



МУТАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЭВОЛЮЦИЮ ОРГАНИЗМОВ

Яхшибоева Нигина

Студентка, факультета медицины

Ташкентского Международного университета Кимё

Узбекистан, г. Ташкент

Научный руководитель:

Абдувалиев Анвар Арсланбекович, PhD

Доцент Кафедры фундаментальных медицинских дисциплин

Ташкентский Международный Университет Кимё

Узбекистан, г. Ташкент

Аннотация

Мутации представляют собой устойчивые изменения генетического материала, лежащие в основе наследственной изменчивости и адаптации организмов. В условиях давления антибиотиков у бактерий мутационные изменения генов, участвующих в метаболизме, регуляции и структуре клеточных компонентов, становятся ключевыми факторами, обеспечивающими устойчивость к лекарственным препаратам. В данной статье анализируются происхождение и классификация мутаций, особенности их возникновения, механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам (включая эффлюкс-насосы, изменение мишеней, снижение проницаемости мембраны и биохимическую инактивацию), а также примеры эволюционно значимых мутаций у клинически важных штаммов. Отдельное внимание уделено современным методам геномного анализа, применяемым для изучения мутаций, и медицинскому значению антибиотикорезистентности.



Представлен широкий обзор литературы с PubMed-источниками, иллюстрирующий современные научные данные по проблеме.

Ключевые слова: мутации, бактерии, устойчивость к антибиотикам, генетическая изменчивость, эффлюкс-насосы, молекулярные механизмы, геном.

Введение

Бурное развитие антибиотиков в XX веке кардинально изменило принципы лечения инфекционных заболеваний и привело к значительному снижению смертности от бактериальных инфекций. Однако в последние десятилетия устойчивость бактерий к антибиотикам стала одной из самых острых проблем в медицине и здравоохранении. ВОЗ признала антибиотикорезистентность (AMR, *antimicrobial resistance*) одной из главных угроз глобальному здоровью, поскольку она приводит к снижению эффективности лечения, увеличению сроков госпитализации, росту затрат на медицинскую помощь и повышению смертности. Исследования показывают, что отдельные виды бактерий могут быть устойчивы к большинству доступных антибиотиков, что создает риск возвращения к эпохе инфекционных болезней, неизлечимых обычными средствами. (World Health Organization – *Antimicrobial resistance*, <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>)

Устойчивость к антибиотикам развивается через сложные генетические процессы, в основе которых лежат мутационные изменения в геноме. Мутации — устойчивые изменения последовательности нуклеотидов — могут возникать спонтанно или под влиянием внешних факторов, иметь нейтральное, вредное или адаптивное значение. Когда бактерии подвергаются воздействию антибиотиков, особи с мутациями, снижающими чувствительность к препарату, получают селективное преимущество, что



приводит к увеличению их частоты в популяции через естественный отбор. Совокупность этих процессов составляет основу адаптивной эволюции бактериальных популяций в присутствии лекарственных средств.

Цель настоящего обзора — всесторонне рассмотреть природу мутаций, их происхождение и классификацию, показать механизмы формирования устойчивости к антибиотикам у бактерий, обсудить примеры конкретных генетических изменений и оценить современные методы исследования этих явлений.

Понятие мутаций и их природа

Мутации — это стабильные изменения в последовательности нуклеотидов генетического материала, которые могут наследоваться следующими поколениями. Мутации лежат в основе наследственной изменчивости, обеспечивая разнообразие генетических вариантов, на которых действует естественный отбор. В отличие от модификационной изменчивости, не затрагивающей генотип, мутации изменяют наследственную информацию организма.

Мутации могут возникать как спонтанно, в результате ошибок репликации ДНК, химических изменений нуклеотидов и внутренних клеточных процессов, так и под воздействием экзогенных мутагенов (физических и химических факторов). Эти изменения могут быть нейтральными (не влияющими на приспособленность), вредными (снижающими жизнеспособность) или полезными — в частности, обеспечивать устойчивость к антибиотикам.

