

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-248

**ГОНОКОККОВЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ОСТРОВ – МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДРАЙВЕР
РАСПРОСТРАНЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБИОТИКАМ *NEISSERIA GONORRHOEAE******GNOCOCICAL GENETIC ISLAND AS A MOLECULAR DRIVER
OF THE SPREAD OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN *NEISSERIA GONORRHOEAE***

Д. В. Кравцов

Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва

D. V. Kravtsov

Engelhardt Institute of Molecular Biology RAS, Moscow

✉ solo13.37@yandex.ru

Аннотация

Распространение антибиотикорезистентных штаммов *N. gonorrhoeae* является глобальной проблемой здравоохранения. В настоящей работе была установлена связь гонококкового генетического острова (GGI) с устойчивостью к антимикробным препаратам, изучено его генетическое разнообразие в мировой популяции, а также выявлена связь между GGI и сиквенс-типами из широко применяемых схем генотипирования.

Abstract

The spread of antibiotic-resistant strains of *N. gonorrhoeae* is a global public health problem. The present study revealed the association of the gonococcal genetic island (GGI) with antimicrobial resistance, studied its genetic diversity in the world population, and identified the relationship between GGI and sequence types from widely used genotyping schemes.

Гонорея, вызываемая грамотрицательной бактерией *N. gonorrhoeae*, — одна из наиболее распространенных в мире инфекций, передаваемых половым путем. История применения антибиотиков для лечения *N. gonorrhoeae* свидетельствует о стремительном распространении устойчивости к ним, в том числе благодаря механизмам горизонтального переноса генов. Одним из таких механизмов у *N. gonorrhoeae* является система секреции IV типа (T4SS), кодируемая генами гонококкового генетического острова (GGI). Она позволяет *N. gonorrhoeae* выбрасывать во внеклеточную среду ДНК, которая затем специфично распознается пилями клетки-реципиента и рекомбинируется в ее геном (рис. 1).

Был проведен анализ GGI в глобальной выборке в 14 763 геномов изолятов, собранных в 1996–2019 гг. в 68 странах, включая 48 отсекументированных в этой работе геномов из России (GenBank PRJNA768989). Задачами работы являлось изучение генетического разнообразия GGI, выявление ассоциации между GGI и молекулярными типами из традиционных схем молекулярного типирования *N. gonorrhoeae* NG-MAST и MLST, а также установление связи GGI с устойчивостью к антибиотикам.

В ходе анализа выяснилось, что только 66 % изолятов имеют GGI, при этом 22 % из них имеют изменения и поломки в генах GGI, приводящие к потере функциональности T4SS, т. е. способности секретировать ДНК. Была предложена модель генетического разнообразия GGI, предполагающая разделение GGI мировой гонококковой популяции на 51 кластер и 3 суперкластера (рис. 2). Это разделение отражает различия в функциональности GGI у разных изолятов. Системы типирования NG-MAST и MLST с точностью 91 и 83 % соответственно позволяют сделать вывод о наличии GGI и кластера GGI, а значит, о структуре гонококкового острова и о способности изолята секретировать ДНК в среду. Распределение суперкластеров GGI глобально не связано с филогенетикой NG-MAST и MLST, что указывает на многократный горизонтальный перенос GGI, поскольку он сам является мобильным элементом.

Почти все российские изоляты обладали дефектами в критически важных генах, кодирующих белки AtfA и TraG (см. рис. 1), приводящими к потере функциональности GGI, и входили в суперкластер В. Кроме того, эти изоляты были чувствительны к большинству антибиотиков, что согласуется с выявленной в этой работе взаимосвязью между функциональностью GGI и устойчивостью к антимикробным препаратам.

* Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение № 075-15-2019-1660).

