

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический  
университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России  
Научно-исследовательский медико-стоматологический институт (НИМСИ)  
Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии

# ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ МИКРОБОВ

# НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ГЕНОМ

## СВОЙСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ ФОРМ

*изменчивость*

*наследственность*

### ЭВОЛЮЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС ОРГАНИЧЕСКИХ ФОРМ

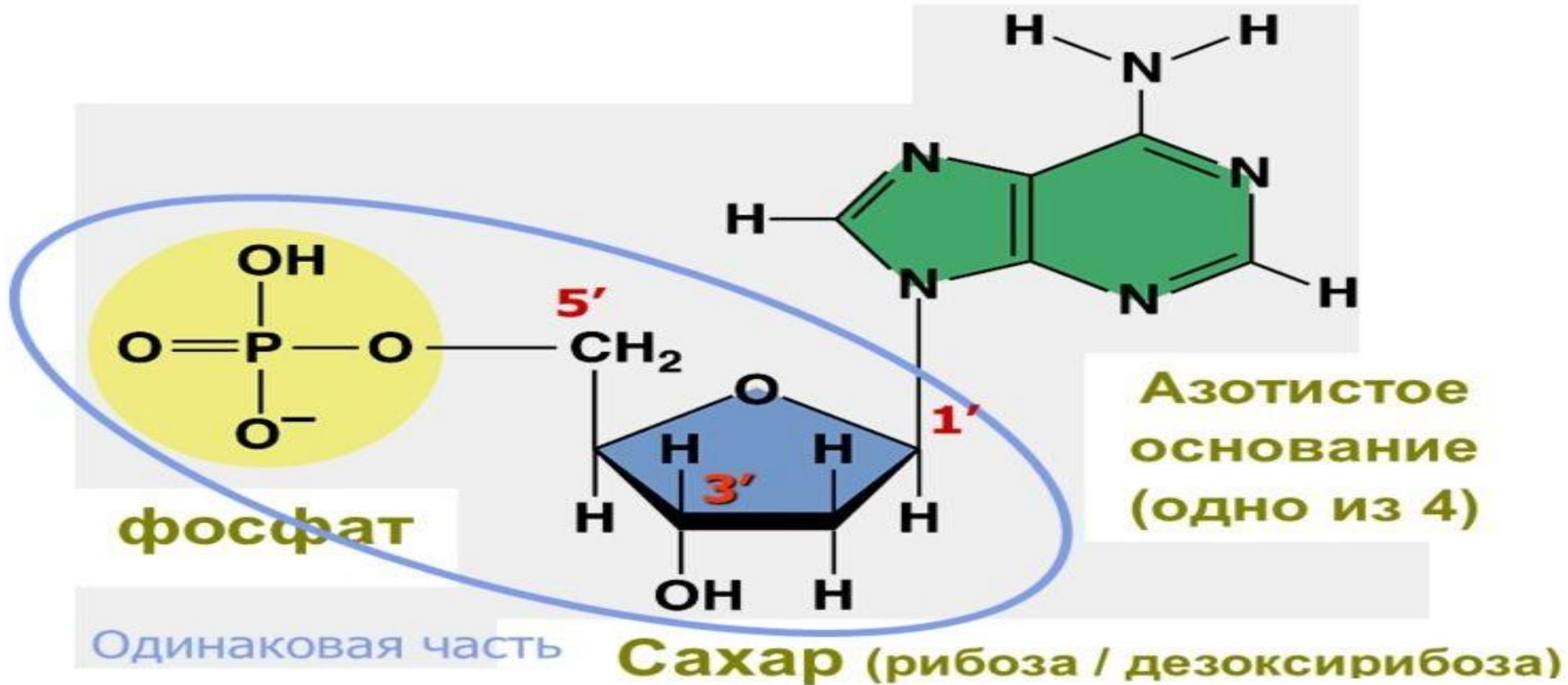
***МИКРОБ*** -  
*идеальная модель*

Гаплоидны ( 1 набор генов в 1 хромосоме)

Дополнительный генетический материал:

- Плазмиды
- Транспозоны
- Is-элементы

Нуклеотид - это (nucleotide) - соединение, в состав которого входит сахар, фосфатная группа и азотсодержащее основание (пурин или пиримидин)



сахаро-фосфатный остров цепи

## *РНК*

рибонуклеиновая

кислота

- Кодирование генетической информации

- Синтез белка

- **иРНК – информационная РНК**

- **тРНК – транспортная РНК**

- **рРНК – рибосомная РНК**

- **мРНК – митохондриальная РНК**

### АЗОТИСТЫЕ ОСНОВАНИЯ

А – аденин

Г – гуанин

У – урацил

Ц - цитозин

## *ДНК*

дезоксирибонуклеиновая

кислота

- Хранение, передача и реализация генетической информации

В подавляющем большинстве случаев макромолекула ДНК состоит из двух цепей, ориентированных азотистыми основаниями друг к другу. Эта двухцепочечная молекула закручена по винтовой линии.

### АЗОТИСТЫЕ ОСНОВАНИЯ

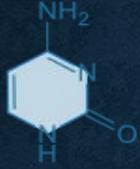
А – аденин

Г – гуанин

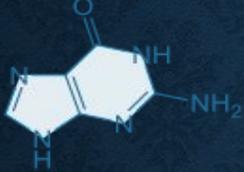
Т – тимин

Ц - цитозин

Cytosine **C**



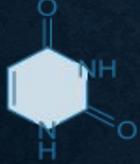
Guanine **G**



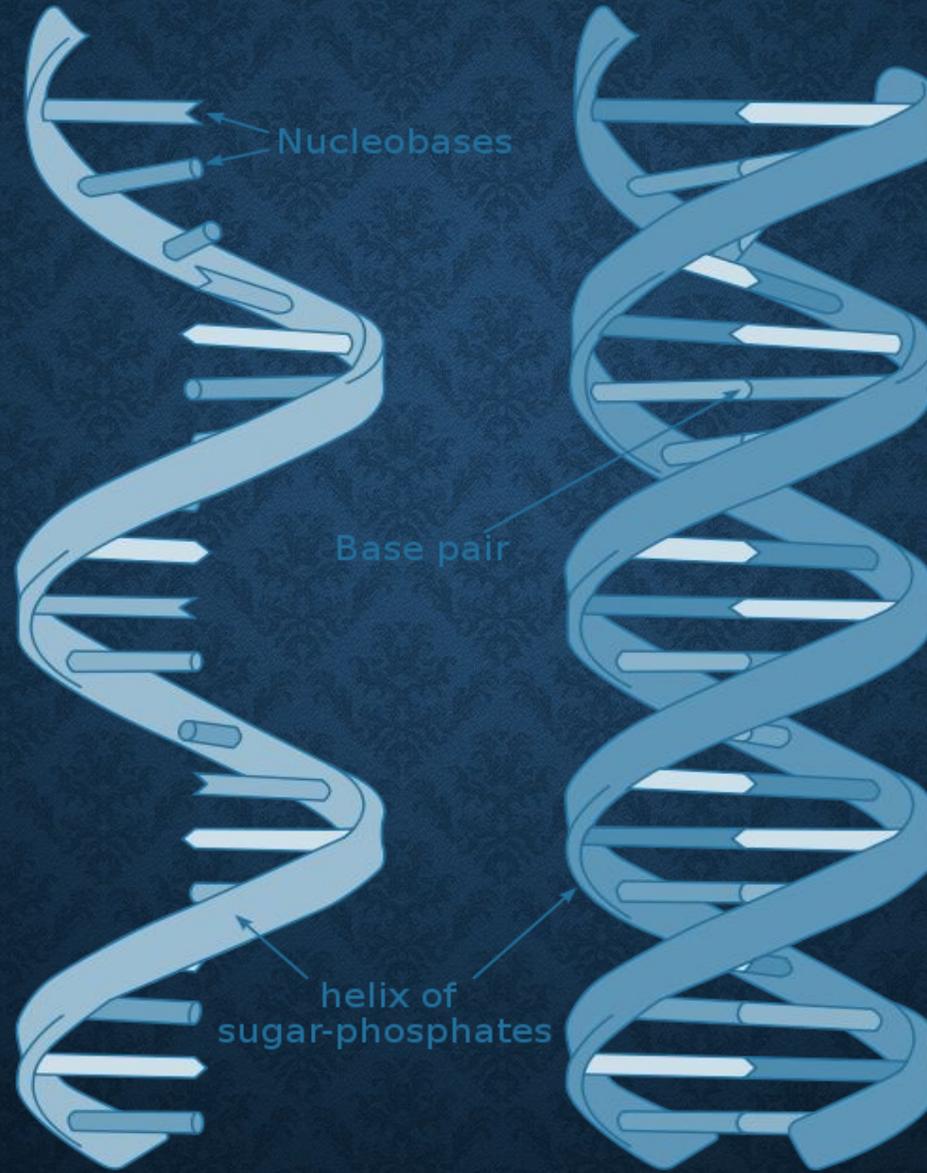
Adenine **A**



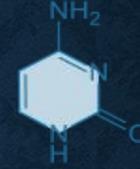
Uracil **U**



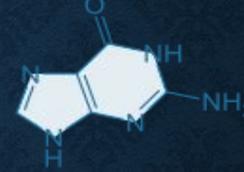
Nucleobases  
of RNA



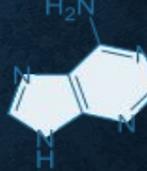
Cytosine **C**



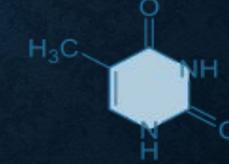
Guanine **G**



Adenine **A**



Thymine **T**



Nucleobases  
of DNA

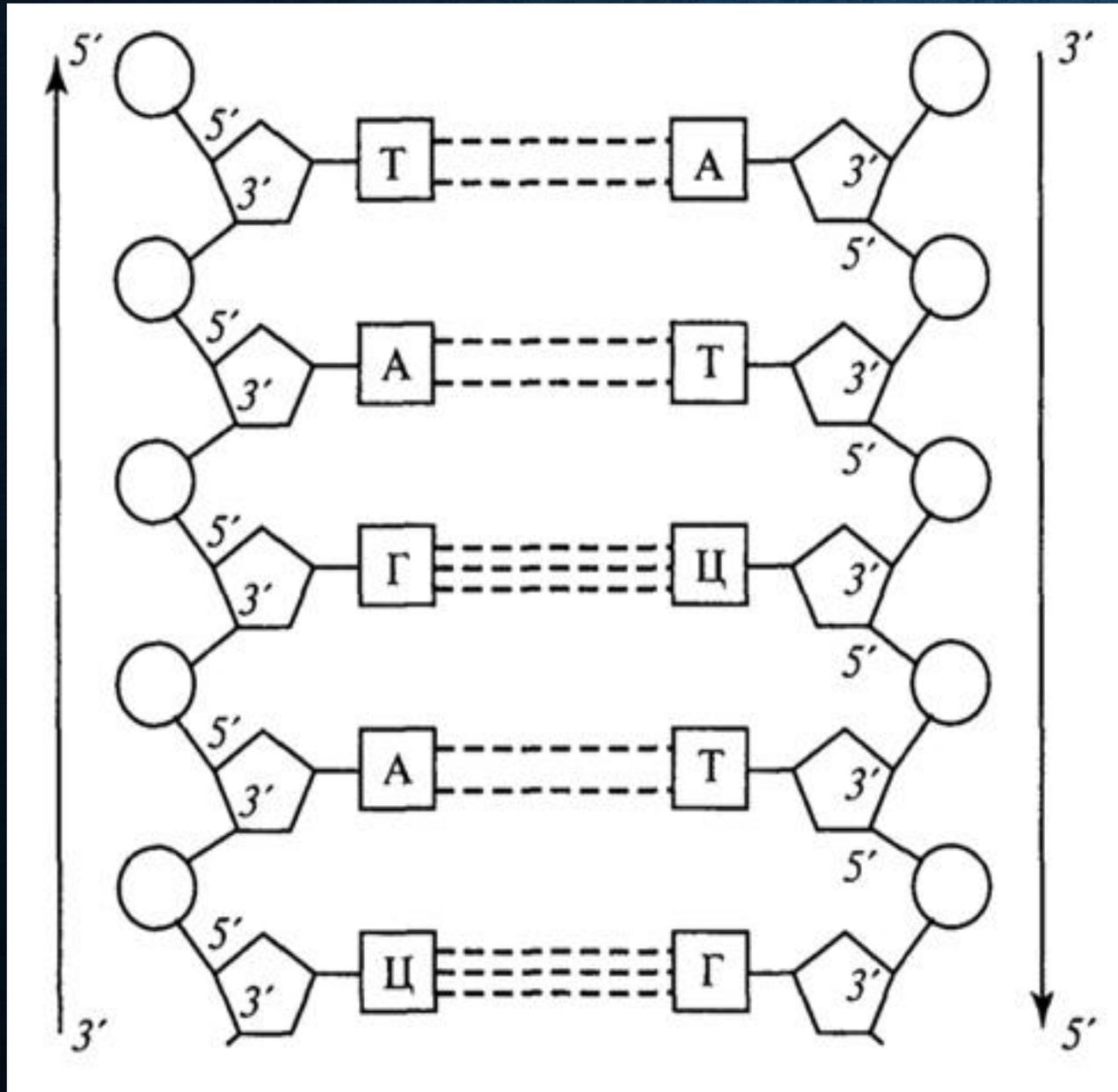
**RNA**

Ribonucleic acid

**DNA**

Deoxyribonucleic acid

# МАКРОМОЛЕКУЛА ДНК



ДНК имеет полярность. На одном ее конце фосфатная группа в положении 5', а на другом – свободная гидроксильная группа в положении 3'. Одна из нитей ДНК всегда называется ведущей, а другая – отстающей (запаздывающей)

**Комплементарность — взаимное соответствие молекул биополимеров или их фрагментов**

Расшифровка структуры ДНК (1953 г.) стала одним из поворотных моментов в истории биологии. За выдающийся вклад в это открытие **Фрэнсису Крику, Джеймсу Уотсону и Морису Уилкинсу** была присуждена Нобелевская премия по физиологии или медицине 1962 г.

- ГЕНОТИП – это совокупность всех генов микробной клетки.

=> Изменение – ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

- ФЕНОТИП – это совокупность свойств микробов, которые выявляются в определенных условиях.

=> Изменение – ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

**Микробы, которые обитают во внешней среде и имеют все свойства, присущие конкретному виду, называются микробами ДИКОГО ТИПА**

- Мутации – это любое стабильное изменение последовательности азотистых оснований ДНК. Бактерия + мутация => мутанты. У таких бактерий произошла утрата или нарушение функции конкретных генов.
- Ауксотрофы – неспособные синтезировать какое-либо органическое вещество
- Прототрофы – способны синтезировать все необходимые им вещества

# РЕПЛИКАЦИЯ ДНК и ДЕЛЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КЛЕТКИ

**ЦИТОКИНЕЗ** – деление бактериальной клетки. Обязательно предшествует репликация дезоксирибонуклеиновой кислоты

Репликация по полуконсервативному способу

**Репликация** (от лат. *replicatio* — возобновление) — процесс синтеза дочерней молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты на матрице родительской молекулы ДНК.

В ходе последующего деления материнской клетки каждая дочерняя клетка получает по одной копии молекулы ДНК, которая является идентичной ДНК исходной материнской клетки.

Этот процесс обеспечивает точную передачу генетической информации из поколения в поколение.

