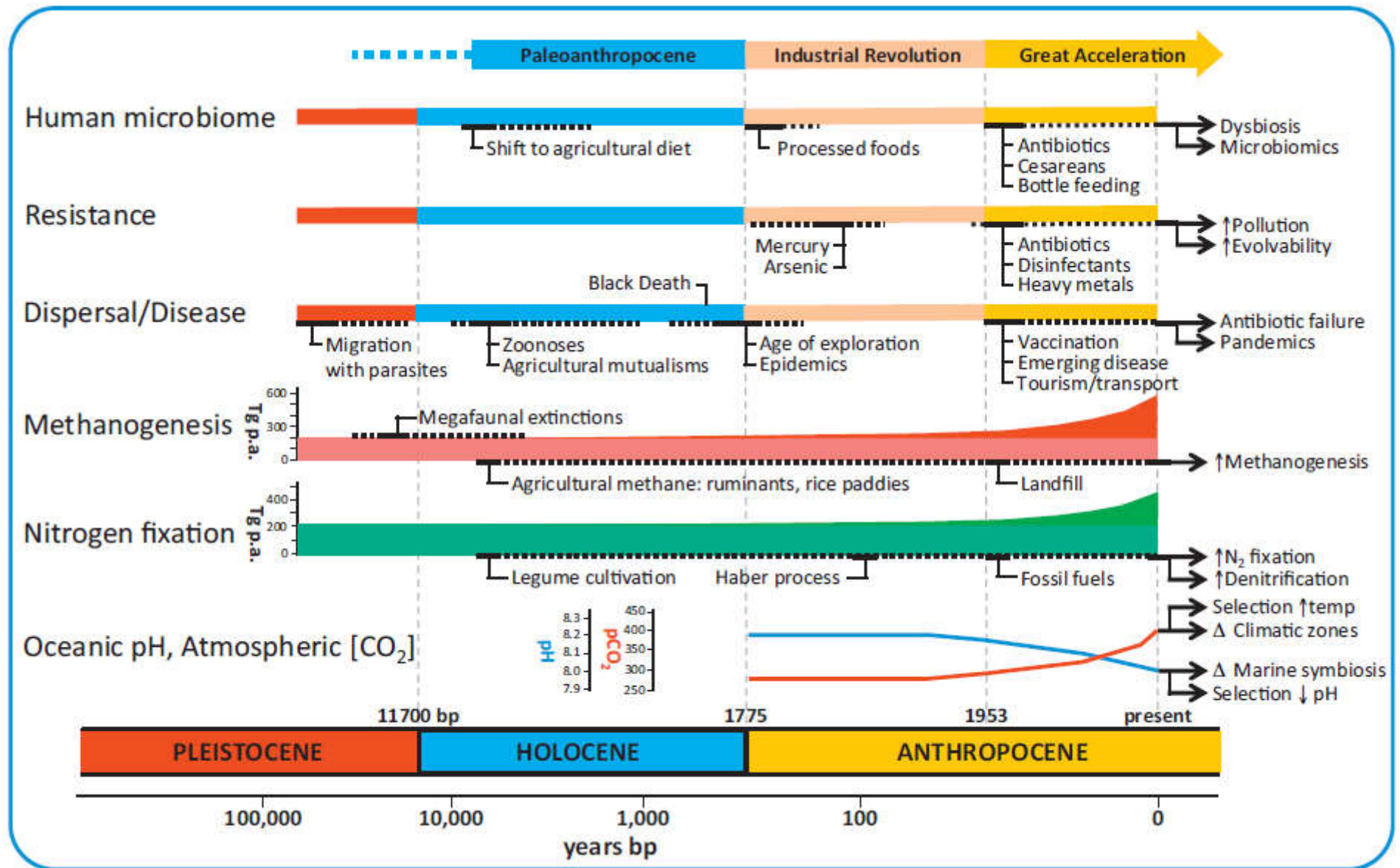


Potential effects of warming and drought on beneficial plant-microbe interactions

- , AMF, EcM, fine endophytic PGPF and PGPB

(Compant S et al: 2010)

Özet



Human influences on microbial ecology and evolution

(Gillings MR, Paulsen IT: 2014)

GLOBAL CHANGE NEWSLETTER

No. 41

May
2000

The International Geosphere-Biosphere Programme (IGBP): A Study of Global Change
of the International Council for Science (ICSU)