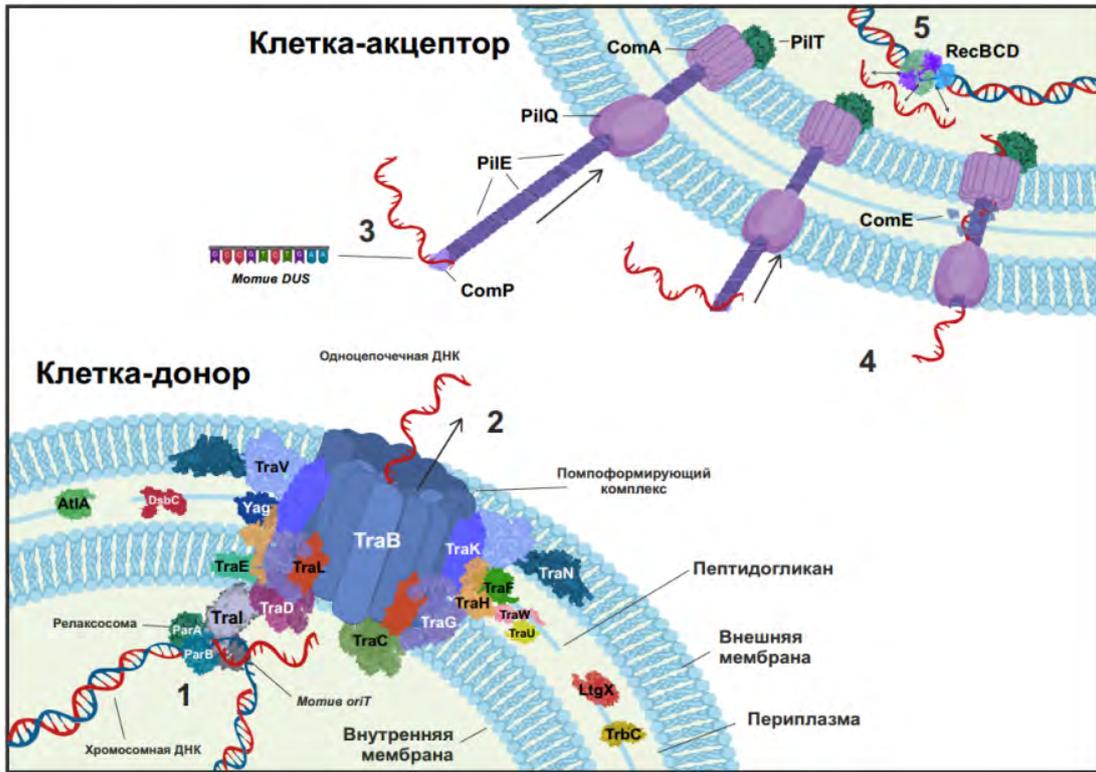


Рис. 1. Механизм работы системы секреции IV типа, кодируемой GGI. Отражены основные компоненты T4SS, системы компетентности и пилей IV типа. Показаны этапы горизонтального транспорта генов с помощью этой системы: 1 — разрезание одной из цепей хромосомы клетки-донора; 2 — одноцепочечная ДНК выходит через помпу T4SS за пределы клетки; 3 — одноцепочечная ДНК связывается с пиллями клетки-акцептора; 4 — происходит втягивание пили, в результате чего ДНК переносится в периплазму клетки-акцептора; 5 — ДНК встраивается в геном клетки-акцептора