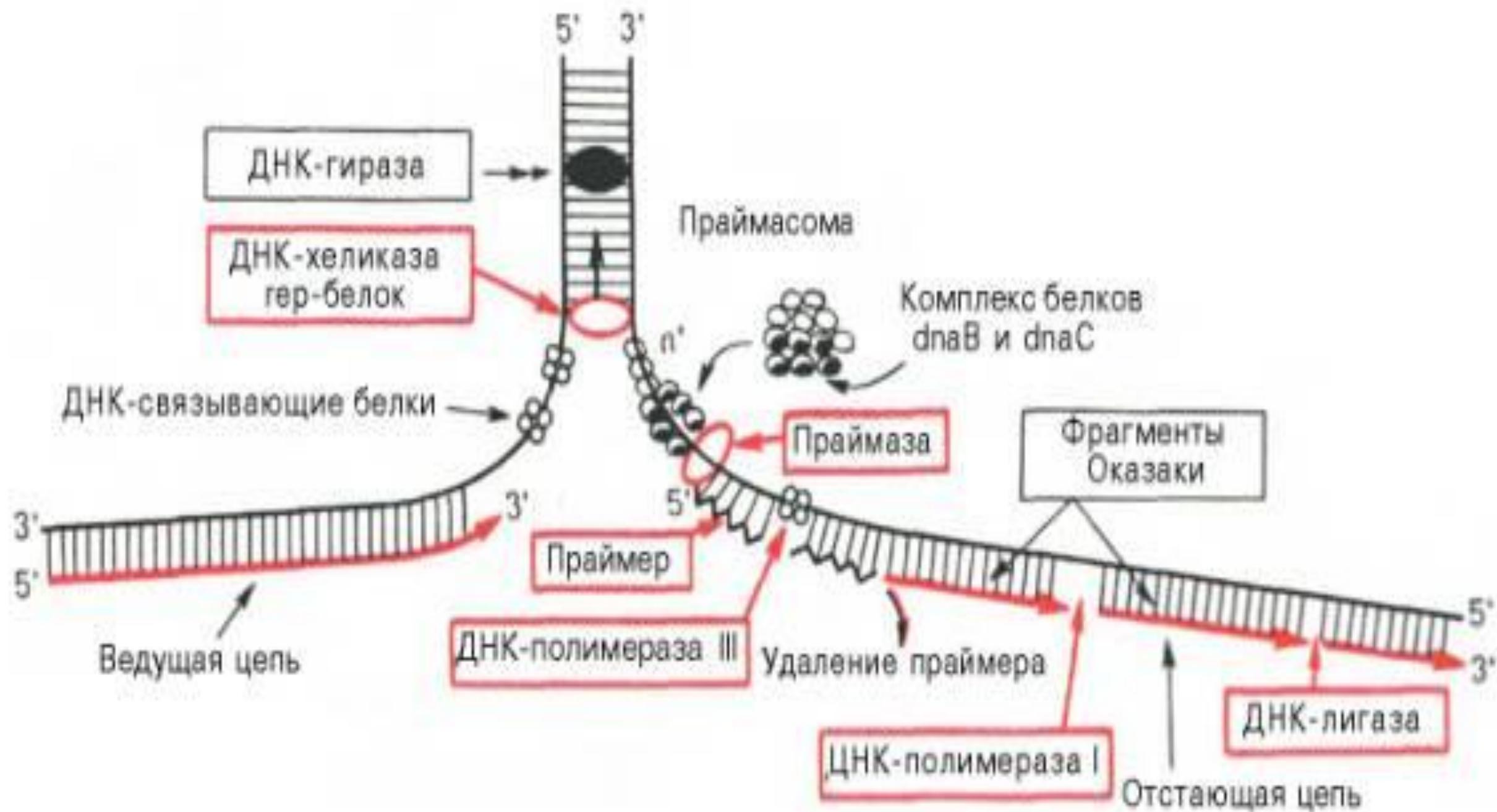
# РЕПЛИКАЦИЯ ДНК и ДЕЛЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КЛЕТКИ

## Характеристики процесса репликации

- МАТРИЧНЫЙ — последовательность синтезируемой цепи ДНК однозначно определяется последовательностью материнской цепи в соответствии с принципом комплементарности;
- ПОЛУКОНСЕРВАТИВНЫЙ — одна цепь молекулы ДНК, образовавшейся в результате репликации, является вновь синтезированной, а вторая — материнской;
- **ИДЁТ В НАПРАВЛЕНИИ ОТ 5'-КОНЦА НОВОЙ МОЛЕКУЛЫ К 3'-КОНЦУ**
- ОРИИДЖИН – начало, область ДНК, прикрепляющаяся к мезосоме, с которой начинается процесс «расплетения» ДНК;
- РЕПЛИКАЦИОННАЯ ВИЛКА – место непосредственной репликации ДНК;
- РЕПЛИКОН — это участок ДНК, который содержит сайт инициации репликации и реплицируется после начала синтеза ДНК с этого сайта. Геномы бактерий – один репликон => репликация **всего генома** является следствием всего одного акта инициации репликации

# Ферментативный комплекс процесса репликации

- **ДНК-гираза** – фермент инициации синтеза ДНК;
- **Топоизомераза** – раскручивание узлов, образующихся перед репликативной вилкой сверхсперилизованными нитями ДНК;
- **Хеликаза** – ферменты обеспечивающие движения вдоль сахарофосфатного остова нуклеиновых кислот и разрыва внутри- или межмолекулярных водородных связей между основаниями;
- **SSB** – белки связывающие одноцепочечные фрагменты ДНК, и предотвращают комплементарное спаривание;
- **ДНК-праймаза** - синтезирует короткий фрагмент РНК, называемый праймером, комплементарный одноцепочечной матрице ДНК (РНК-затравка);
- **ДНК-полимераза I** – задействована в восстановлении ДНК, заделывает «бреши», удаляет РНК-затравку;
- **ДНК-полимераза III** — основная полимераза бактерий, обладающая 3'-5'-экзонуклеазным действием;
- **ДНК-лигаза** – сшивает между собой фрагменты Оказаки.





[www.dnalc.org](http://www.dnalc.org)

*Видео*  
*Основные*  
*моменты*  
*Репликации*  
*ДНК*

# ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ФОРМ ИЗМЕНЧИВОСТИ



На протяжении жизни одной особи возможно многократное появление и исчезновение какого-либо фенотипического признака

Возможность бактерии менять свой фенотип и при этом сохранять жизнеспособность определяется так называемой НОРМОЙ РЕАКЦИИ

# ИЗМЕНЧИВОСТЬ

**ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ**  
(не наследуется)

Во время  
действия  
фактора

После  
действия  
фактора

ЛАБИЛЬНЫЕ

СТАБИЛЬНЫЕ

**ГЕНТИПИЧЕСКАЯ**  
(наследуется)

Мутации

Рекомбинации

трансформация

конъюгация

трансдукция

лизогенная  
конверсия

СПОНТАННЫЕ

ИНДУЦИРОВАННЫЕ

Таким образом, на изменение внешних условий среды обитания, микробы отвечают изменением своих свойств, что способствует сохранению вида.

Временные изменения фенотипа бактерий, не обусловленные изменением генотипа, возникающие в процессе адаптации к новым условиям обитания, получили название **МОДИФИКАЦИЕЙ**

С устранением факторов, приведших к появлению модификацией, у микробов восстанавливается исходный фенотип (**РИВЕРСИЯ**)

# ФОРМЫ ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ (НЕНАСЛЕДУЕМОЙ) ИЗМЕНЧИВОСТИ

## МОДИФИКАЦИИ

### КРАТКОВРЕМЕННЫЕ

Const. Первые генерации (1-2)

### ДЛИТЕЛЬНЫЕ

Const. Ряд поколений



Свойства бактерий: морфологические, биохимические, вирулентные, антигенные и др.

Индуцибельные ферменты – синтезируются микробами только при наличии в среде сопутствующего субстрата. Если нет субстрата – нет синтеза фермента.



Кровяной агар



~~В-галактозидаза~~



Утилизации лактозы нет

Эндо агар



В-галактозидаза



Утилизации лактозы

# ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МОДИФИКАЦИОННОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ

1. Носит групповой характер;
  2. Зависит от окружающих условий;
  3. Является определённой;
  4. Определяется нормой реакции.
- Проявление модификационной изменчивости носит групповой характер, т. е. все особи данного вида, помещенные в одинаковые условия, приобретают сходные признаки.
  - Модификационная изменчивость зависит от конкретных условий окружающей среды.

Фенотипические изменения не затрагивают геном, но находится под его контролем. Генотип определяет и контролирует диапазон фенотипической изменчивости.

Фенотипические изменения позволяют микробам выжить, в зависимости от изменений в окружающей среде (чаще в неблагоприятных для них условиях).

# ФОРМЫ ГЕНОТИПИЧЕСКОЙ (НАСЛЕДУЕМОЙ) ИЗМЕНЧИВОСТИ

**МУТАЦИИ**

СПОНТАННЫЕ  
естественные

ИНДУЦИРОВАННЫЕ  
экспериментальные



**РЕКОМБИНАЦИИ**

*трансформация*

*конъюгация*

*трансдукция*

*лизогенная  
конверсия*

# ФОРМЫ ГЕНОТИПИЧЕСКОЙ (НАСЛЕДУЕМОЙ) ИЗМЕНЧИВОСТИ

## МУТАЦИИ

```
graph TD; A[МУТАЦИИ] --> B[СПОНТАННЫЕ]; A --> C[ИНДУЦИРОВАННЫЕ];
```

### СПОНТАННЫЕ

естественные

– мутации, возникающие при нормальных условиях жизни. Спонтанный процесс зависит от внешних и внутренних факторов (биологические, химические, физические), а также процессе репликации ДНК.

### ИНДУЦИРОВАННЫЕ

экспериментальные

– мутации, возникающие под действием каких-либо мутагенов в экспериментальных условиях.

Мутации, вызывающие появление мутантного фенотипа, называются ПРЯМЫЕ МУТАЦИИ

Мутации, ведущие к восстановлению дикого фенотипа – ОБРАТНЫЕ МУТАЦИИ

ИСТИННЫЕ ОБРАТНЫЕ МУТАЦИИ (РИВЕРСИЯ) – восстановление не только фенотипа дикого типа, а также еще и генотипа. Когда восстанавливается только фенотип дикого типа –

СУПРЕССОРНЫЕ ОБРАТНЫЕ МУТАЦИИ

# ФОРМЫ ГЕНОТИПИЧЕСКОЙ (НАСЛЕДУЕМОЙ) ИЗМЕНЧИВОСТИ

## МУТАЦИИ

### ГЕННЫЕ

в пределах одного гена

### ТОЧКОВЫЕ

Изменяется одна пара нуклеотидов в молекуле ДНК

1. Выпадение или вставка одной пары АО
2. Замена в ДНК отдельных пар АО

### ПРОСТЫЕ

транзиции

НР: пурин на пурин

### СЛОЖНЫЕ

трансверсии

пурин на пиримидин

### ХРОМОСОМНЫЕ

в пределах нескольких генов

### делеция

выпадение

### инверсия

поворот

### дубликация

повтор

# ФОРМЫ ГЕНОТИПИЧЕСКОЙ (НАСЛЕДУЕМОЙ) ИЗМЕНЧИВОСТИ



**Mu-бактериофаг** – способен интегрировать в любой участок бактериальной ДНК, обуславливая мутагенный эффект;

**Is-элементы и транспозоны** – при включении в ДНК – изменение последовательных азотистых оснований по обе стороны включенного элемента

Транспозлируемые элементы – будучи включены в ДНК, могут вызывать наряду с генными мутациями еще и сложные перестройки хромосомных бактерий.

# РЕПАРАЦИЯ КЛЕТОЧНОГО ГЕНОМА

## ФОТОРЕАКТИВАЦИЯ

Наличие видимого света

специальные  
ферменты  
РЕПАРИРУЮЩИЕ  
СИСТЕМЫ

## ТЕМНОВАЯ

Отсутствие видимого света

Репарация (от лат. reparatio — восстановление) — особая функция клеток, заключающаяся в способности исправлять химические повреждения и разрывы в молекулах ДНК, повреждённых при нормальном биосинтезе ДНК в клетке или в результате воздействия физических или химических агентов. Осуществляется специальными ферментными системами клетки. Ряд наследственных болезней (напр., пигментная ксеродерма) связан с нарушениями систем репарации

- Полагают, что от 80 % до 90 % всех раковых заболеваний связаны с отсутствием репарации ДНК.
- Повреждение ДНК под воздействием факторов окружающей среды, а также нормальных метаболических процессов, происходящих в клетке, происходит с частотой от нескольких сотен до 1000 случаев в каждой клетке, каждый час.
- По сути ошибки в репарации происходят так же часто как и в репликации, а при некоторых условиях даже чаще.

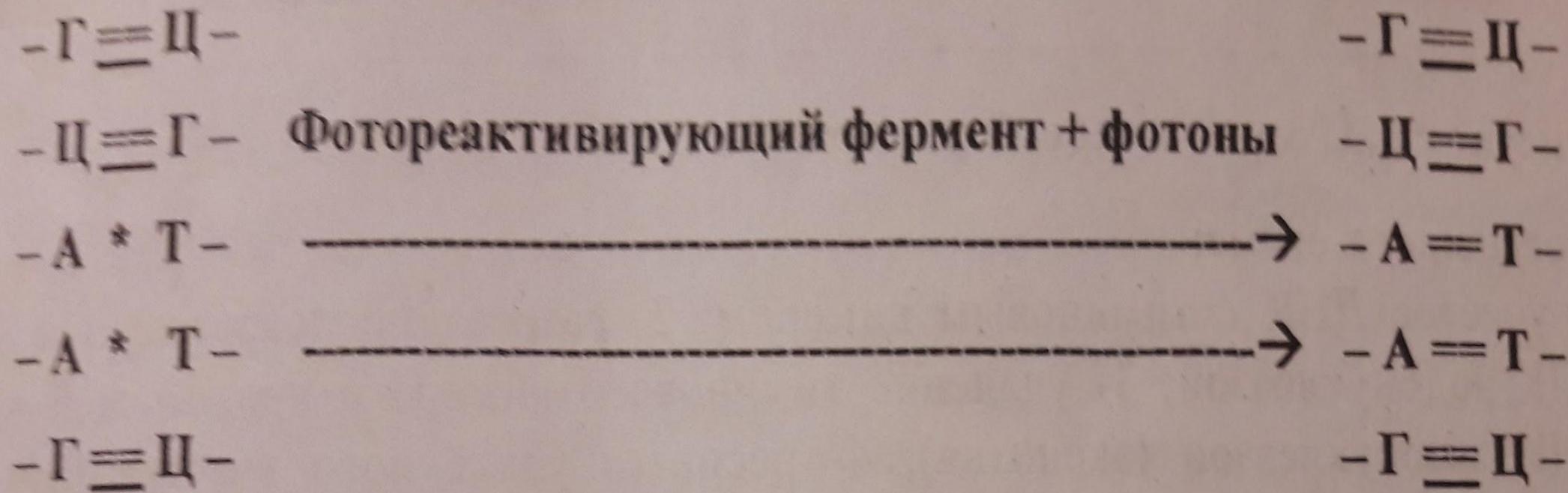
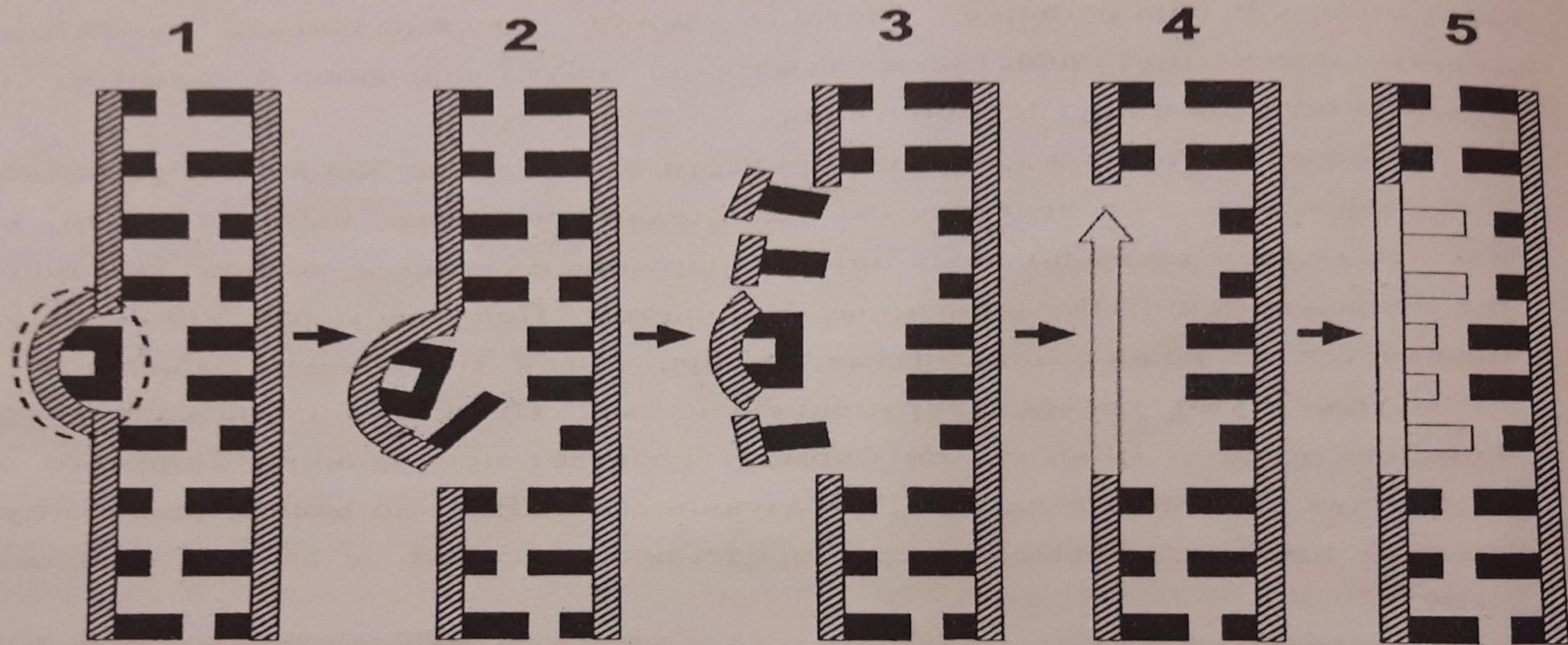


Рисунок 5. Схема световой репарации ДНК (фотореактивации)

Пояснения к схеме:

слева – участок ДНК с тиминовым димером, возникшим под действием УФ-света,  
справа – димер расщеплён и восстановлена нормальная структура ДНК;

\* - разрушение связей А=Т с образованием «аномального» тиминового димера



**Рисунок 6. Схема темновой репарации ДНК.**

Пояснения к схеме:

1- участок ДНК с тиминным димером; 2- разрезание повреждённой нити ДНК эндонуклеазой; 3- удаление тиминового димера и прилежащей части ДНК экзонуклеазой (эксцизия); 4- ресинтез удалённого участка ДНК; 5- зашивание ДНК-лигазой однонитевого разрыва молекулы ДНК

# ФОРМЫ ГЕНОТИПИЧЕСКОЙ (НАСЛЕДУЕМОЙ) ИЗМЕНЧИВОСТИ

## РЕКОМБИНАЦИИ

- Возникновение новых последовательностей ДНК в результате разрывов и перевоссоединений предсуществующих молекул

**ДОНОР** – микроб, передающий генетический материал (фрагмент ДНК)

**РЕЦИПИЕНТ** – микроб, получающий генетический материал (фрагмент ДНК)



*Законная*  
**РЕКОМБИНАЦИИ**

*Незаконная*  
**РЕКОМБИНАЦИИ**

## ТРАНСФОРМАЦИЯ

- Передача генетической информации из разрушенных бактерий-доноров в виде неповрежденной молекулы ДНК в клетки реципиенты

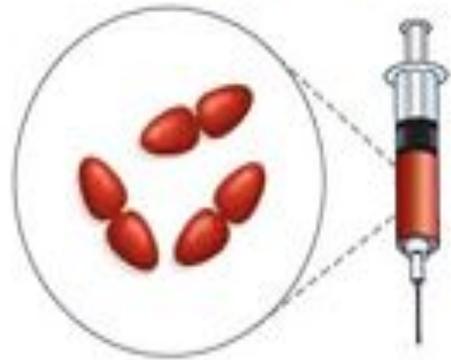
**ТРАНСФОРМАЦИЯ** – процесс проходит без участия Бактериофагов

Трансформация, хотя и с очень низкой частотой, может происходить даже между разными видами бактерий, что помогает установить степень родства между ними.