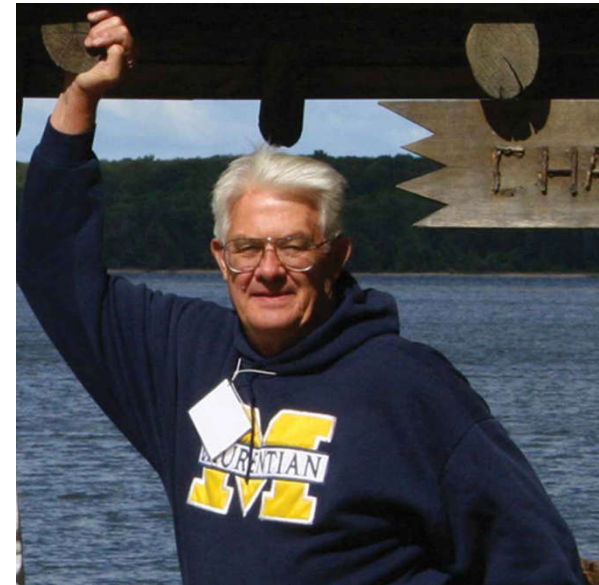
The “Anthropocene”

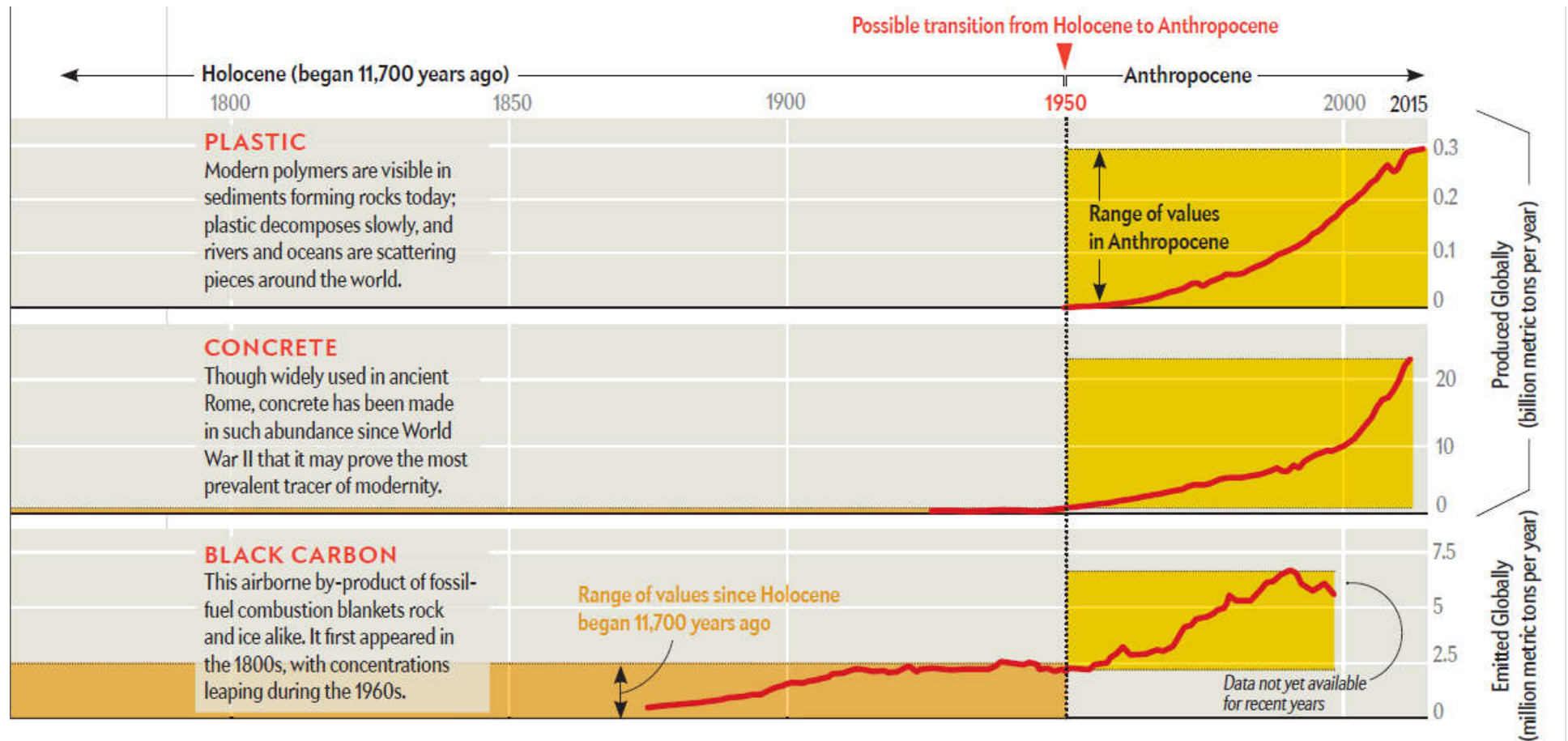
by Paul J. Crutzen and Eugene F. Stoermer