С молекулярной точки зрения мутация представляет собой изменение последовательности ДНК: это может быть замена одной азотистой базы на другую, удаление или вставка нуклеотидных последовательностей, перестройка хромосомных участков или изменение числа копий генов. Все эти



изменения создают новый генетический материал, который может быть отобран или устранён в процессе эволюции.

Классификация мутаций

Классификация мутаций проводится по различным признакам — по масштабу изменений, по происхождению и по последствиям.

По масштабу:

1. Генные мутации — изменения в пределах одного гена. К ним относятся:
 - точечные субституции (замены нуклеотидов),
 - делеции и инсерции отдельных оснований,
 - сдвиги рамки считывания.
2. Хромосомные мутации — перестройки в структуре хромосом (удаление, дупликация, инверсия, транслокация).
3. Геномные мутации — изменение числа хромосом или копий генов. Это характерно не только для эукариот, но и для бактерий в виде копийных вариаций генов, участвующих в устойчивости.

По происхождению:

- Спонтанные мутации — возникающие без внешних воздействий, вследствие ошибок репликации и внутренних химических изменений.
- Индуцированные мутации — вызванные внешними мутагенами, такими как ионизирующее и ультрафиолетовое излучение, химические вещества.

Механизмы возникновения мутаций

Ошибки репликации ДНК

Во время удвоения генома ДНК-полимераза копирует последовательности нуклеотидов с высокой точностью, но не безошибочно. Неправильное спаривание нуклеотидов или пропуски/добавления во время



репликации создают мутации, если механизмы репарации не исправляют ошибки до следующего деления. Эти мутации являются главным источником спонтанной изменчивости.

Влияние мутагенов

Физические факторы (ионизирующее и ультрафиолетовое излучение), химические агенты (алкилирующие вещества, аналоги оснований) и даже некоторые биологические агенты могут повреждать структуру ДНК, приводя к мутациям, которые не были бы возможны без внешнего воздействия.

Стресс-индуцированные мутации

В стрессовых условиях, например при воздействии антибиотиков или токсичных веществ, бактерии могут демонстрировать повышенную частоту мутаций — явление, описанное как «мутационный взрыв». Это позволяет популяции быстрее находить адаптивные генетические варианты.

Мутации как источник генетического разнообразия

Генетическое разнообразие — это совокупность различных генотипов, присутствующих в популяции. Мутации создают новые аллели, которые могут изменить структуру белков, уровни экспрессии генов и функциональные взаимодействия. Даже если отдельные мутации редки, в масштабах популяции и поколений они создают значительные различия, которые являются сырьём для естественного отбора. Эволюция в значительной степени определяется именно этим постоянным потоком новых генетических вариантов.

Естественный отбор и закрепление мутаций

Естественный отбор — процесс, при котором различные фенотипические вариации подвергаются дифференциальному выживанию и репродукции. Полезные мутации, повышающие приспособленность, фиксируются в популяции с ростом их частоты, тогда как вредные



отбрасываются. Нейтральные мутации могут сохраняться благодаря генетическому дрейфу, особенно в малых популяциях. Этот механизм действует и в бактериальных популяциях: мутации, обеспечивающие устойчивость к антибиотикам, при наличии лекарственного давления быстро распространяются благодаря преимуществу в выживании.

Мутации и устойчивость бактерий к антибиотикам

Антибиотики воздействуют на жизненно важные процессы бактерий: синтез клеточной стенки, белков, репликацию ДНК и др. Воздействие антибиотиков создаёт сильный селективный пресс, и популяции бактерий, в которых случайные мутации позволяют им пережить этот пресс, быстро становятся доминирующими.

Основные механизмы устойчивости, связанные с мутациями

1. Изменение мишеней действия антибиотиков

Мутации в генах, кодирующих белки-мишени антибиотиков (например, рибосомные белки, ферменты клеточной стенки), изменяют структуру этих мишеней, что ослабляет связывание антибиотика. Это классический механизм устойчивости для ряда антибиотиков.

