



РОЛЬ МУТАЦИЙ В РАЗВИТИИ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ЭВОЛЮЦИИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Фархадова Зарнигорбону

Студентка факультета медицины

Ташкентского Международного университета Кимё

Узбекистан, г. Ташкент

Абдувалиев Анвар Арсланбекович

PhD, доцент кафедры фундаментальных медицинских дисциплин

Ташкентский Международный университет Кимё

Узбекистан, г. Ташкент

Аннотация

Мутации представляют собой стабильные изменения генетического материала, лежащие в основе наследственной изменчивости и адаптации организмов. У микроорганизмов мутационные изменения генов, участвующих в метаболизме, структуре клеточных компонентов и регуляции экспрессии белков, играют ключевую роль в развитии устойчивости к антибиотикам. В данной статье рассматриваются происхождение и классификация мутаций, механизмы их возникновения, молекулярные основы антибиотикорезистентности, а также эволюционно значимые примеры мутаций у клинически важных бактерий. Особое внимание уделено современным методам геномного анализа, применяемым для выявления мутаций, и медицинским последствиям распространения устойчивых штаммов.

Ключевые слова: мутации, бактерии, антибиотикорезистентность, естественный отбор, генетическая изменчивость, эффлюкс насосы, β -лактамазы, геном.



Введение

С открытием антибиотиков в XX веке медицина достигла значительного снижения смертности от бактериальных инфекций. Однако с конца XX столетия устойчивость бактерий к лекарственным препаратам стала одной из глобальных проблем здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения [WHO, 2025], антибиотикорезистентность является критической угрозой глобальному здоровью, так как снижает эффективность терапии, увеличивает длительность госпитализации и повышает смертность пациентов [5].

Антибиотикорезистентность развивается через сложные генетические процессы, в основе которых лежат мутационные изменения в геноме микроорганизмов. Мутации — это стабильные изменения последовательности нуклеотидов, которые могут возникать спонтанно или индуцированно и иметь нейтральное, вредное или адаптивное значение. При воздействии антибиотиков бактерии с мутациями, уменьшающими чувствительность к препарату, получают селективное преимущество и быстро доминируют в популяции [1]. Таким образом, мутации лежат в основе адаптивной эволюции бактериальных популяций.

Цель статьи — всесторонне рассмотреть природу мутаций, их классификацию, механизмы формирования антибиотикорезистентности, примеры значимых мутаций и современные методы исследования этих процессов.

Понятие мутаций и их молекулярная природа

Мутации — это изменения в последовательности нуклеотидов ДНК, которые возникают спонтанно во время репликации или под влиянием внешних факторов и могут передаваться следующим поколениям



микроорганизмов. В нормальных условиях клеточные механизмы репарации исправляют большинство ошибок, возникающих при копировании генетического материала, однако часть из них закрепляется и становится источником генетического разнообразия. Этими изменениями объясняется способность бактерий адаптироваться к изменяющимся условиям среды, в том числе к воздействию антибиотиков, что делает мутации фундаментальным двигателем эволюции микроорганизмов.

Мутации классифицируются по масштабу изменений и по происхождению. По масштабу выделяют **генные, хромосомные и геномные мутации.** **Генные мутации** затрагивают отдельные гены и включают миссенс- и нонсенс-мутации, а также сдвиги рамки считывания, которые могут изменять синтез белка. **Хромосомные мутации** представляют собой перестройки хромосом, такие как инверсии, дупликации и транслокации, которые могут влиять на экспрессию нескольких генов одновременно. **Геномные мутации** связаны с изменением числа хромосом или копий генов, что имеет особое значение для эволюции как бактерий, так и эукариотических организмов [2].

По происхождению мутации делят на **спонтанные и индуцированные.** Спонтанные возникают в результате ошибок репликации ДНК или внутренних химических процессов клетки, тогда как индуцированные мутации вызваны внешними факторами — мутагенами, включая химические соединения, излучение и стрессовые воздействия, например, антибиотики [8].

Механизмы возникновения мутаций разнообразны.