The name Holocene (“Recent Whole”) for the post-glacial geological epoch of the past ten to twelve thousand years seems

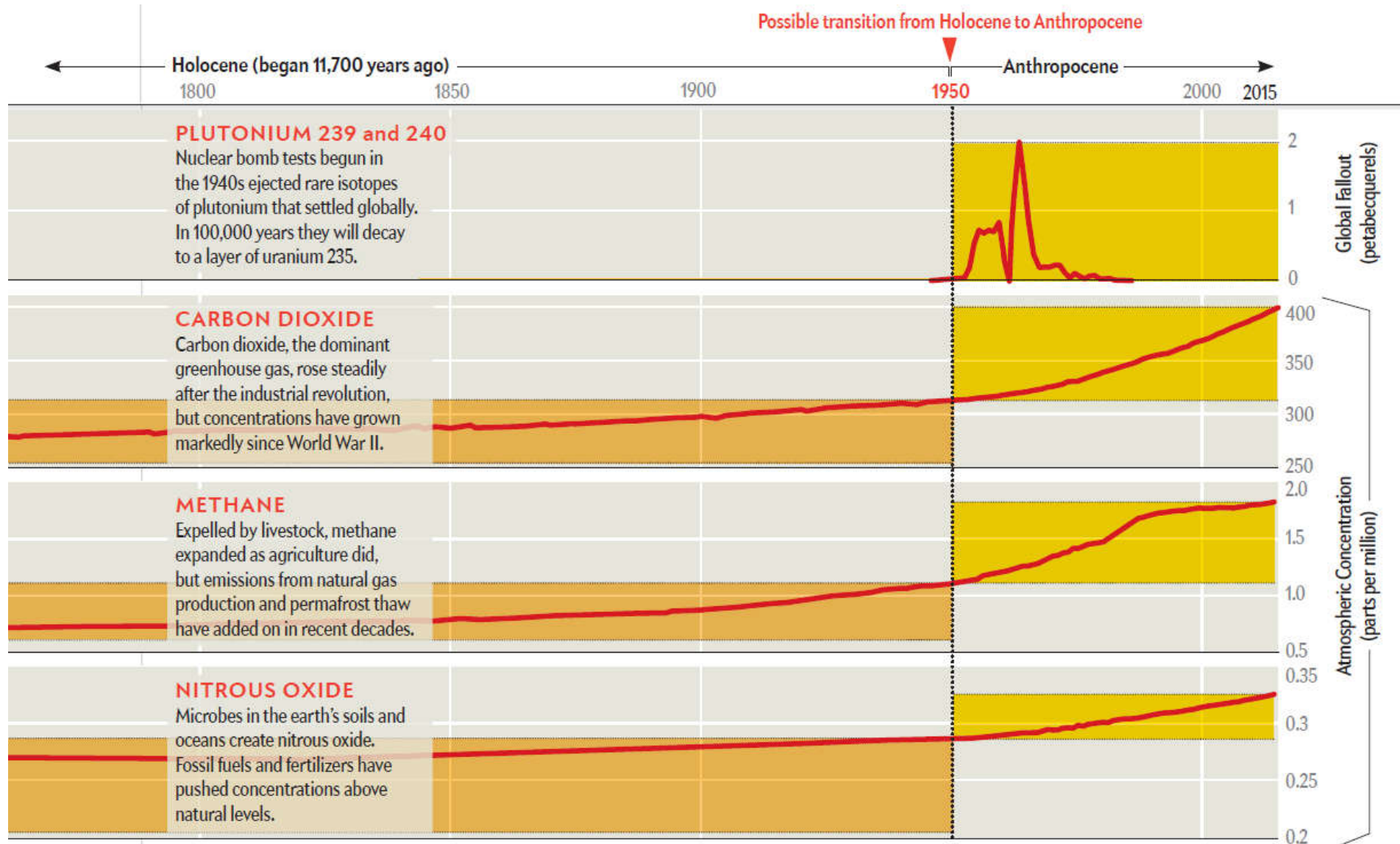
panied e.g. by a growth in cattle population to 1400 million (6) (about one cow per average size family). Urbanisation

groves. Finally, mechanized human predation (“fisheries”) removes more than 25% of the primary production of the