Пример: мутации в гене *gyrA* у *Escherichia coli* и *Campylobacter jejuni* приводят к устойчивости к фторхинолонам за счёт изменения структуры ДНК-гиразы — мишени этих антибиотиков. (см. PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9404765/>)

2. Усиление работы эффлюкс-насосов

Мутации в регуляторных участках генов, кодирующих эффлюкс-насосы, повышают их экспрессию, что ведёт к активному выведению антибиотиков из клетки. Это снижает внутриклеточную концентрацию препарата и ослабляет его действие.



3. Снижение проницаемости мембраны
Спонтанные мутации, влияющие на пориновые белки, уменьшают проницаемость внешней мембраны грам-отрицательных бактерий, препятствуя проникновению антибиотика. Это особенно характерно для β -лактамных антибиотиков и карбапенемов.
4. Производство инактивирующих ферментов
Мутации могут усиливать синтез ферментов, таких как β -лактамазы, которые разрушают антибиотики до того, как они достигнут своей мишени.
-

Примеры мутаций, ведущих к устойчивости

- ✓ Фторхинолоны и *gyrA* — мутации в области QRDR (*quinolone resistance-determining region*) изменяют структуру ДНК-гиразы, снижая связывание антибиотика.
 - ✓ Макролиды и рибосомальные белки — мутации в 23S рРНК или белковых компонентах рибосомы приводят к устойчивости к макролидам.
 - ✓ β -лактамазы — мутации и расширение спектра действия ферментов, разрушающих β -лактамы антибиотики, в том числе увеличение экспрессии генов и появление новых активных форм.
-

Современные методы исследования мутаций

Современные технологии позволяют выявлять мутационные изменения на уровне целого генома:

- Полногеномное секвенирование (WGS) — позволяет анализировать все генетические изменения в бактериальном штамме.
- Секвенирование РНК (RNA-seq) — анализ экспрессии генов и выявление изменений регуляции.



- Методы редактирования генома (CRISPR/Cas) — тестирование функциональных эффектов мутаций.
- Сравнительная геномика — сопоставление последовательностей различных штаммов для поиска эволюционных изменений.

Эти методы позволяют исследовать динамику появления устойчивых штаммов, скорость накопления мутаций и функциональные последствия изменений.

Клиническое значение и последствия антибиотикорезистентности

Устойчивая к антибиотикам инфекция требует более длительного и дорогостоящего лечения, повышает риски осложнений и смертности. Появление устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli* и других клинически значимых бактерий представляет серьёзное бремя для здравоохранения. Понимание мутационных механизмов позволяет разрабатывать диагностические тесты для выявления устойчивости, а также стратегические подходы в разработке новых антибактериальных препаратов и комбинированных методов терапии.

Заключение

Мутационные процессы являются фундаментальным источником генетического разнообразия и адаптации организмов, в том числе бактерий. В условиях давления антибиотиков мутации, которые уменьшают чувствительность к лекарствам, подвергаются положительному отбору и становятся доминирующими в популяциях. Современные методы исследования генома помогают выявлять и анализировать такие изменения, что имеет критическое значение для медицины и общественного здоровья. Глубокое понимание механизмов возникновения устойчивости к



антибиотикам необходимо для разработки стратегий профилактики и терапии инфекционных заболеваний в XXI веке.

Список литературы (с PubMed-ссылками)

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance (2025) — <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
2. Misra R. et al. *Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacteria: A Modern Review*. PMID: 41631831 — <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41631831/>
3. Antibiotic Resistance in Bacteria — Comprehensive Review. PMC9404765 — <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9404765/>
4. Antibiotics, Resistome and Resistance Mechanisms — PMID: 30298054 — <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30298054/>
5. Mechanisms of antimicrobial resistance: From genetic evolution to clinical manifestations — PMID: 41522440 — <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41522440/>