ДНК, освобождающееся в окружающую среду при лизисе стареющих культур бактерий, в природных условиях обладает трансформирующей способностью. Это значит, что трансформация является одним из природных способов обмена генетическим материалом у бактерий.

1928 год. Ф. Гриффит. Английский журнал «Гигиена»

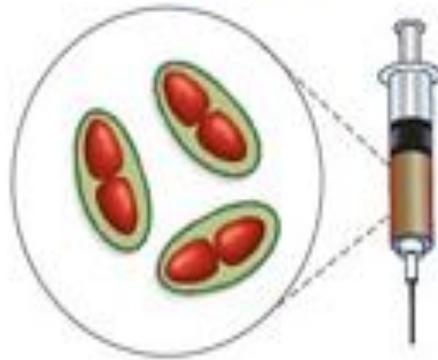
R штамм



Мыши выжили

А

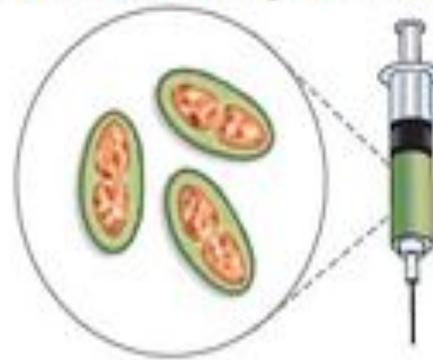
S штамм



Мыши погибли

Б

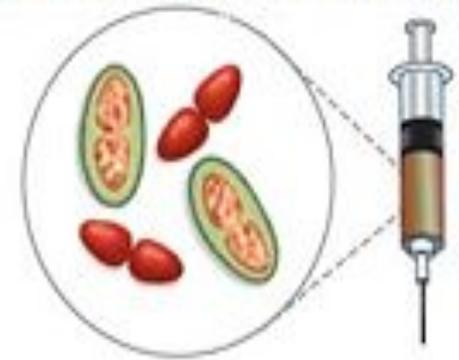
Клетки S штамма,  
убитые нагревом



Мыши выжили

В

R штамм + убитые  
нагревом S бактерии



Мыши погибли

Г

# ТРАНСФОРМАЦИЯ

**1 этап** – адсорбция выделившийся трансформирующей ДНК из клетки донора на рецепторах бактерии – реципиента. Разрушение во внешней среде (физические или химические факторы), а также аутолиз.

**2 этап** – разрезание двунитевой молекулы ДНК, адсорбированной на поверхности бактерий.

**3 этап** – деградация одной из нитей двунитевых фрагментов трансформирующей ДНК.

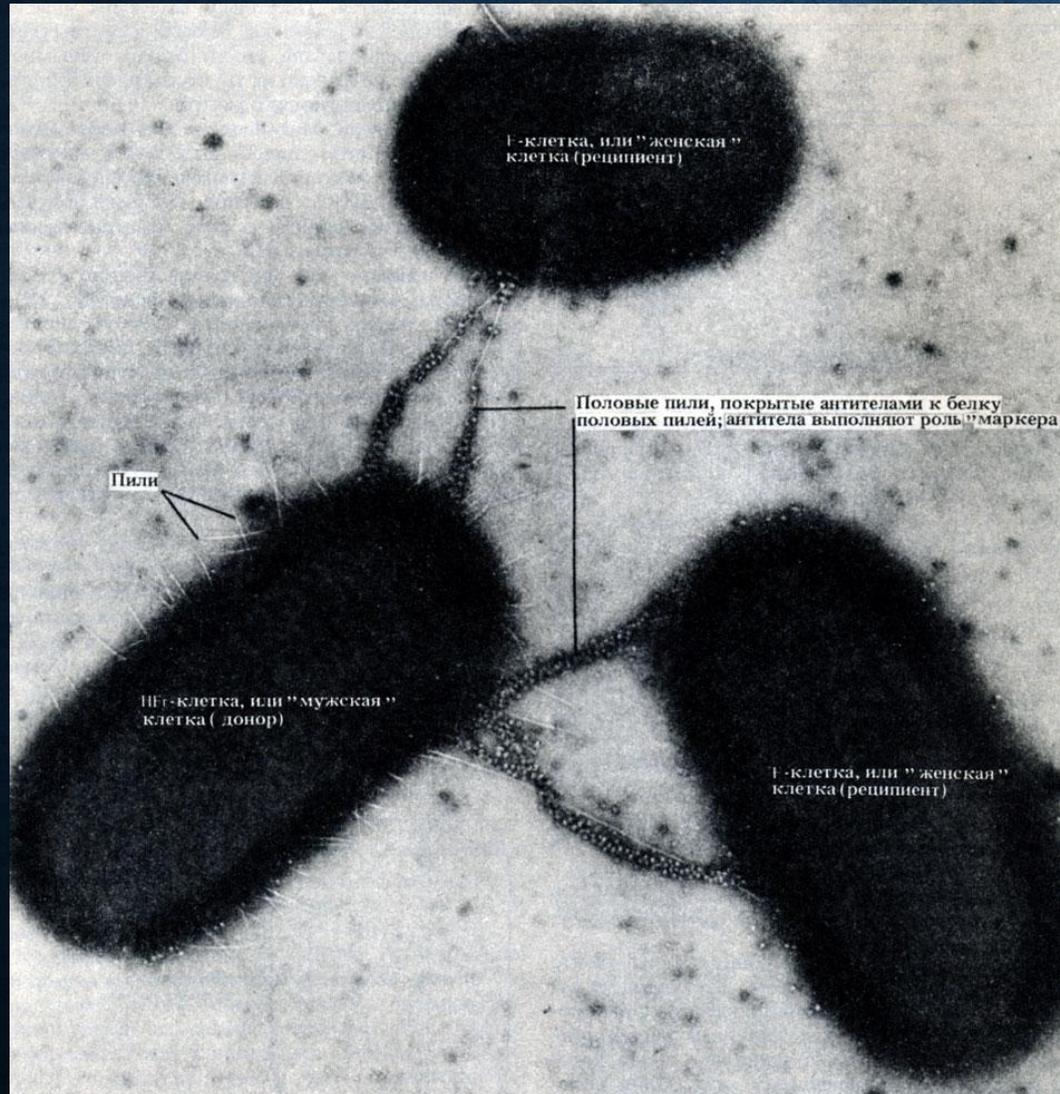
**4 этап** – синтез белка-лоцмана. Белок соединяется с однонитевыми фрагментами трансформирующей ДНК.

**5 этап** – интеграция поступившего в цитоплазму трансформирующего однонитевого фрагмента ДНК.

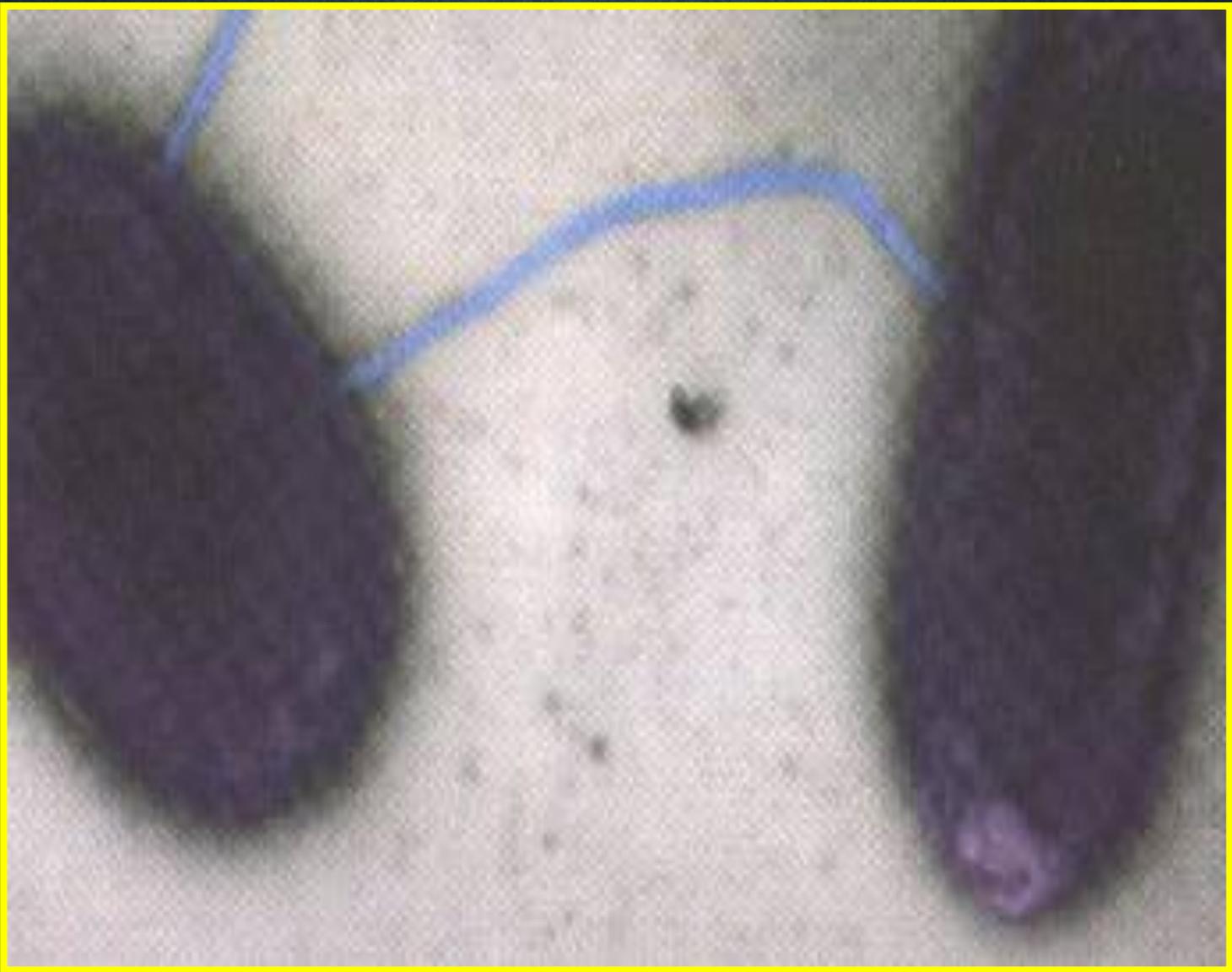
- Компетентность – это способность бактерий воспринимать (поглощать) трансформирующую ДНК. Фаза в конце лог-фазы (стадия лог-фазы III – замедление роста)
- Компетентность зависит от синтеза белка-лоцмана

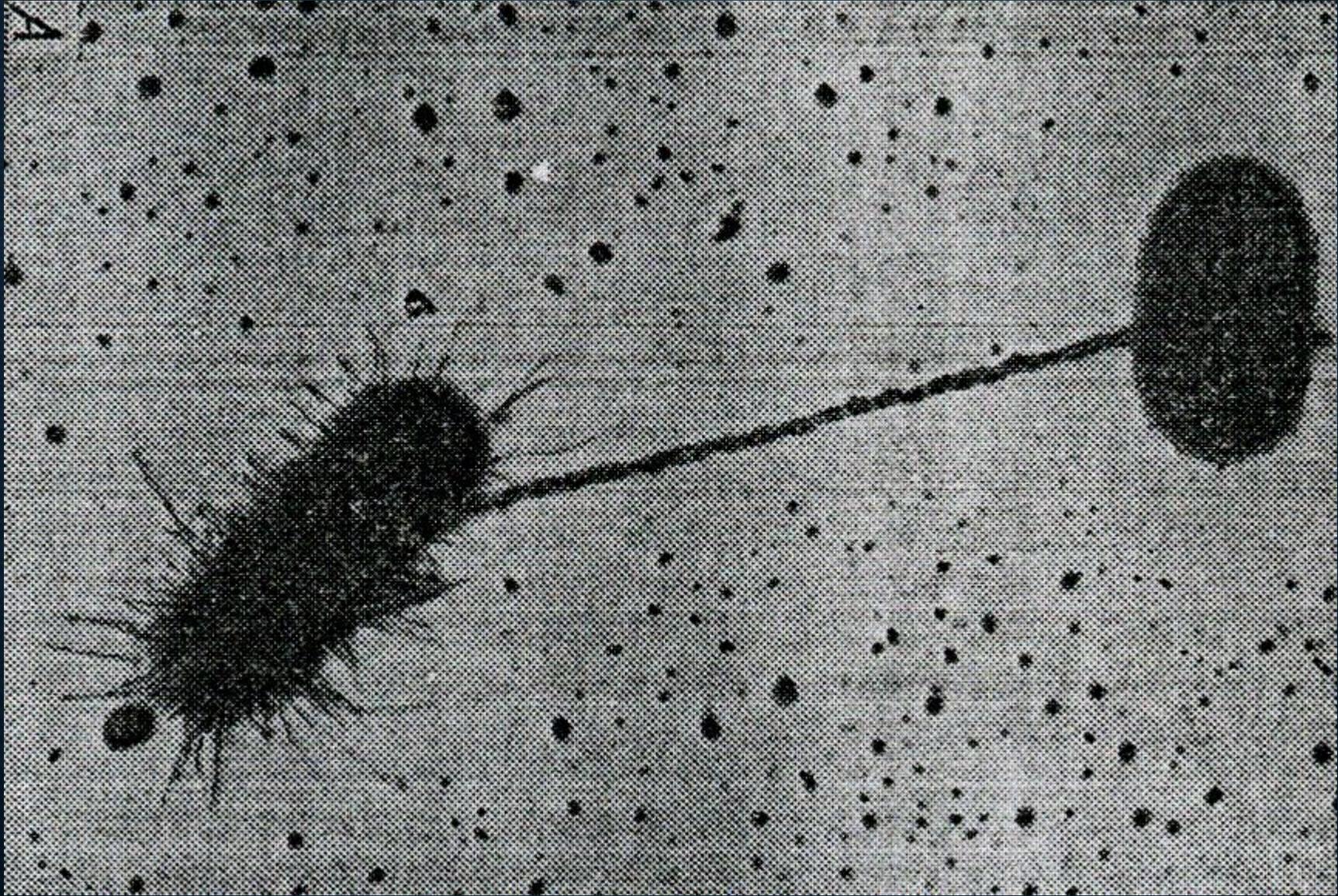
**ТРАНСФОРМАЦИЯ БАКТЕРИЙ МОЖЕТ ПРОИСХОДИТЬ КАК *in vivo*, ТАК И *in vitro***

# КОНЪЮГАЦИЯ – (Ледерберг и Тейтум, 1946)



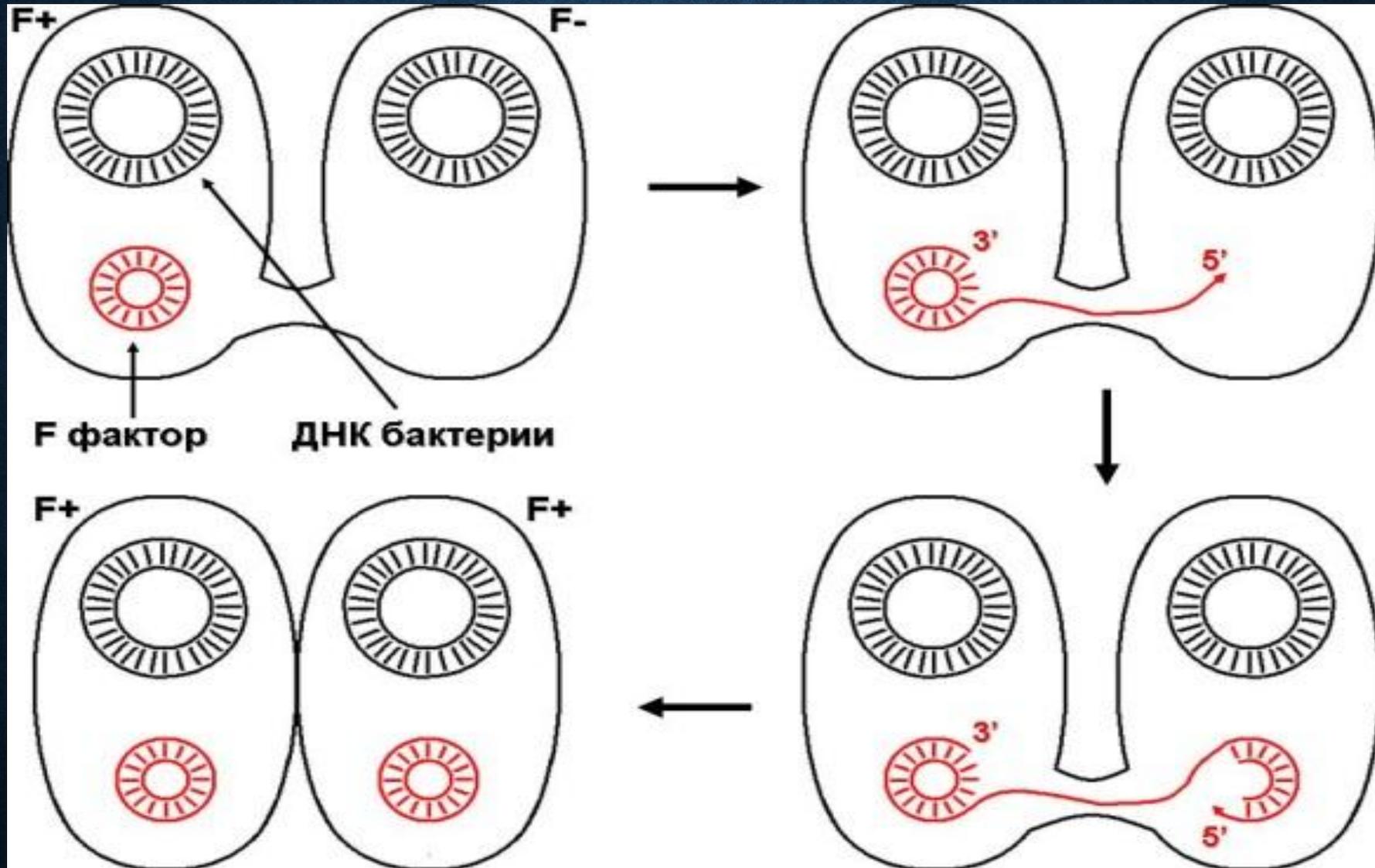
Передача генетического материала от бактерии-донора к бактерии-реципиенту при непосредственном контакте.