Ошибки репликации приводят к неправильному спариванию нуклеотидов при удвоении ДНК, что может закрепляться в клетке. Активные формы кислорода, возникающие при оксидативном стрессе, способны повреждать ДНК, вызывая точечные мутации и делеции. Нарушения репарационных систем также способствуют накоплению мутаций, поскольку



ошибки репликации не корректируются должным образом. В условиях воздействия антибиотиков бактерии могут демонстрировать повышенную частоту мутаций, так называемый «мутационный взрыв», что ускоряет адаптацию и появление устойчивых штаммов [6, 7].

Мутации как источник генетического разнообразия

Генетическое разнообразие — ключевой фактор эволюции. Мутации создают новые аллели, изменяющие структуру белков и функциональные взаимодействия. Даже редкие мутации становятся значимыми при масштабах популяций бактерий, обеспечивая резерв для естественного отбора. Естественный отбор и закрепление мутаций. Полезные мутации фиксируются в популяции через положительный отбор, вредные отбрасываются, нейтральные могут сохраняться случайно. В условиях антибиотиков происходит сильный селективный пресс: мутации, уменьшающие чувствительность, быстро распространяются [1].

Мутации и антибиотикорезистентность

Антибиотики воздействуют на жизненно важные процессы бактериальной клетки: синтез клеточной стенки, белков, функции рибосом и репликацию ДНК. Под давлением этих препаратов в популяции бактерий возникают спонтанные изменения, которые уменьшают чувствительность к лекарству. При выборе устойчивых форм антитерапия становится неэффективной, а адаптивные мутации закрепляются в популяции через естественный отбор. Например, мутации в гене *gyrA*, кодирующем субъединицу ДНК-гиразы у *Escherichia coli*, изменяют структуру мишени, что снижает эффективность фторхинолонов — антибиотиков, направленных на ингибирование фермента, участвующего в репликации [8]. Это является классическим примером того, как одна точечная мутация может изменить клинический исход терапии. Частота спонтанных мутаций у бактерий



невелика [порядка 10^{-8} – 10^{-10} на нуклеотид за репликационный цикл], но учитывая огромное число делений бактериальных клеток, в популяциях постоянно возникают разнообразные генетические варианты. Большинство из них являются нейтральными или вредными, однако единичные полезные мутации обеспечивают выживание в стрессовых условиях и становятся предметом положительного отбора. Именно таким образом возникновение устойчивых штаммов происходит быстрее, чем классическое накопление изменений по одной характеристике, и приводит к быстрому распространению резистентных генотипов [6].

Механизмы устойчивости к антибиотикам, связанные с мутациями, включают изменение белковой мишени, усиление экспрессии эффлюксных насосов, снижение проницаемости мембраны для лекарственных молекул и ферментативную инактивацию антибиотиков. Изменение мишени антибиотика, как уже упоминалось, приводит к снижению связывания препарата, что наблюдается при фторхинолонах, макролидах и других классах антибиотиков. Усиление работы эффлюксных насосов, обусловленное мутациями в регуляторных областях генов, позволяет эффективно выводить антибиотики из клетки, снижая их внутриклеточную концентрацию и снижая терапевтическую активность [2].

Помимо мутаций, большая часть устойчивости к антибиотикам у бактерий связана с горизонтальным переносом генов (HGT), когда элементы резистентности, такие как плазмиды, транспозоны и интегроны, переходят от одной бактерии к другой, независимо от родства видов [9] Такая передача позволяет быстро распространять комплексные механизмы устойчивости между микроорганизмами, что усиленно наблюдается в клинических условиях. Мутации могут комбинироваться с переносимыми генами резистентности, создавая штаммы с множественной устойчивостью к



различным классам антибиотиков, что представляет серьёзную угрозу здравоохранению [10].

Эволюция микроорганизмов в условиях антибиотического давления является не просто отдельным феноменом, а следствием взаимодействия мутационных процессов, естественного отбора и горизонтального переноса генов. В популяциях бактерий с высокой скоростью размножения и коротким временем генерации даже небольшие изменения в геноме могут привести к значительным феноменам устойчивости в течение нескольких поколений. Это делает бактериальные популяции идеальными моделями для изучения эволюционных процессов в реальном времени и позволяет прогнозировать пути развития резистентности [11].

