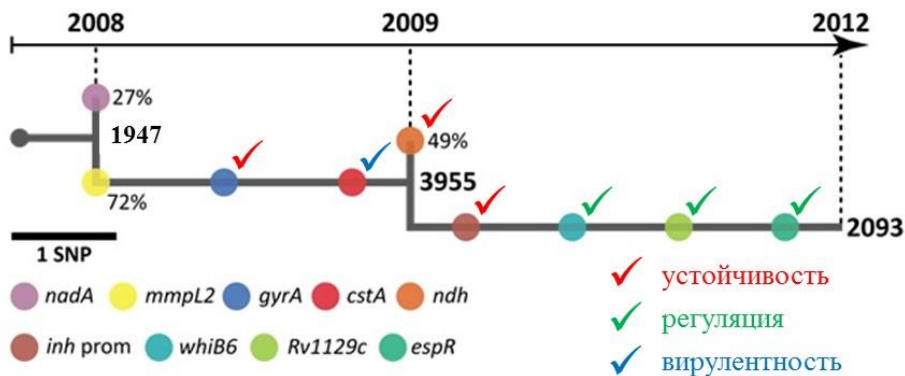




## Геномный анализ штаммов от одного пациента

Штамм	Устойчивость	Антибиотик* (замены, ассоциированные с устойчивостью)								
		STR (RpsL)	INH (KatG)	RIF (RpoB)	EMB (EmbB)	ETH (EthA)	OFX (GyrA)	KAN, CAP, AM (rrs)	PZA (pncA)	PASK
1947	MLTY	R (K43R)	R (S315T)	R (S450L)	R (Q497R)	R (GA110G)	S	R (a1401g)	R (t-11c)	S
3955	ШЛТУ	R (K43R)	R (S315T)	R (S450L)	R (Q497R)	R (GA110G)	R (D94A)	R (a1401g)	R (t-11c)	S
2093	ШЛТУ	R (K43R)	R (S315T) R+ (t-8a) <i>inhA</i>	R (S450L)	R (Q497R)	R (GA110G)	R (D94A)	R (a1401g)	R (t-11c)	S

\*STR - streptomycin, INH - isoniazid, RIF - rifampicin, EMB - ethambutol, ETH - etonamide, OFX - ofloxacin, KAN - kanamycin, CAP - capreomycin, AM - amikacin, PZA - pyrazinamide, PASK - para-aminosalicylic acid



Согласно полученным данным, в ходе ПТТ штамм 3955 приобрел устойчивость к высоким концентрациям INH, а штамм 2093 дополнительной устойчивостью к OFX. В ходе секвенирования в данных штаммах выявлены мутации в гене *gyrA* и промоторе гена *inhA*. Дополнительно, показана смена популяций и даже некоторая борьба популяций в пациенте. Из 9 мутаций только 7 зафиксировались в популяции, а 2 оставшиеся были транзитными. При этом возникшие мутации обнаружены в генах, ассоциированных с устойчивостью, регуляцией и вирулентностью.

При анализе транскриптомных и протеомных данных в первую очередь анализировали гены и белки, соответствующие классическим маркерам резистентности.

**Эволюция генома *M.tuberculosis* внутри пациента.** Точки времени взятия образца обозначаются цифрами над стрелкой. Круги и шестиугольники представляют собой мутации в генах и промоторных областях, соответственно. Частота вариационной аллели показана числами рядом с кругами.

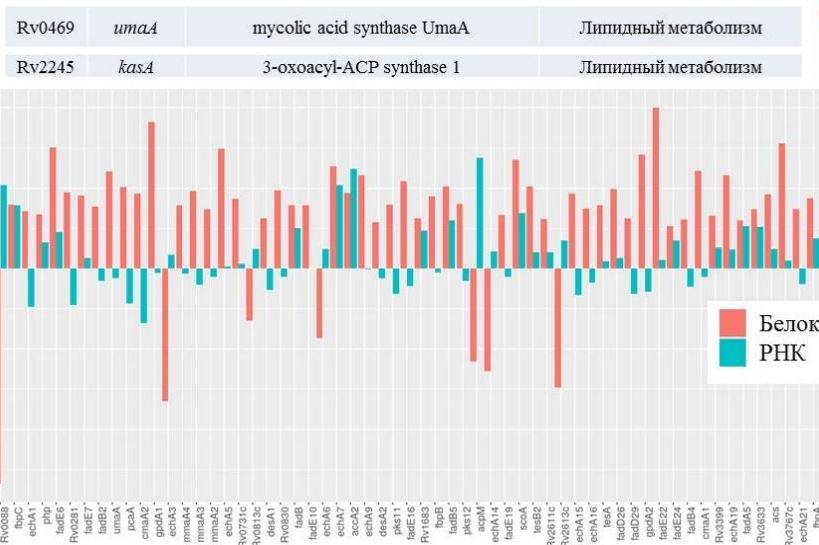
У INH-R штаммов встречаются точечные замены в промоторном регионе *tabA* – *inhA* оперона, в позициях -15 и -8. В этом случае устойчивость реализуется за счет гиперпродукции белка – мишени,