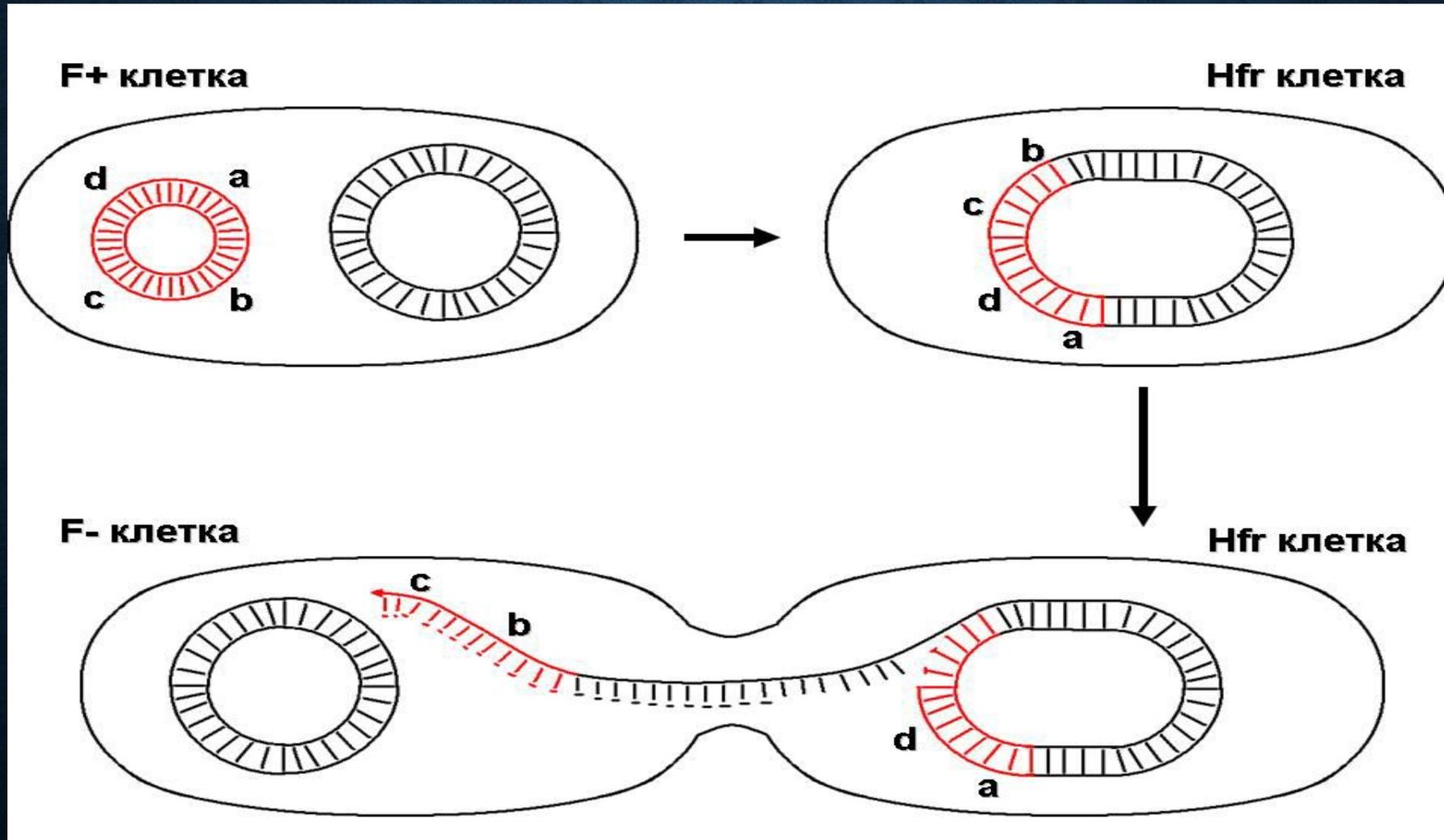




# Передача ДНК полового фактора F(+) от клетки – донора к F(-) в процессе репликации у бактерии



# Образование Hfr – бактерий и процесса конъюгации между Hfr – клеткой (донором) и F<sup>-</sup> реципиентом



# ПЛАЗМИДЫ и МИГРИРУЮЩИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭЛЕМЕНТЫ

Плазмиды – небольшие кольцевые двухцепочечные молекулы ДНК. Плазмиды содержат от 40 до 50 генов. Они присутствуют в клетках, могут компенсировать дефекты, возникающие в их метаболизме, а также кодировать новые признаки, которые помогают выживать в изменившихся условиях среды.

## *КОНЪЮГАТИВНЫЕ*

Процессы конъюгации бактерий

## *НЕКОНЪЮГАТИВНЫЕ*

Самостоятельно не переходят в другие клетки

**Плазмиды, находясь в цитоплазме бактерий, способны к самостоятельной репликации**

**Плазмиды – необязательный компонент клетки. Если они есть – могут менять фенотип**

*F-плазмиды*

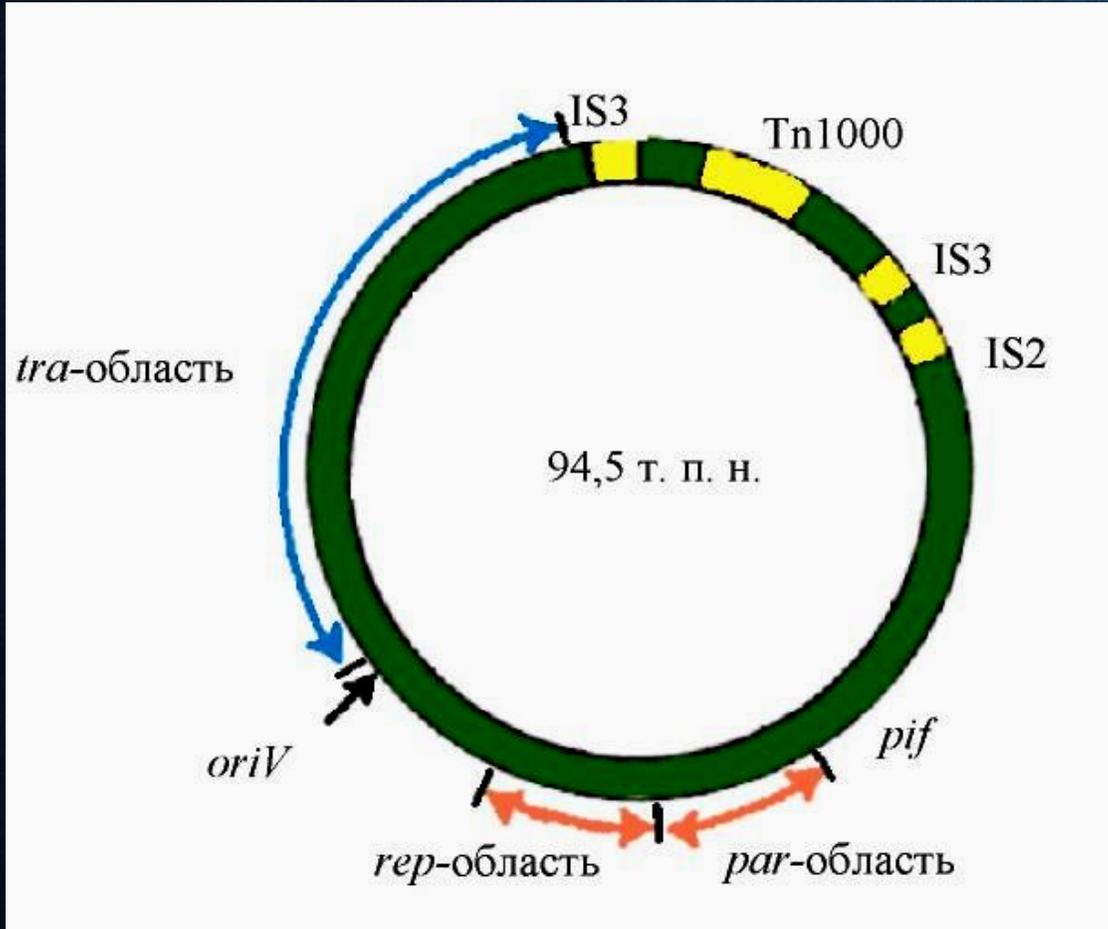
*Криптические плазмиды*

*R-плазмиды*

*Бактериоциногенные плазмиды*

*Плазмиды биодеградации*

# F-ПЛАЗМИДА



F-плазмида. E.coli

Обеспечивают участие в конъюгации между бактериями с помощью кодируемых ими **половых пилей**.

- При наличие их в цитоплазме бактерий (независимое положение от хромосомы) в клетку реципиента передается только их генетический материал
- При интеграции в хромосомы доноров – мобилизация перехода генов самой бактериальной хромосомы (Hfr – штамм)

# БАКТЕРИОЦИНОГЕННАЯ ПЛАЗМИДА

Большинство видов бактерий выделяют белковые антибактериальные вещества — **БАКТЕРИОЦИНЫ** (бактерицидная активность только в отношении близкородственных видов).

## ПЛАЗМИДЫ КОДИРУЮЩИЕ СИНТЕЗ БАКТЕРИЦИНОВ

Col-плазмиды

2 оперона (основных)

гены, детерминирующие синтез колицинов

TRA-оперон



конъюгативные плазмиды

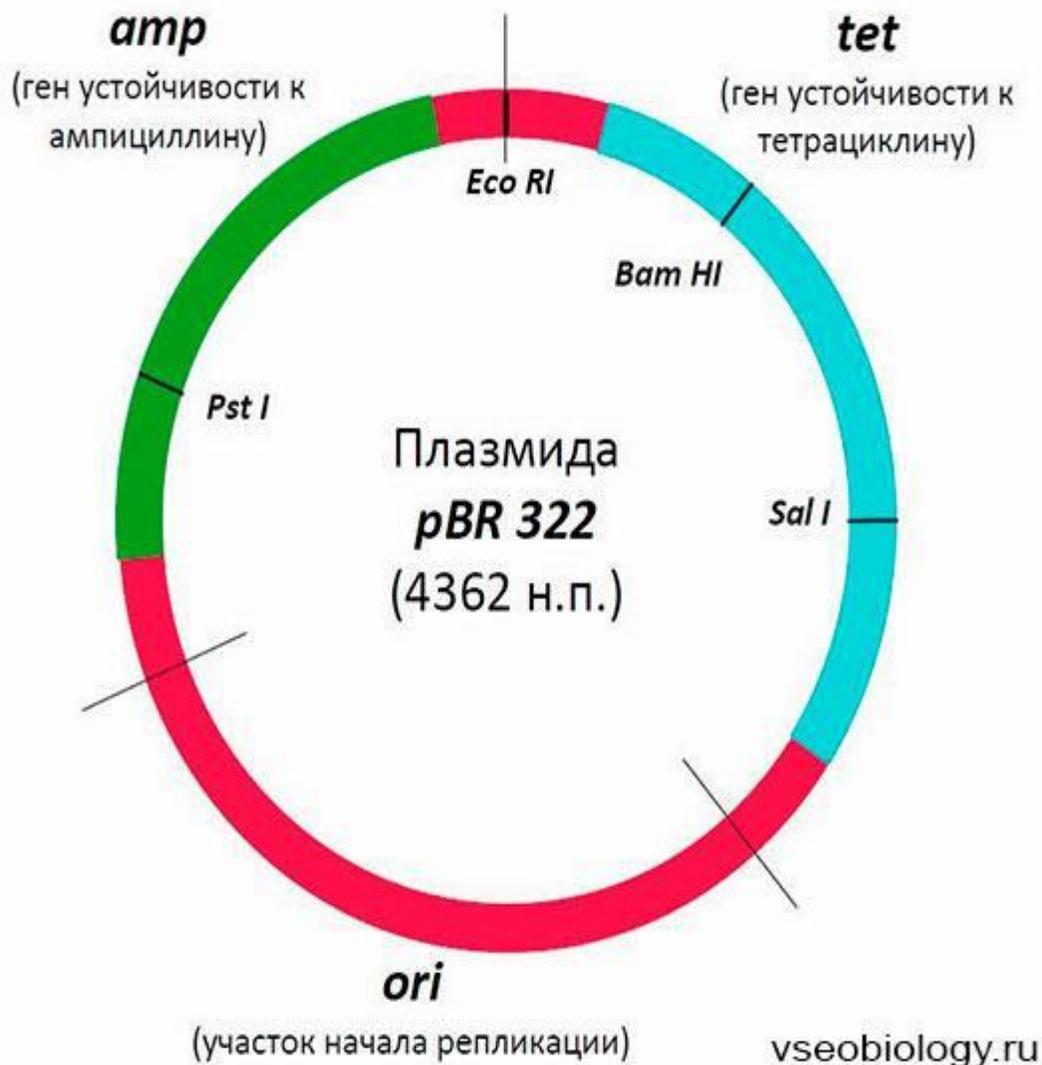
- а. Колицины представляют собой белки
- б. Более 25 типов колицинов
- в. Колицины не действуют на клетку, несущую колициногенную плазмиду идентичного типа
- г. Колицины убивают бактериальную клетку, но не лизируют ее

# БАКТЕРИОЦИНОГЕННАЯ ПЛАЗМИДА

Col-плазмида отличается от других плазмид рядом присущих только ей особенностей

- В отличие от других конъюгативных плазмид Col-плазмида редко интегрирует в нуклеоид. Хотя все конъюгативные плазмиды по определению способны это делать, иначе они не смогли бы мобилизовывать на перенос участок бактериальной хромосомы
- Col-плазмида обычно репрессирована, т.е. информация с нее не снимается. Т.е. признак, который она детерминирует, в обычных условиях клетке не нужен.
- Когда же данный признак становится востребован и Col-плазмида дерепрессируется, то бактериальная клетка синтезирует колицины и погибает. Другими словами, Col-плазмида является потенциально летальной.

## R-ПЛАЗМИДА (*resistance – устойчивость*)



РЕЗИСТЕНТНОСТЬ – 3 пути: мутации; рекомбинации; плазмиды с геном, кодирующим устойчивость к лекарственным препаратам

R-фактор передаётся при трансдукции и обычно делении клетки. Некоторые R-плазмиды могут передаваться при конъюгации бактерий, то есть являются конъюгативными. Возможна передача R-плазмид между бактериями различных видов, родов и даже семейств

С действием R-плазмид часто бывает связан тот факт, что некоторые бактериальные заболевания с трудом поддаются лечению при помощи известных на данный момент антибиотиков

# R-ПЛАЗМИДА (*resistance – устойчивость*)

2 фрагмента ДНК

***RTF***

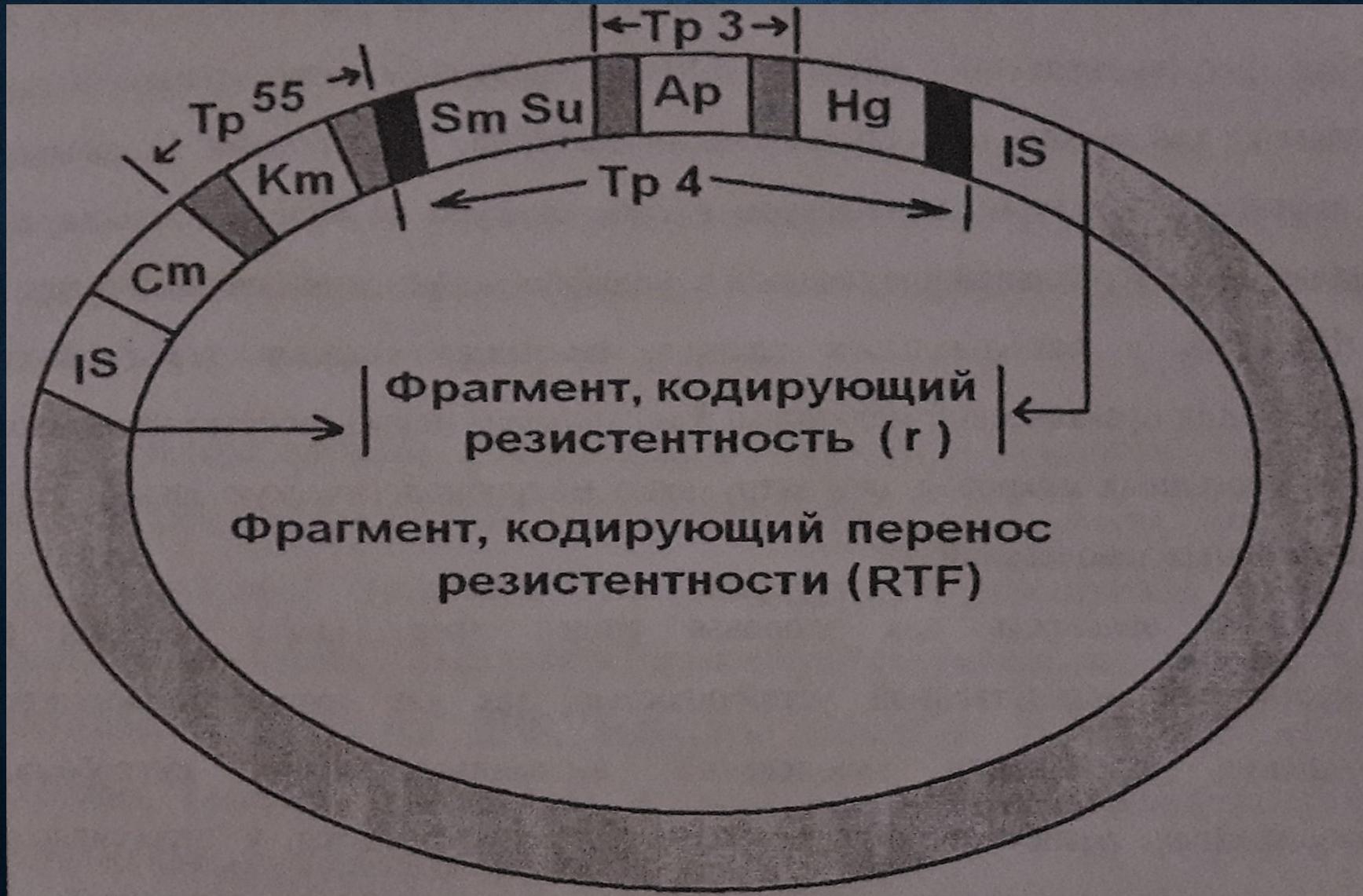
Содержит гены, кодирующие его репликацию и перенос в другие клетки