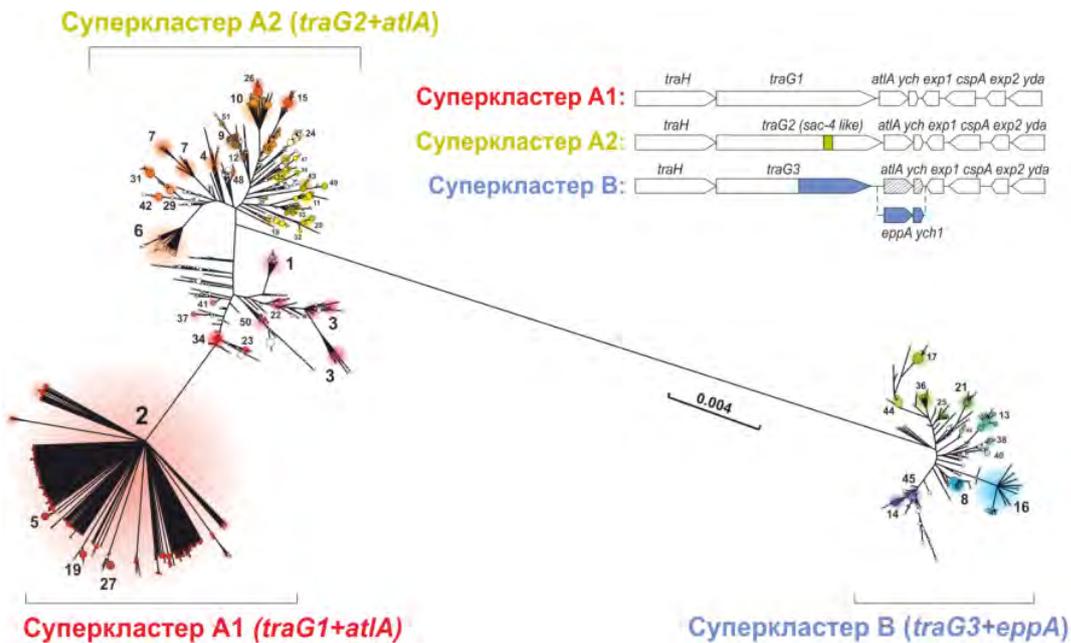


Рис. 2. Филогенетическое дерево, построенное для генов GGI из 9776 геномов. Показаны три суперкластера (A1, A2 и B) и пятьдесят один кластер. Кластеры выделены разными цветами. Справа сверху показаны характерные различия в генах GGI (в основном в генах *traG*, *atlA/eppA* и *ych/ych1*) между суперкластерами

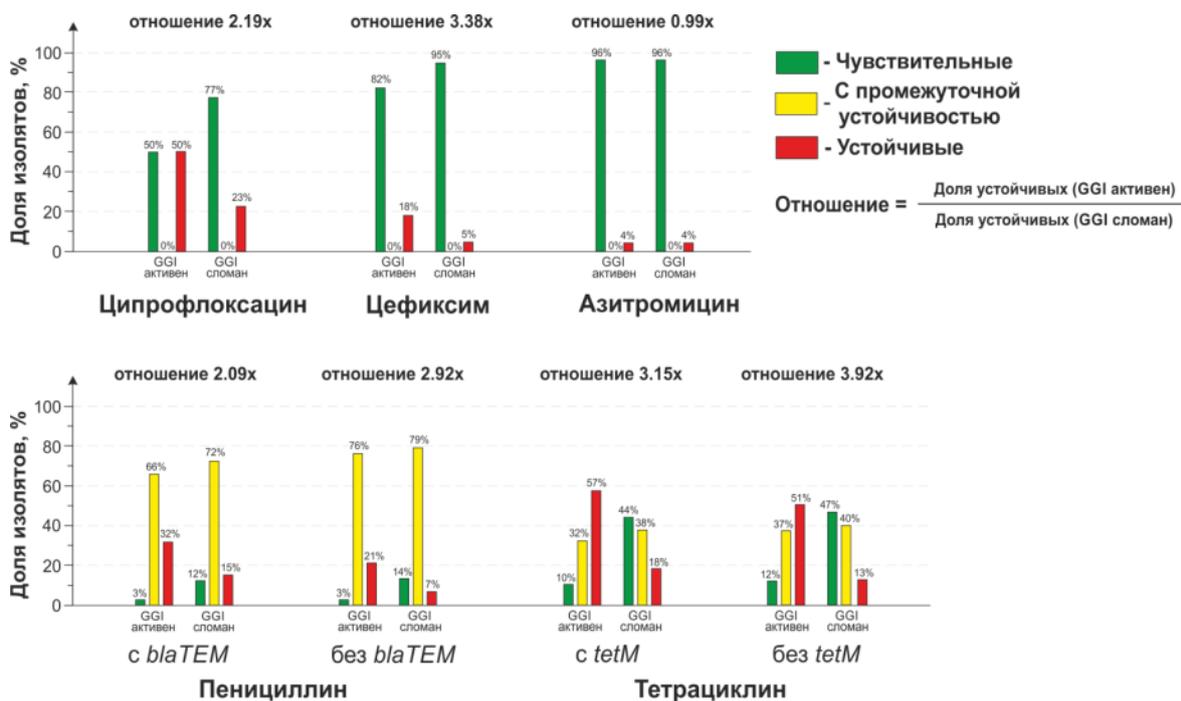


Рис. 3. Распределение изолятов по чувствительности к антимикробным препаратам в зависимости от наличия функционального GGI или нефункционального GGI в геноме. Показано отношение доли устойчивых изолятов с функциональным (активным) GGI к доле устойчивых изолятов с нефункциональным (с поломками) GGI. Для пенициллина и тетрациклина отражено распределение изолятов с учетом тех, кто имел плазмид *blaTEM/tetM*, и без их учета

Было проведено попарное сравнение распределения устойчивости к антимикробным препаратам у изолятов *N. gonorrhoeae* с функциональным и нефункциональным GGI (рис. 3). Была обнаружена статистически значимая связь ($p < 0,001$) между наличием функционального GGI и долей изолятов, устойчивых к применявшимся ранее и применяемым сейчас препаратам для терапии: ципрофлоксацину, цефиксиму, тетрациклину и пенициллину. Это наблюдение свидетельствует о важности определения не только наличия GGI, но и его функциональности для прогнозирования распространения устойчивости к антимикробным препаратам в популяции.