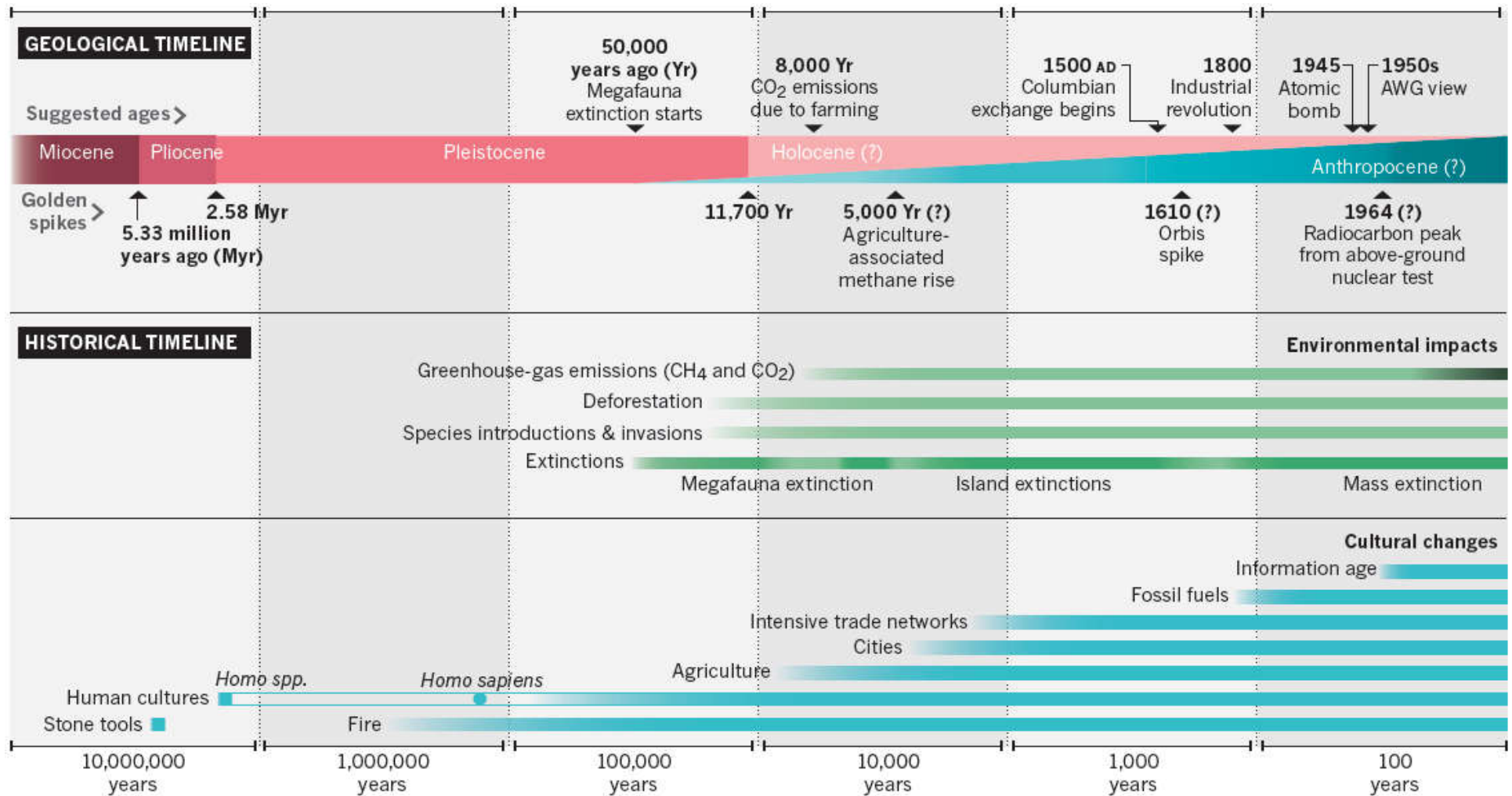




(Peek K: 2016)







The deep roots of the anthropocene

(Ellis E et al: 2017)

manage our affairs and our relationship with the environment (Costanza et al. 2005). The primary finding reported by the Millennium Ecosystem Assessment (MEA 2005, p. 1) is that “over the past 50 years, humans have changed ecosystems more rapidly and extensively than in any comparable period of time in human history, largely to meet rapidly growing demands for food, fresh water, timber, fiber, and fuel. This has resulted in a substantial and largely irreversible loss in the diversity of life on Earth.” The trends in carbon dioxide (CO₂) emissions and associated temperature changes also suggest a rapid acceleration of human impacts on the atmosphere over the last 50 years. These and many other changes demonstrate a distinct increase in the rates of change in many human–environment interactions as a result of amplified human impact on the environment after World War II—a period that we term the “Great Acceleration.” Although many of the trends are associated with the degradation of the environment, we identify some important factors that have the potential to reduce human impact on the environment in the future (i.e., decelerating tendencies) as well as important nonlinearities, thresholds, and time lags that provide momentum for continued human impacts on the environment well into the 21st century.



At what point did humans' impact on Earth become geologically significant?

(Certini G, Scalenghe R: 2015)