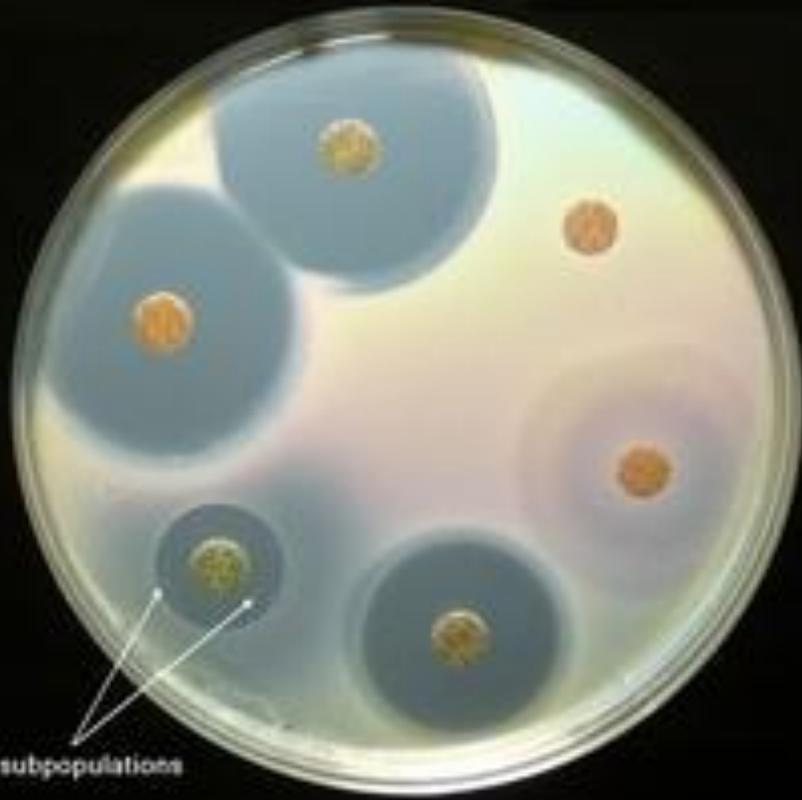
***r-гены***

Устойчивость к конкретным лекарственным препаратам  
R/S Мишень действия АБ  
*остается неизменной*

Передача R-фактора путем конъюгации осуществляется благодаря тому, что они кодируют синтез половых пилей у бактерий. Такие бактерии выступают в роли донора. Влияние генов репрессоров, имеющихся в R-факторах - прекращение синтеза половых пилей.

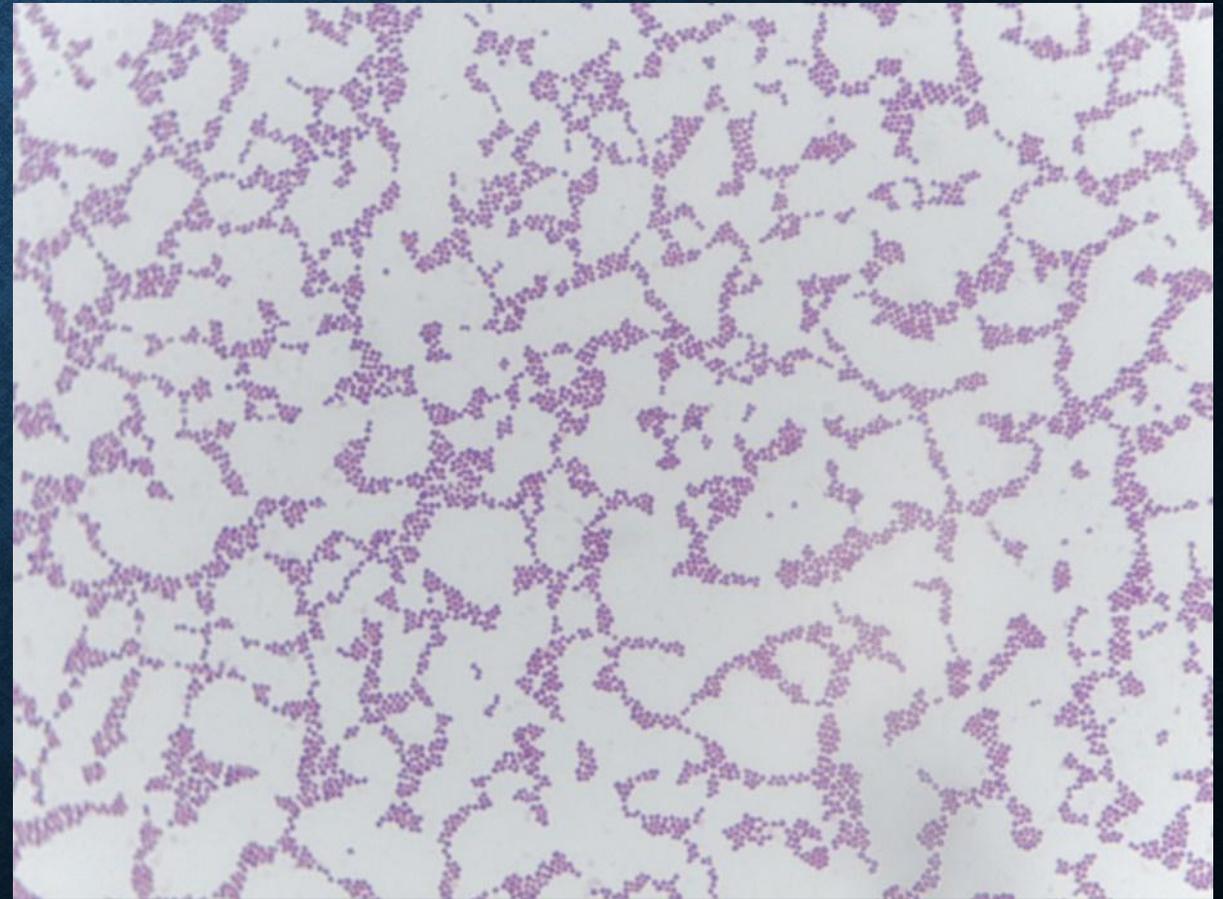
# R-ПЛАЗМИДА (*resistance – устойчивость*)





resistant subpopulations

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*



# ТРАНСПОЗИРУЕМЫЕ (МИГРИРУЮЩИЕ) ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭЛЕМЕНТЫ

- Сегменты ДНК, самостоятельно перемещающиеся в пределах хромосомы бактерий, а также способны переходить в состав ДНК других бактерий, плазмид и бактериофагов.

*Is - элементы*

*транспозоны*

*Ми-бактериофаг*

ОСУЩЕСТВЛЯЮТ НЕЗАКОННУЮ РЕКОМБИНАЦИИ  
(вызывают генные и хромосомные мутации)

ТРАНСПОНАЗА

фермен

T

ПЕРЕМЕЩЕНИЕ

РЕКОМБИНАЦИИ

## *Is - элементы*

- Это линейные участки ДНК, состоящие из 700-1750 пар азотистых оснований, имеющие на концах инвертированные повторы (палиндромы) оснований, реплицирующихся в обратном порядке. Имеют только гены, обеспечивающие им перемещение.

## *транспозоны*

- Это сегменты ДНК, содержащие 2000-25000 пар нуклеотидов. Их концы фланкированы инвертированными повторами до 1500 пар азотистых оснований. Этими повторами являются Is-элементы. Есть наличие генов, которые не связаны с функцией перемещения. Большинство генов детерминируют устойчивость к лекарственным препаратам.

## ФУНКЦИИ IS-ЭЛЕМЕНТОВ

- Координирующая - взаимодействие транспозонов, плазмид, умеренных фагов между собой и хромосомой бактерии, обеспечивая их репликацию.
- Регуляторная - вызывают инактивацию генов, или служат промоторами (участки ДНК, регулирующие экспрессию клеточных генов).
- Индуцируют мутации по типу делеции или инверсии

## ФУНКЦИИ ТРАНСПОЗОНОВ

- Регуляторная.
- Кодированная.
- Индуцируют мутации.
- Вызывают хромосомные aberrации.

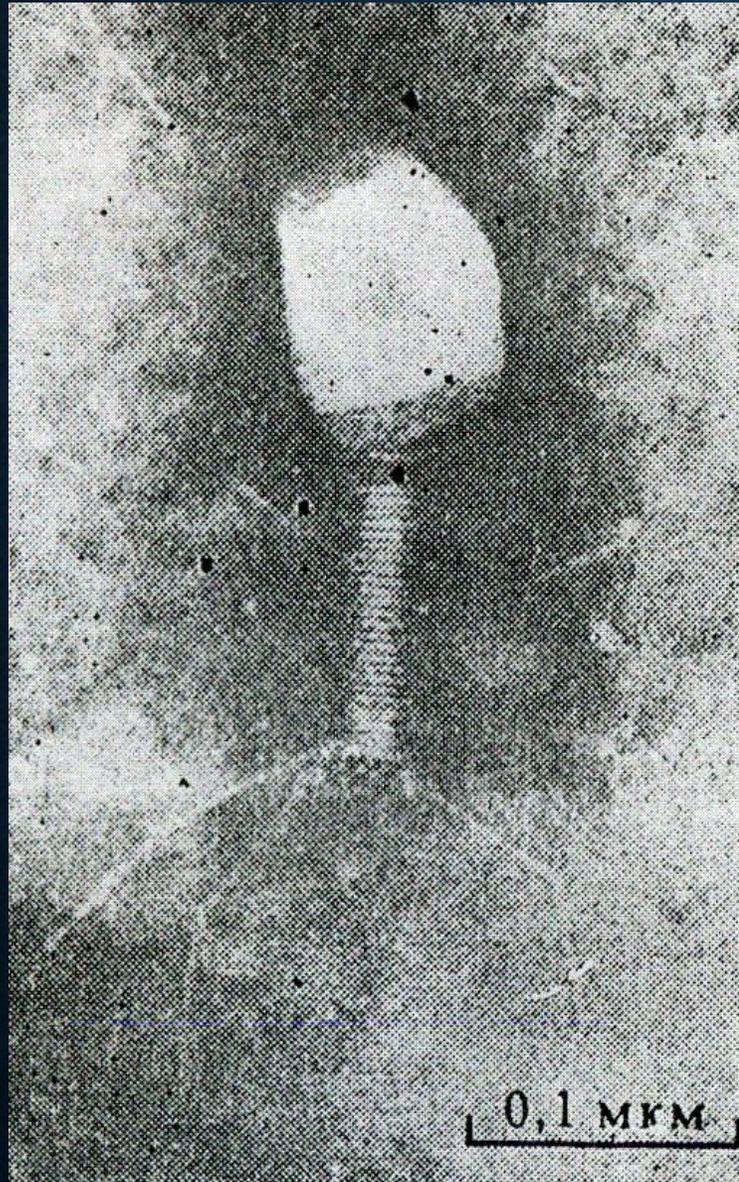
## *Ми-бактериофаг*

- Подобен Is-элементам и транспозонам, так как может интегрировать в любой участок ДНК бактерий и обуславливать мутагенный эффект. Вместе с тем этот бактериофаг не имеет концевых инвертированных поворотов, но на его концах находятся участки в гомологии в последовательности азотистых оснований

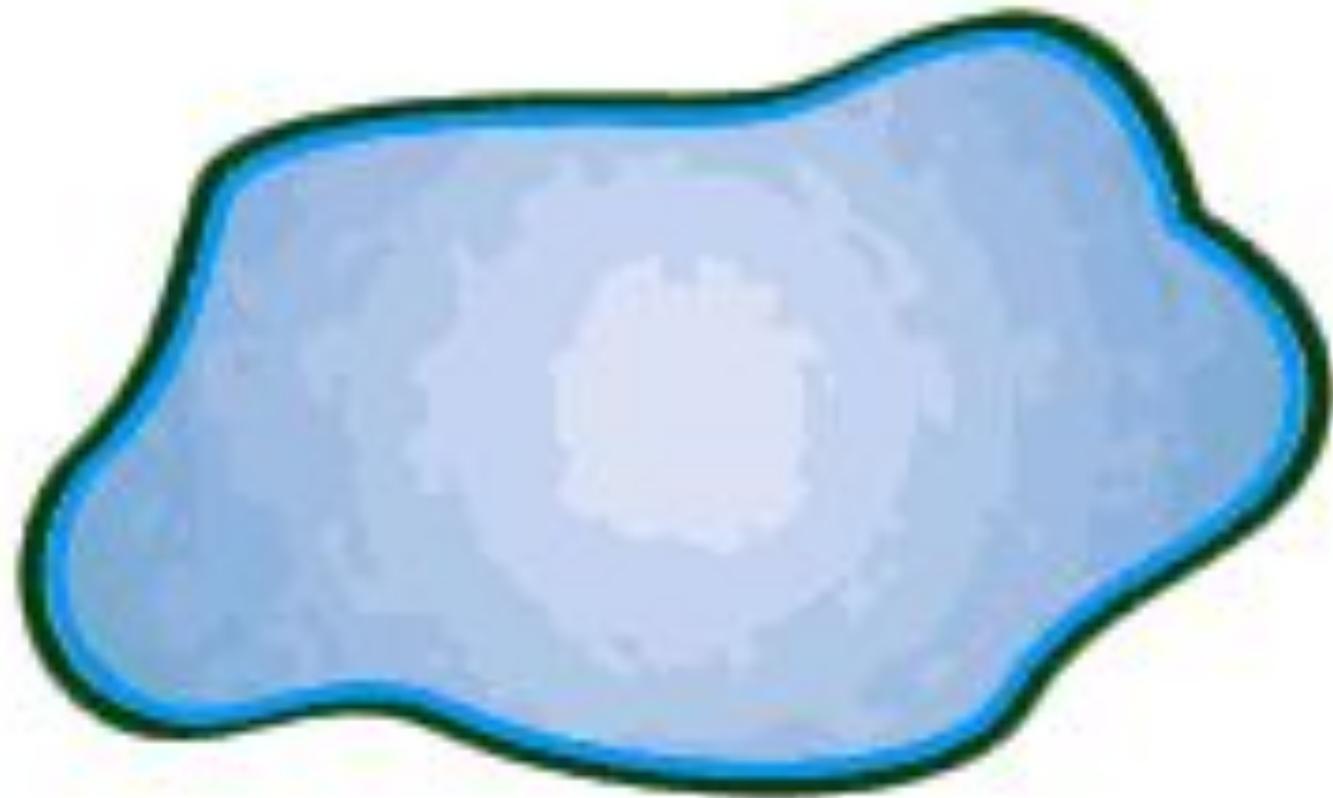
В результате взаимодействия плазмид с транспозируемыми элементами, возникают и отбираются плазмиды с новыми свойствами. Очевидно, что R-фактор возникает в результате объединения транспозонов, несущих гены, кодирующие резистентность к различным лекарственным препаратам.