приводя к умеренно устойчивому фенотипу, что наблюдается и в нашем случае. Увеличение выработки белка AhrC частично защищает бактерии от повреждений, вызванных АФК

Классические маркеры резистентности				
Синоним	Ген	Белок	COG-категория	Функциональная категория
Rv1484	<i>inhA</i>	NADH-dependent enoyl-[ACP] reductase	COG0623I	Lipid metabolism
Rv2428	<i>ahpC</i>	alkyl hydroperoxide reductase subunit C	COG0450O	virulence, detoxification, adaptation
Rv1908c	<i>katG</i>	catalase-peroxidase	COG0376P	virulence, detoxification, adaptation
Rv0667	<i>rpoB</i>	DNA-directed RNA polymerase subunit beta	COG0085K	Information pathways
Rv0006	<i>gyrA</i>	DNA gyrase subunit A	COG0188L	Information pathways
Rv0005	<i>gyrB</i>	DNA gyrase subunit B	-	Information pathways

## Изменения в липидном метаболизме

### Биосинтез миколовых кислот

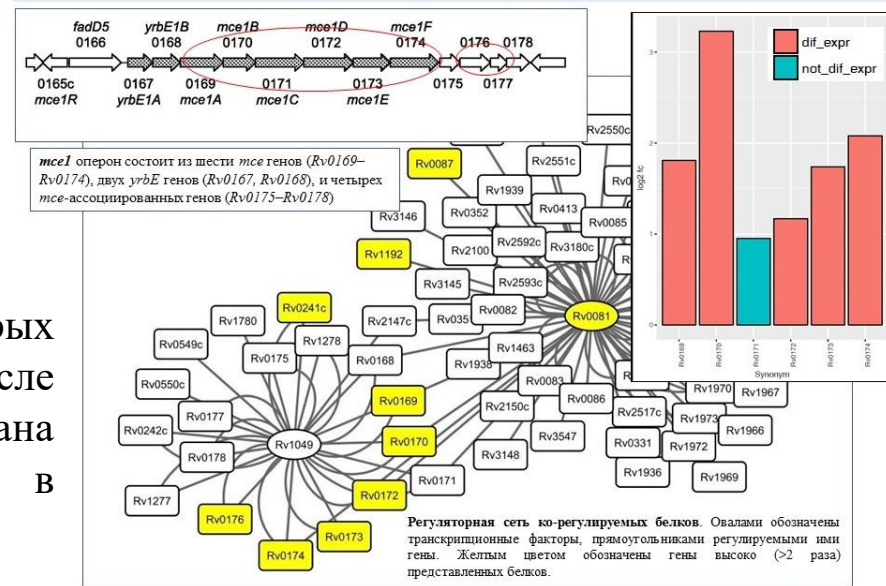


Один из механизмов защиты бактерии это уменьшение проницаемости клеточных оболочек для antimicrobных препаратов. В случае микобактерий главным защитным компонентом клеточной стенки являются миколовые кислоты. Ранее нами была показана увеличенная представленность ферментов синтеза миколовых кислот у представителей кластера по сравнению с H37Rv. В представленной работе детектируем возрастание представленности ключевых ферментов, в частности KasA, в ответ на ПТТ, что может свидетельствовать в пользу улучшенной защиты клеточной стенки от проникновения антибиотика.

Другой путь реализации бактерией феномена устойчивости это активный транспорт препарата из клетки. Так, нами были детектированы изменения в представленности белков ABC транспортеров.

Так например представленность белков, гены которых относятся к *mce1* оперону была выше в штаммах после терапии. При этом ранее нами была показана сниженная представленность этих же белков в штаммах кластера по сравнению с H37Rv

### ABC транспортеры



Использование системного подхода дает возможность получить максимальную информацию об изменениях в клетке на различных биологических уровнях и обобщить ее для лучшего понимания физиологии патогена.