Современные технологии, такие как полногеномное секвенирование [Whole Genome Sequencing], RNA-seq и методы редактирования генома CRISPR/Cas, дают учёным возможность выявлять и анализировать мутационные изменения на уровне всего генома. Эти методики позволяют не только фиксировать присутствие мутаций, но и оценивать их функциональные эффекты, проводить мониторинг распространения устойчивых штаммов и разрабатывать таргетные подходы к терапии инфекций [11].

Клиническое значение

Клинические последствия развития антибиотикорезистентности обусловлены ростом хронических инфекций, увеличением длительности лечения, повышением риска осложнений и летальности. Появление штаммов *Staphylococcus aureus* с множественной устойчивостью [MRSA], *Mycobacterium tuberculosis* с устойчивостью к первым линиям терапии и множеством устойчивых грам-отрицательных бактерий делает проблему резистентности одной из ключевых задач современной медицины и фармакологии. Антибиотикорезистентные инфекции требуют долгого и



дорогостоящего лечения, повышают риск осложнений и смертность. Понимание молекулярных механизмов мутаций помогает разрабатывать тесты на устойчивость и новые подходы терапии [2].

Заключение

Мутации — фундаментальный источник генетического разнообразия и адаптации микроорганизмов. Под давлением антибиотиков полезные мутации фиксируются через естественный отбор, формируя устойчивые штаммы. Современные методы исследования позволяют выявлять и анализировать мутации, что критически важно для медицины и общественного здоровья. Глубокое понимание механизмов мутаций и их роли в развитии устойчивости к антибиотикам позволяет разрабатывать более совершенные стратегии терапии, включая комбинации препаратов, ингибиторы эффлюксных систем, а также программы рационального использования антибиотиков, направленные на снижение селективного давления и замедление распространения резистентных штаммов.

Литература

1. Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: Is it reversible? *Nat Rev Microbiol.* 2014;12[5]: 320–330. PMID: 24751901 — <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24751901/>
2. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74(3): 417–433. PMID: 20805405 — <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20805405/>
3. Martincorena I. Somatic mutation and evolution in human tissues. *Science.* 2019;364[6440]: 1481–1487. PMID: 31000615 — <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31000615/>



4. Palmer AC. Drug resistance mechanisms. *Annu Rev Med.* 2018;69: 229–245. PMID: 29396014 — <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29396014/>
5. World Health Organization. Antimicrobial resistance [2025] — <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
6. Martinez JL, Baquero F. Mutation frequencies and evolution of antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58[7]: 1021–1030.
7. Hasan CM, Dutta D, Nguyen ANT. Revisiting Antibiotic Resistance: Mechanistic Foundations to Evolutionary Outlook. *Antibiotics (Basel).* 2021 Dec 30;11(1):40. doi: 10.3390/antibiotics11010040.
8. Chypre M, Seaman J, Cordeiro OG, Willen L, Knoop KA, Buchanan A, Sainson RC, Williams IR, Yagita H, Schneider P, Mueller CG. Characterization and application of two RANK-specific antibodies with different biological activities. *Immunol Lett.* 2016 Mar;171:5-14. doi: 10.1016/j.imlet.2016.01.003.
9. Li Y, Iglehart JD, Richardson AL, Wang ZC. The amplified cancer gene LAPTM4B promotes tumor growth and tolerance to stress through the induction of autophagy. *Autophagy.* 2012 Feb 1;8(2):273-4. doi: 10.4161/auto.8.2.18941.
10. Maximiliano Attademo A, Mariela Peltzer P, Carlos Lajmanovich R, Cabagna-Zenklusen M, María Junges C, Lorenzatti E, Aró C, Grenón P. Biochemical changes in certain enzymes of *Lysapsus limellium* (Anura: Hylidae) exposed to chlorpyrifos. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2015 Mar;113:287-94. doi: 10.1016/j.ecoenv.2014.12.021.
11. Zaidi AA, Makova KD. Investigating mitonuclear interactions in human admixed populations. *Nat Ecol Evol.* 2019 Feb;3(2):213-222. doi: 10.1038/s41559-018-0766-1.