Наличие плазмид и транспозируемых элементов в бактериях — выживание в экстремальных условиях и видообразование бактерий

# БАКТЕРИОФАГИ

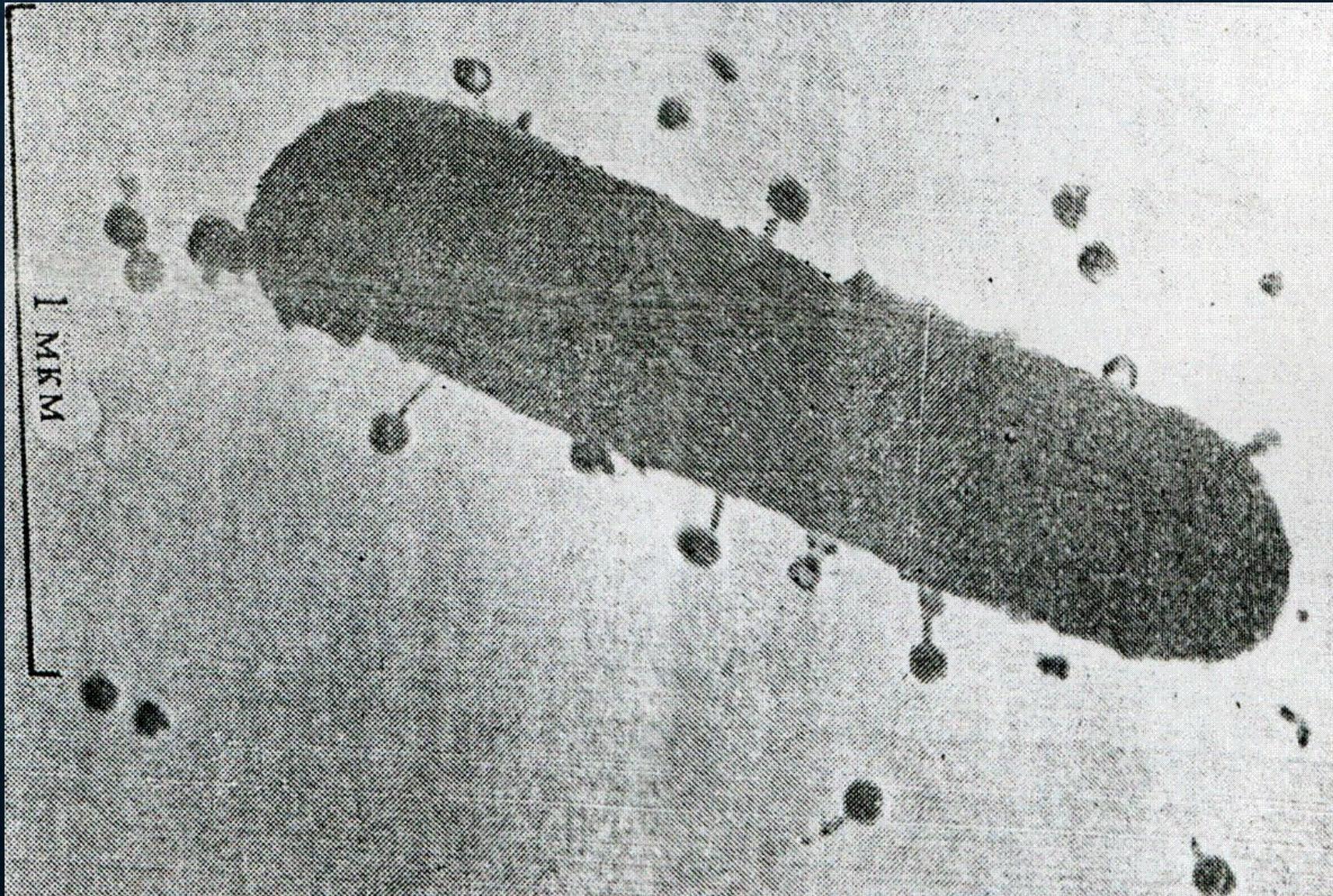


Электронная  
микрофотография Т-четного  
бактериофага



*The virus latches onto a cell.*

**Электронная микрофотография “атаки”  
бактериофагами клетки кишечной палочки *E. coli***



Электронная микрофотография фага Т4,  
адсорбированного на *E. coli*



Видны сокращенные чехлы отростка и “инъекция” фаговой ДНК в клетку.

**БАКТЕРИОФАГИ ( ОТ ЛАТ.«PHAGOS» - ПОЖИРАЮЩИЙ) –  
ВИРУСЫ БАКТЕРИЙ, ОБЛАДАЮЩИЕ ТЕМИ ЖЕ ХАРАКТЕРНЫМИ  
ОСОБЕННОСТЯМИ, ЧТО И ДРУГИЕ ВИРУСЫ.**

**Характерные свойства фагов, как представителей царства *Vira*:**

- фаги – неклеточные формы жизни
- содержат одну нуклеиновую кислоту – ДНК или РНК
- у них отсутствуют белоксинтезирующие системы и самостоятельный метаболизм
- облигатные внутриклеточные паразиты на генетическом уровне

# СТРОЕНИЕ БАКТЕРИОФАГОВ.

ПОКОЯЩАЯСЯ, ВНЕКЛЕТОЧНАЯ, ФОРМА –  
ВИРИОН.

ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ФОРМА – ВЕГЕТАТИВНАЯ.

## ВИРИОН

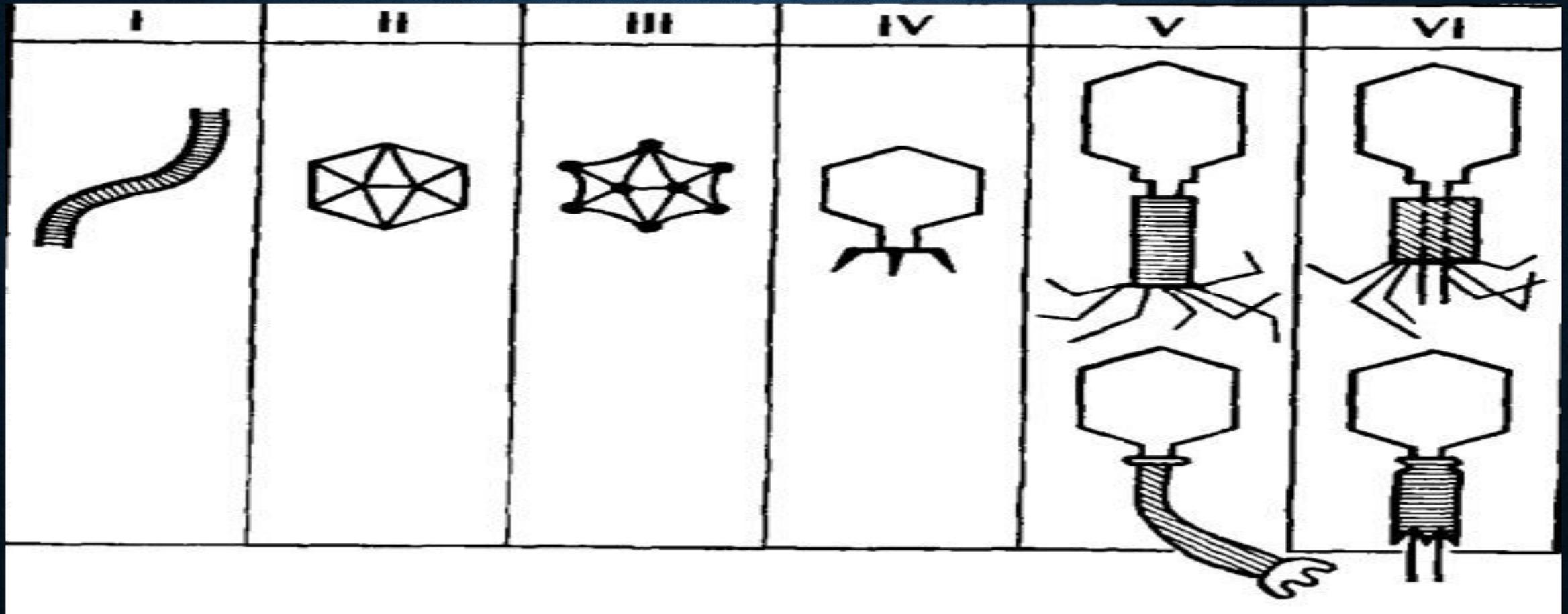
Головка

белковый футляр  
(капсид) + нуклеиновая  
кислота

Отросток

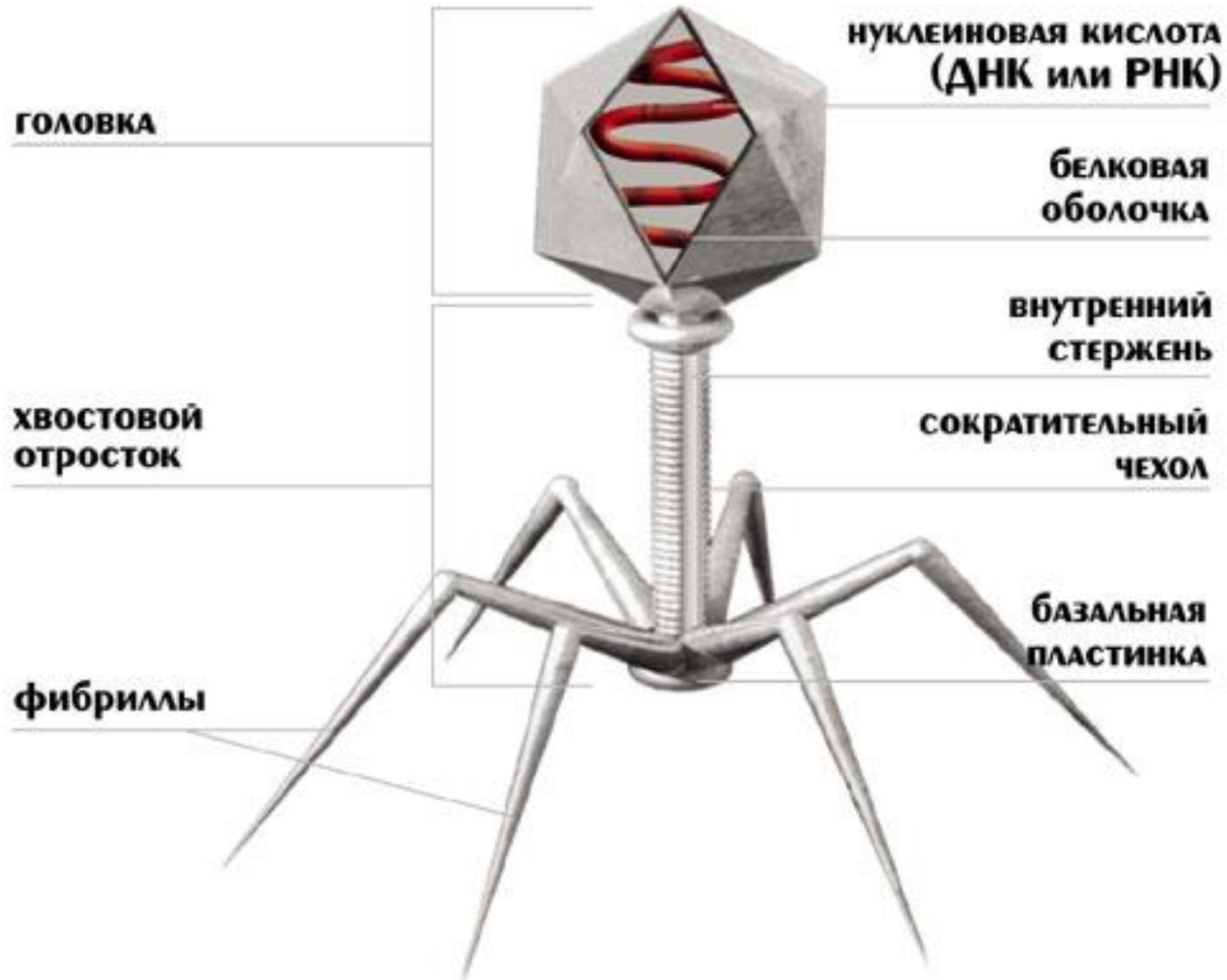
имеет белковую  
природу, отличается по  
длине и строению

# Морфологические типы фагов

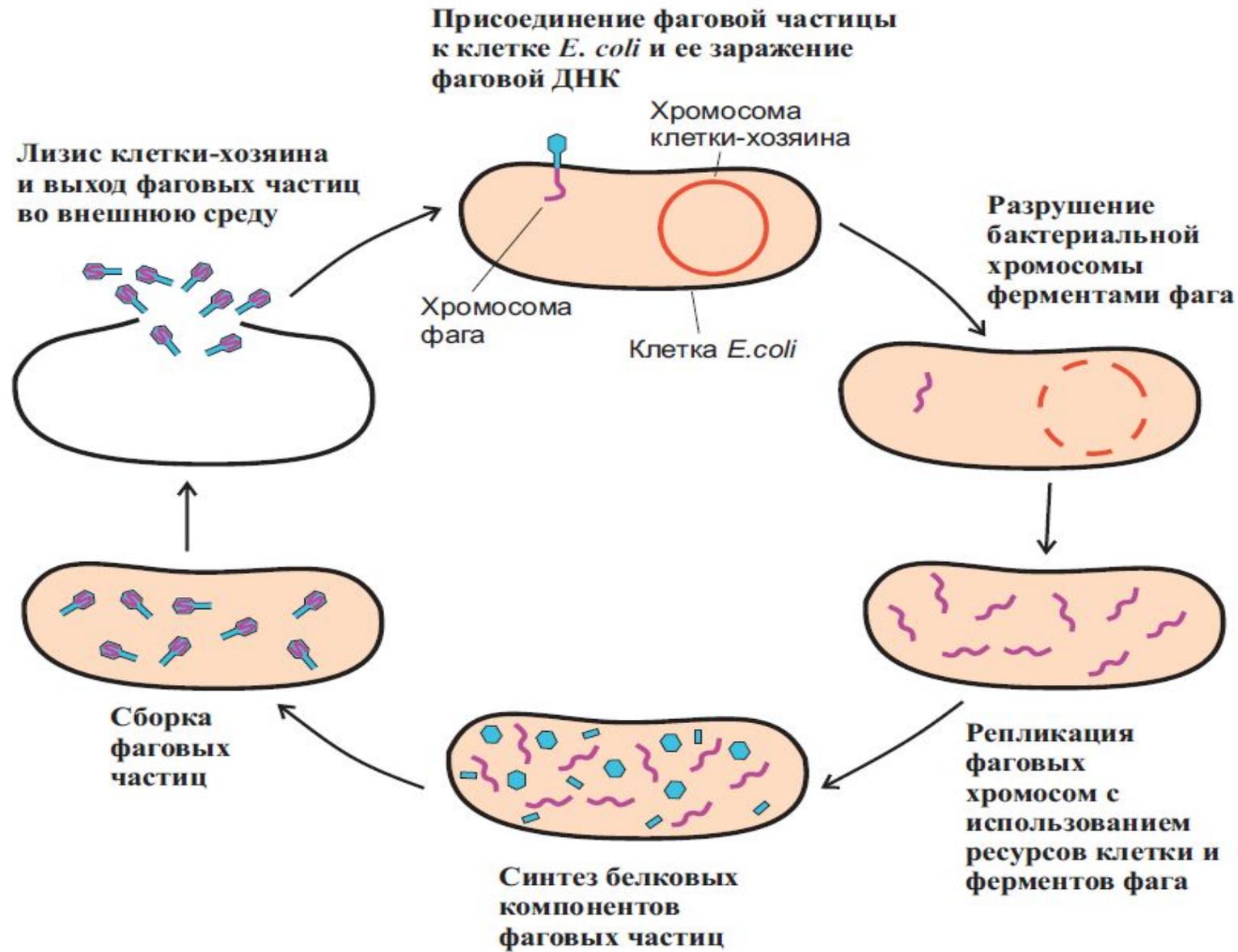


I – нитевидные фаги; II – фаги без отростка; III- фаги с аналогом отростка; IV – фаги с коротким отростком; V – фаги с длинным несокращающимся отростком; VI– фаги с длинным сокращающимся отростком

# АНАТОМИЯ БАКТЕРИОФАГА



**НАИБОЛЕЕ СЛОЖНО  
УСТРОЕНЫ ФАГИ С  
СОКРАЩАЮЩИМСЯ  
ЧЕХЛОМ ОТРОСТКА,  
НАПРИМЕР, Т- ЧЕТНЫЕ  
ФАГИ (Т4) E. COLI**

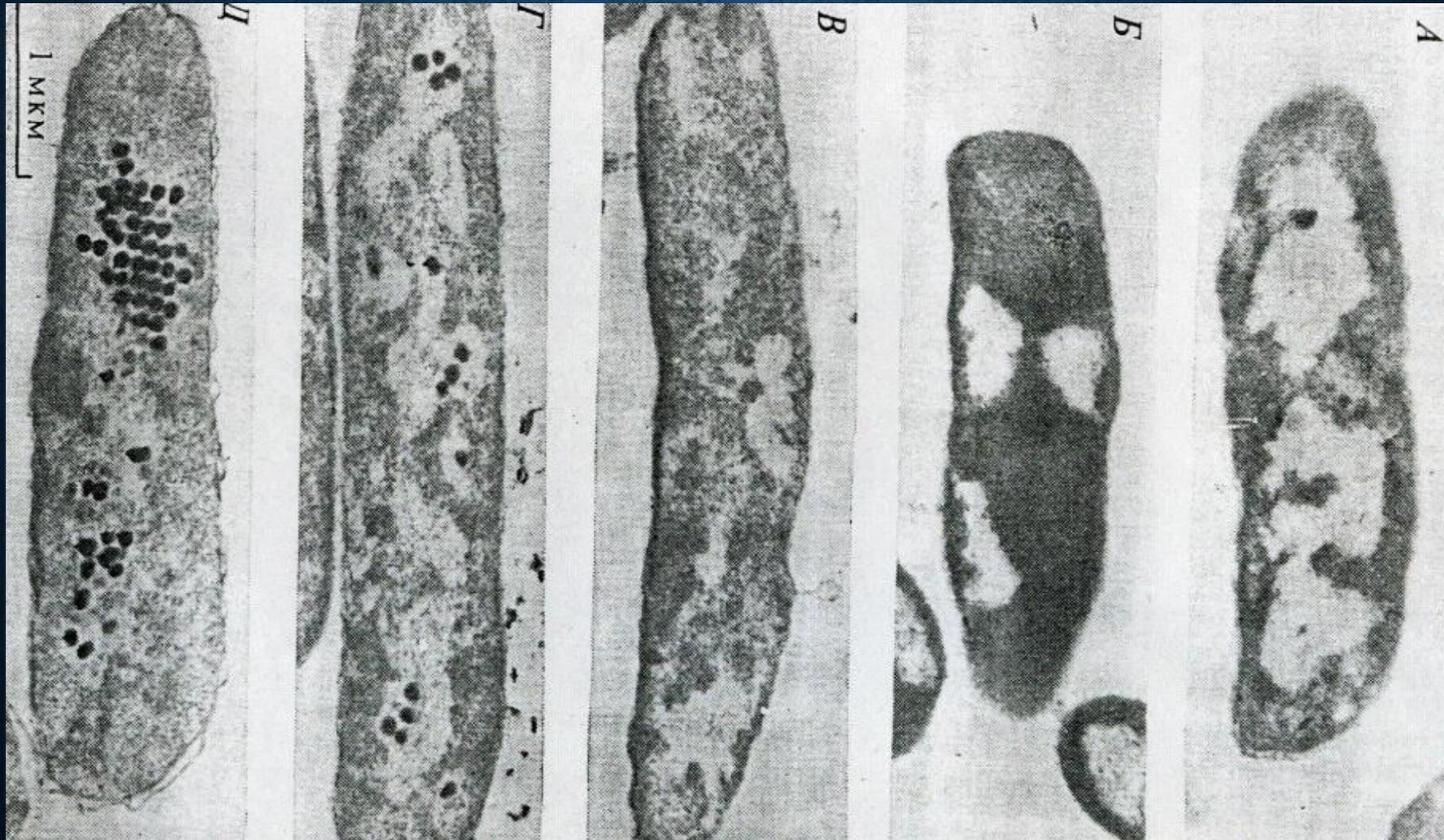


Жизненный цикл вирулентного фага, например T2 или T4 (Из: Russell, 1998, p. 239)

**Электронная микрофотография ультратонких срезов *E. coli*, инфицированных фагом T2 на разных стадиях репродукции.**



lyticcycle.exe



# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФАГА С КЛЕТКОЙ

↓

вирулентные фаги

↓

вызывают продуктивную  
инфекцию, при которой  
происходит  
репродукция фагов и  
лизис бактериальной  
клетки

↓

умеренные фаги

↓

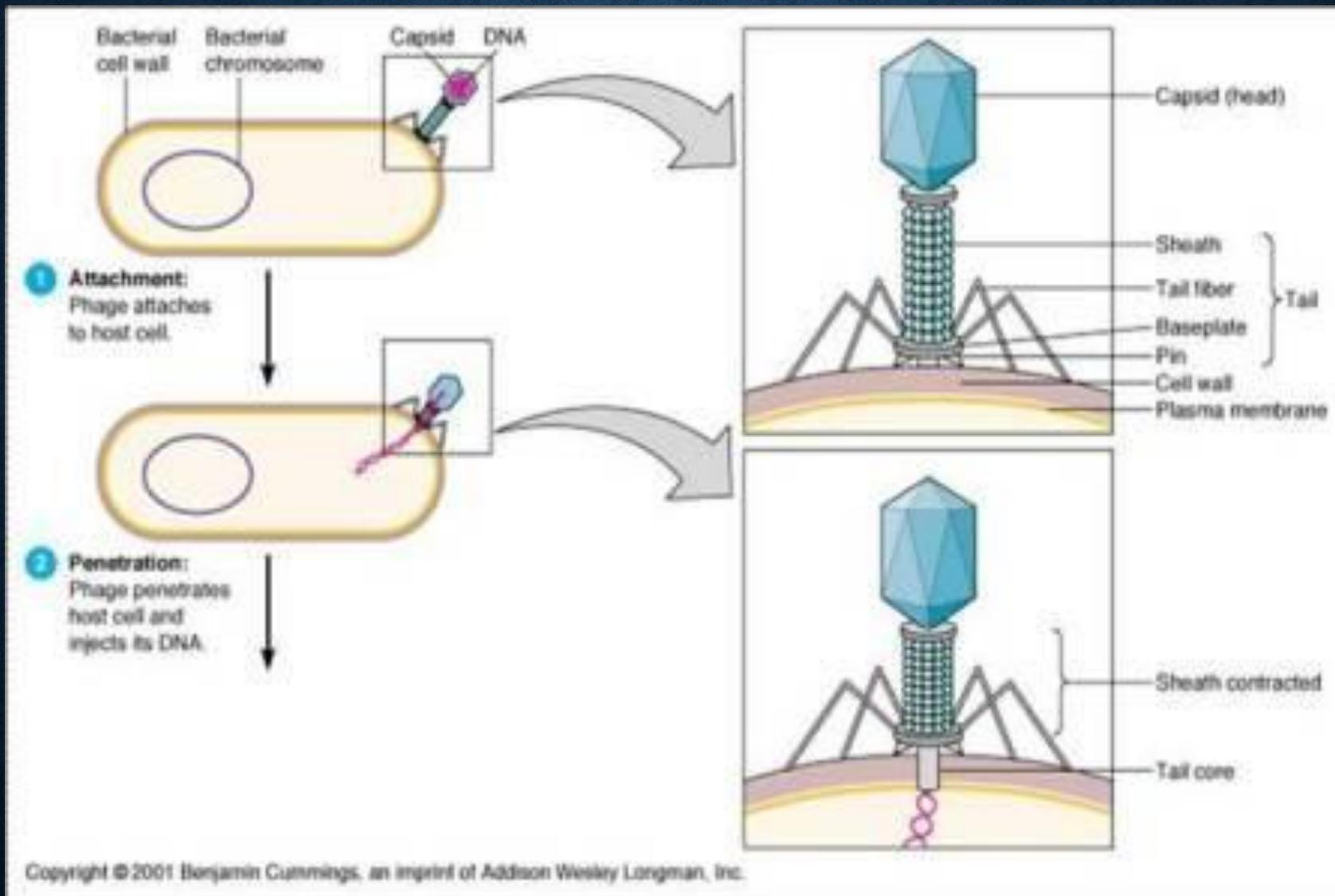
характерна  
интегративная  
инфекция, но могут  
вызывать и  
продуктивную  
инфекцию

# ЭТАПЫ ПРОДУКТИВНОЙ ИНФЕКЦИИ:

- **1я стадия.** Адсорбция фага на чувствительной клетке. Происходит при наличии комплементарных рецепторов в клеточной стенке бактерий или на концах нитей фагового отростка.
- **2я стадия.** Проникновение ДНК фага в бактериальную клетку. С помощью лизоцима осуществляется гидролиз участка клеточной стенки, чехол отростка сокращается и внутренний стержень прокалывает оболочку клетки. ДНК по каналу стержня проникает внутрь.
- **3я стадия.** Внутриклеточное развитие фага. ДНК бактериофага направляет клеточные системы на биосинтез компонентов, необходимых для репродукции фагов. Сначала идет синтез «ранних белков» – ферментов, осуществляющих репликацию ДНК, а затем «поздних белков» – белков головки, отростка и т.д.

- **4я стадия.** Морфогенез фага. Созревание фага - разобщенный процесс. Отдельно формируются головки фага: вокруг ДНК строится капсид. Независимо образуется отросток: формируется базальная пластинка, к ней прикрепляется внутренний стержень и одевается чехлом. Отдельно синтезируются нити отростка. Затем составные части фага объединяются, образуя вирионы.
- **5я стадия.** Лизис бактериальной клетки и выход фага. Фаговый лизоцим гидролизует клеточную стенку и осуществляет лизис клетки. Бактериофаги выходят в окружающую среду.

# ЭТАПЫ ПРОДУКТИВНОЙ ИНФЕКЦИИ.

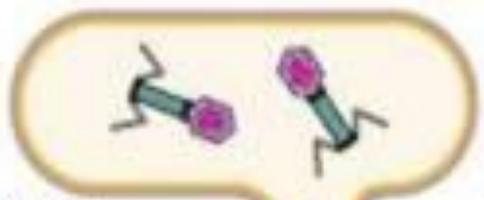




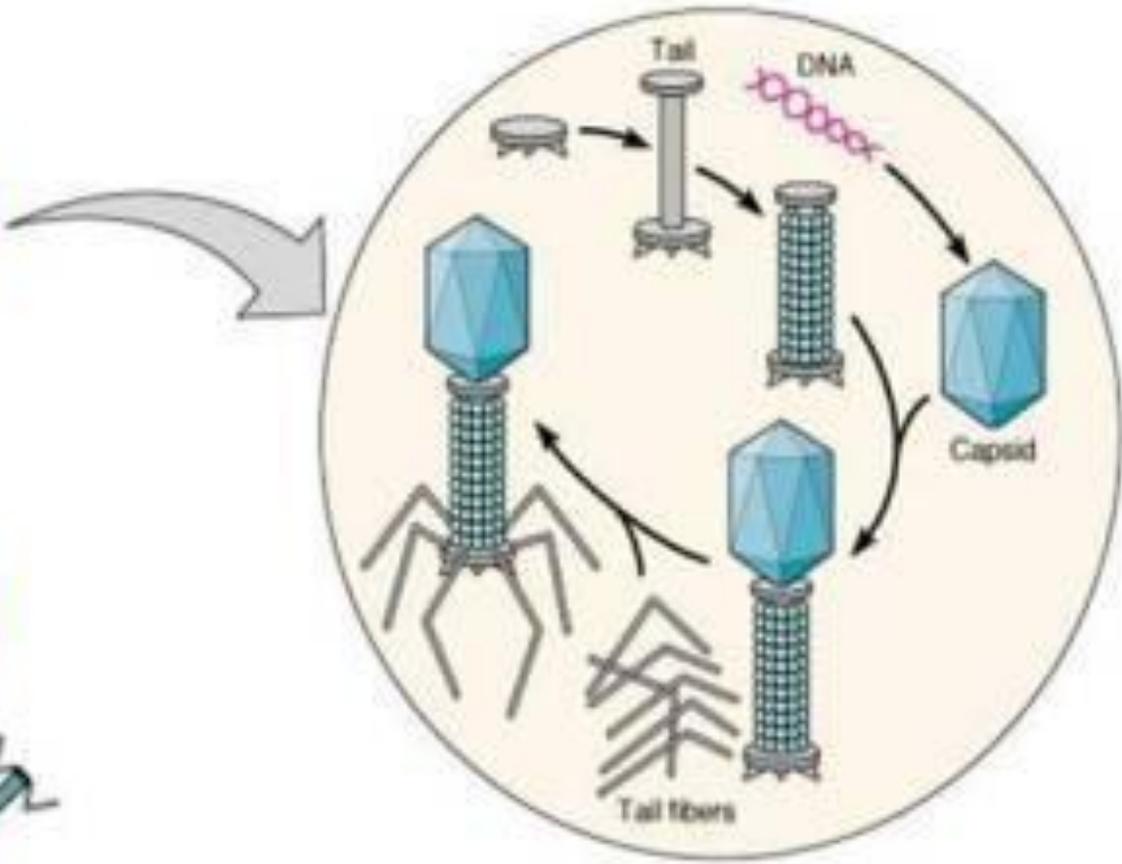
**3 Biosynthesis:**  
Phage DNA directs synthesis of viral components by the host cell.



**4 Maturation:**  
Viral components are assembled into virions.



**5 Release:**  
Host cell lyses and new virions are released.

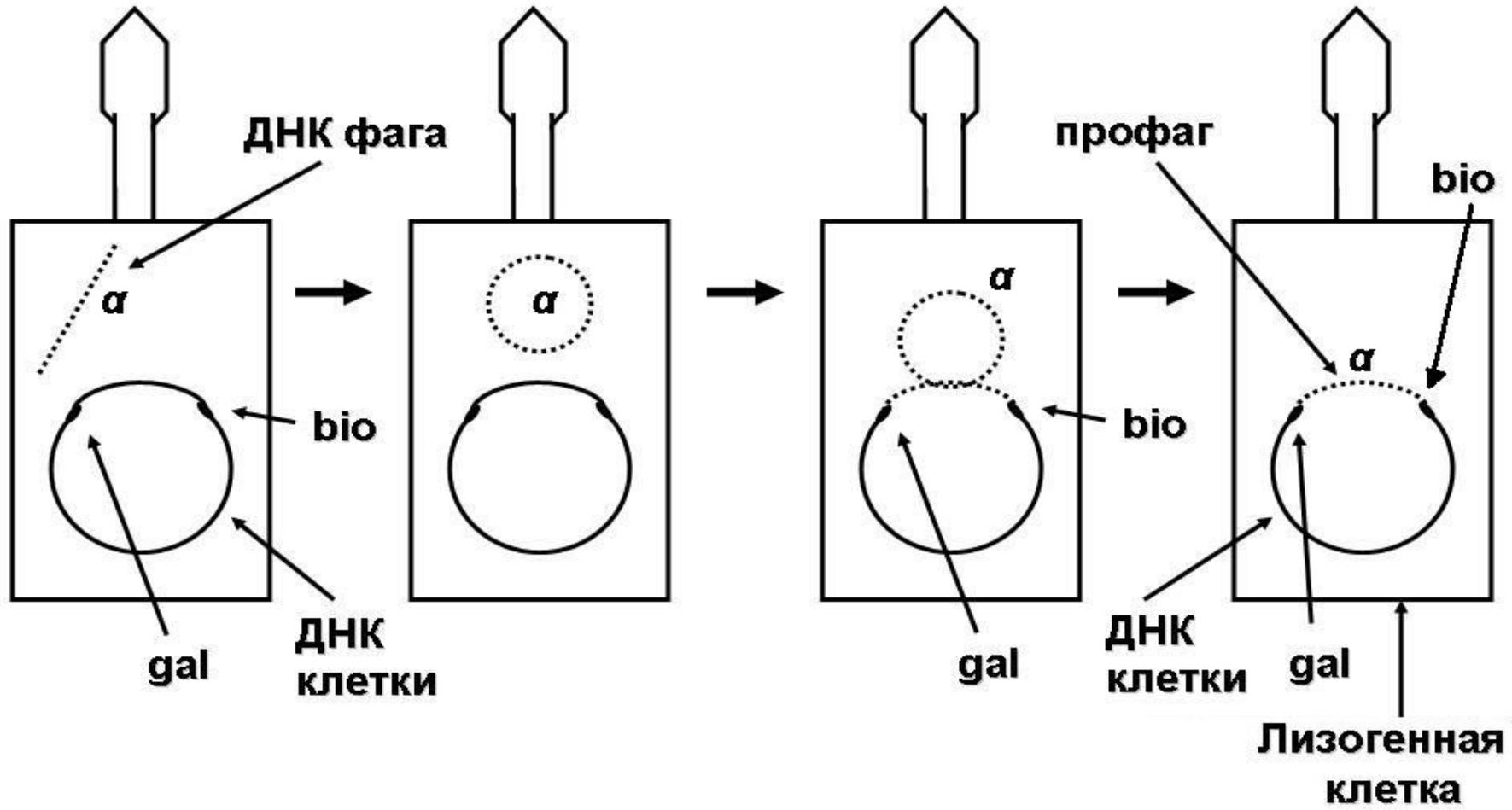


## ИНТЕГРАТИВНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ЛИЗОГЕНИЯ)

ДНК фага включается в кольцевую хромосому бактериальной клетки. Во время деления клетки профаг (интегрированная ДНК фага) реплицируется в составе клеточного генома и переходит в следующие поколения бактерий. Бактериальная культура, инфицированная умеренным фагом, сохраняет жизнеспособность и становится лизогенной.

•  
**Фаговая конверсия:** процесс изменения свойств бактерии, под действием дополнительного набора генов, внесенных профагом в клетку, с приобретением ею токсигенных свойств (например, появление способности к образованию экзотоксина у возбудителей ботулизма, дифтерии, скарлатины).

# ИНТЕГРАЦИЯ ДНК ФАГА ЛЯМБДА В БАКТЕРИАЛЬНУЮ ДНК С ФОРМИРОВАНИЕМ ЛИЗОГЕННОЙ БАКТЕРИИ



# ТРАНСДУКЦИЯ

(ЦИНДЕР И ЛЕДЕРБЕРГ, 1952)

– передача генетического материала от донора реципиенту при помощи бактериофага .

Виды:

- общая (генерализированная)
- специфическая
- abortивная

Вызывают умеренные, дефектные фаги

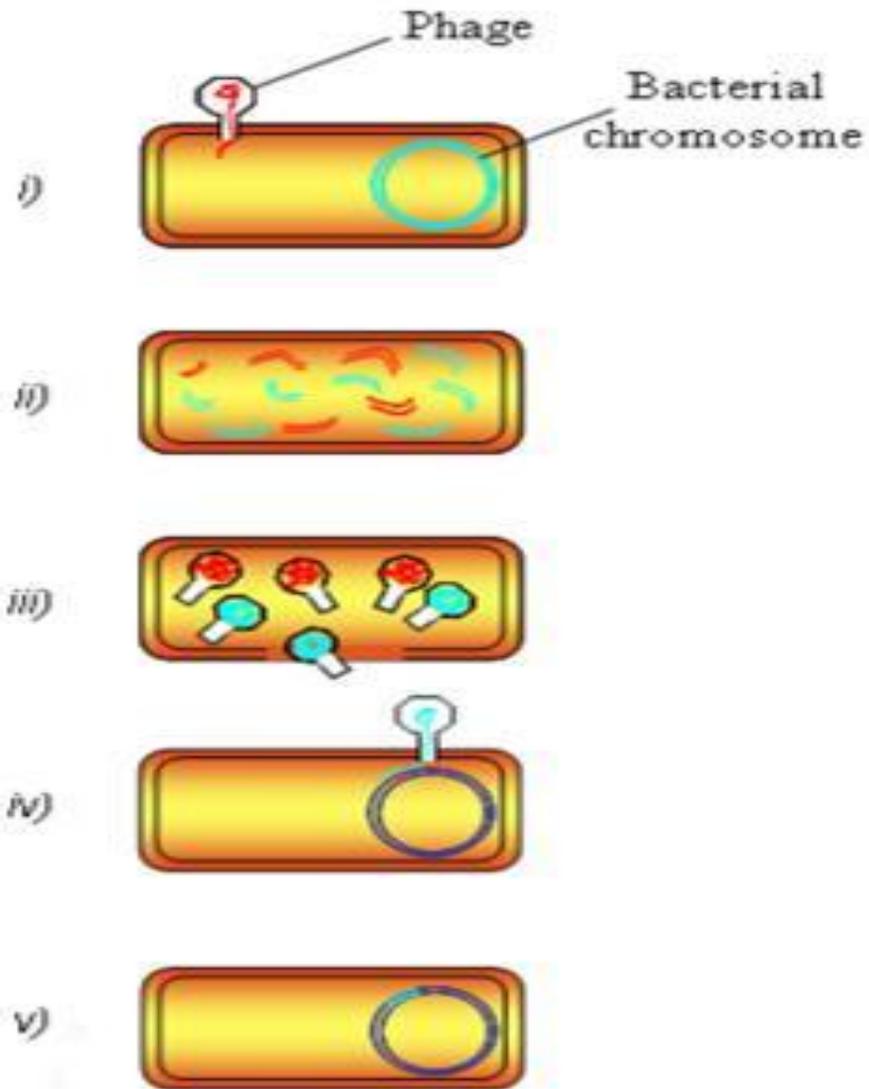


Схема трансдукции:

- 1 – проникновение фага в клетку-донор;
- 2,3 – образование трансдуцирующего фага;
- 4 – взаимодействие трансдуцирующего фага с клеткой-реципиентом;
- 5 – образование рекомбинанта

# Схема неспецифической (общей) трансдукции

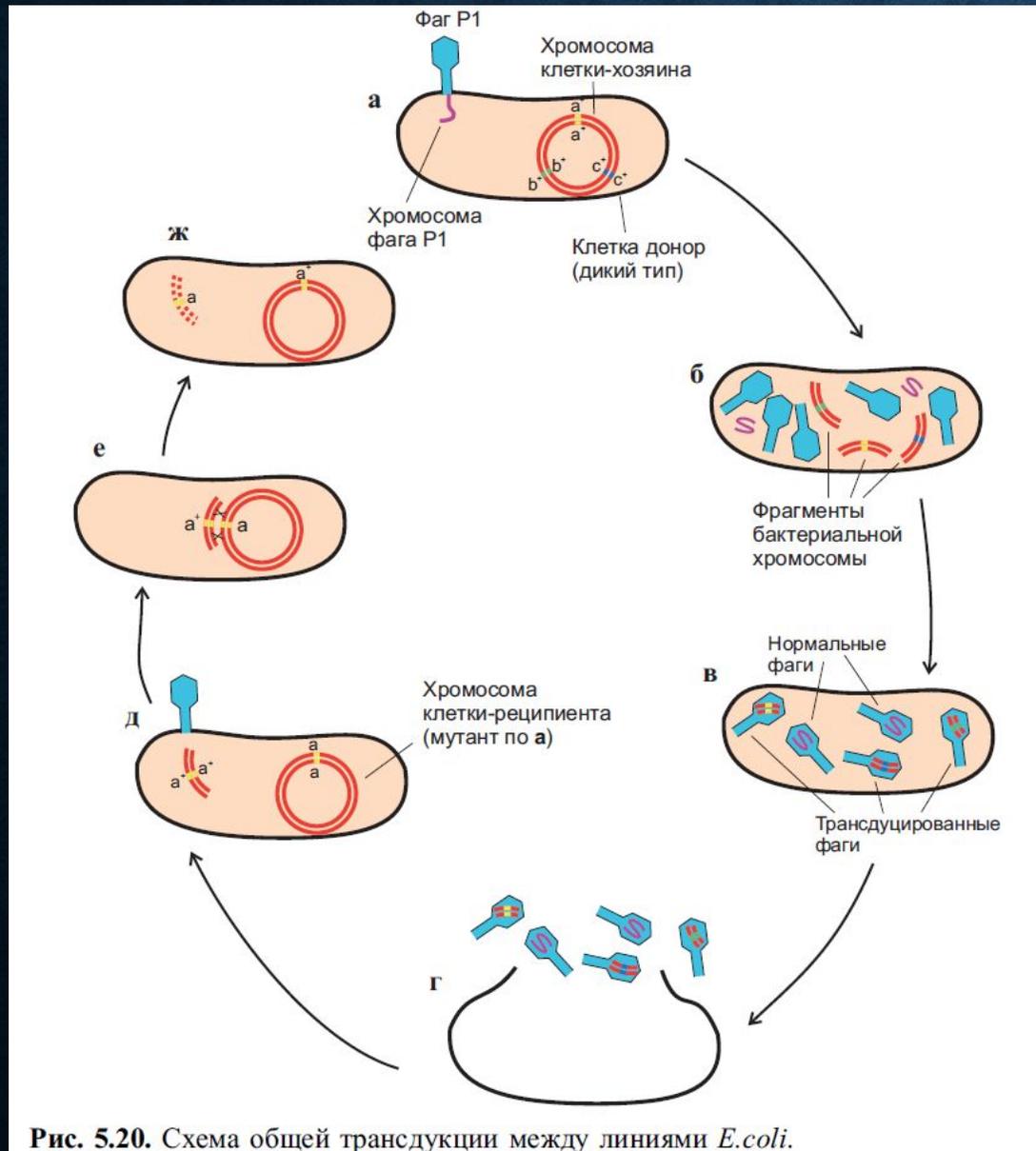
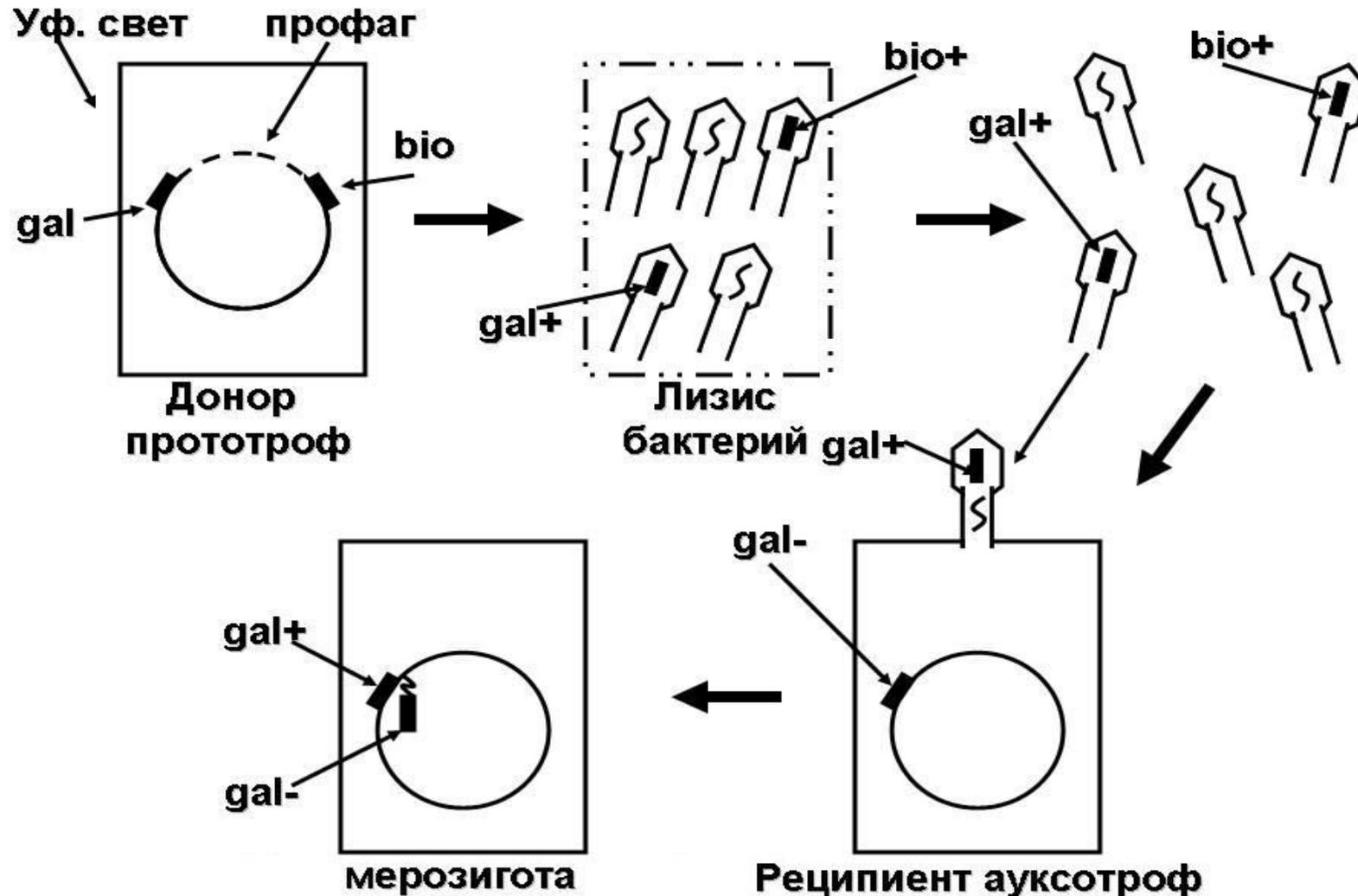


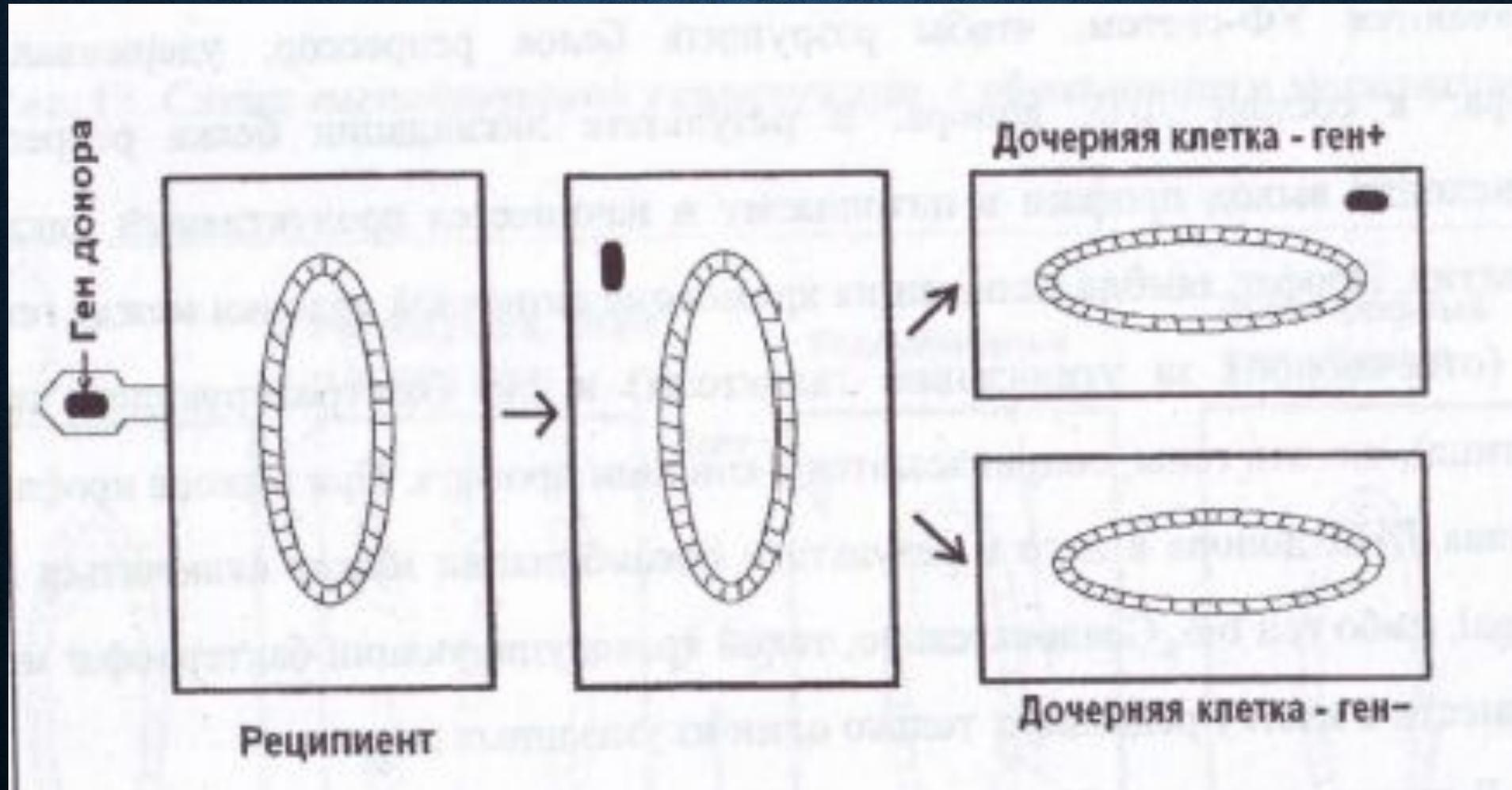
Рис. 5.20. Схема общей трансдукции между линиями *E.coli*.

- Клетка дикого типа, инфицированная фагом P1;
- ДНК клетки-хозяина деградирует в ходе литического цикла;
- в ходе сборки фаговых частиц некоторые фрагменты бактериальной хромосомы включены в некоторые фаги-потомки, что потом приведет к трансдукции;
- лизис;
- трансдуцирующий фаг инфицирует ауксотрофную бактерию-реципиента;
- двойной кроссинговер приводит к обмену донорного гена  $a^+$  в реципиентного гена  $a^-$ ;
- образование стабильного трансдуктанта  $a^+$  (Из: Russell, 1998, p. 241)

# Схема специфической трансдукции с формированием мерозиготы



**Абортивная трансдукция** — перенос фагом участка ДНК клетки-донора в клетку-реципиент, которая не включается в ее геном, а следовательно, проявление нового признака не наблюдается.



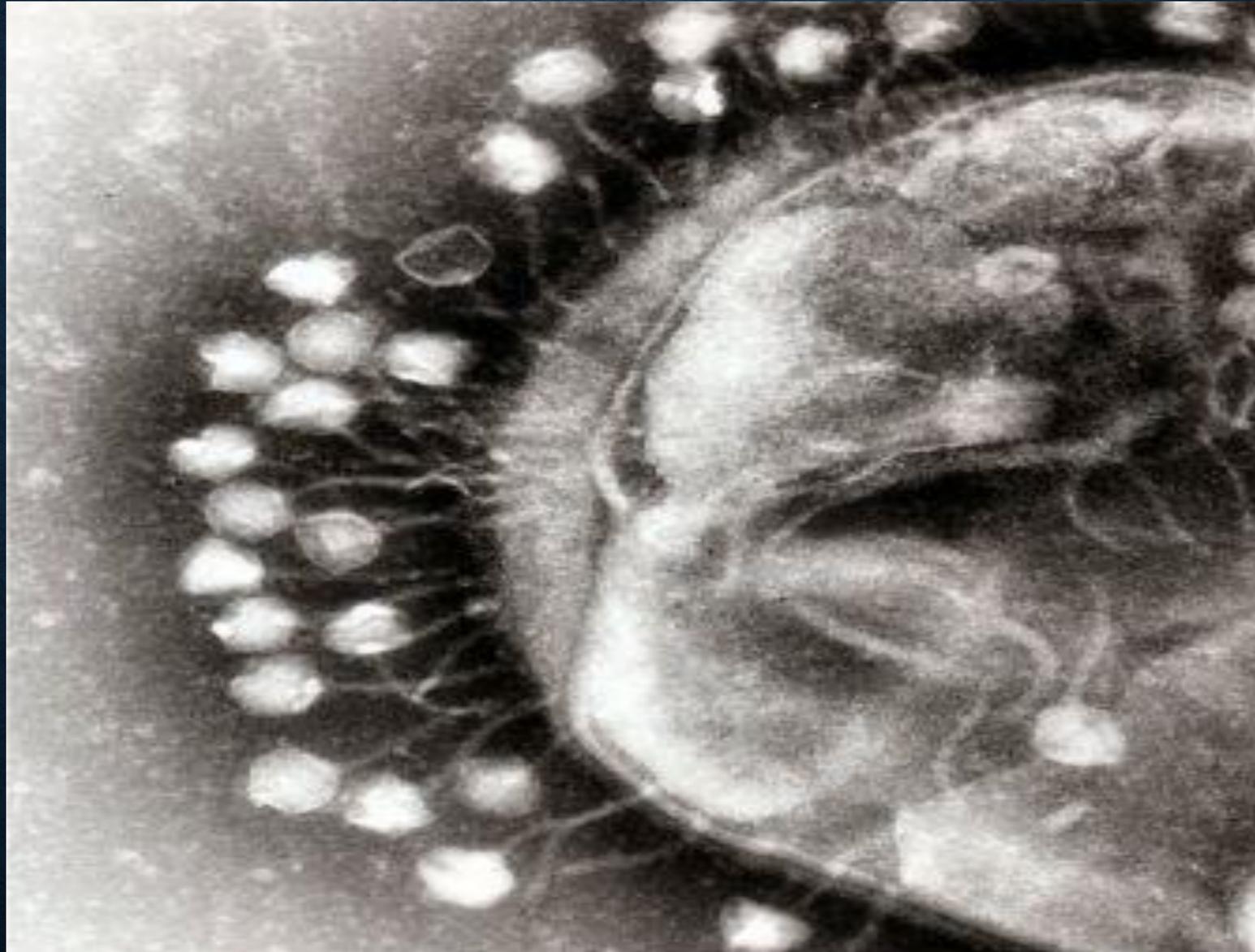
# ОТЛИЧИЯ ТРАНСДУКЦИИ И ФАГОВОЙ КОНВЕРСИИ

Трансдукция – перенос генетической информации из клетки в клетку при помощи фага

Фаговая конверсия - экспрессия в клетке генов бактериофага

(*Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium botulinum*, *Staphylococcus* spp., *Salmonella* spp.)

# Адсорбция фагов на бактериальной клетке



# **ПРИМЕНЕНИЕ БАКТЕРИОФАГОВ.**

## **1. Для диагностики инфекционных заболеваний.**

- а) для определения видовой принадлежности выделенной культуры бактерий.**
- б) для фаготипирования – внутривидовой дифференциации чистой культуры бактерий.**
- в) с целью индикации возбудителя непосредственно в материале от больного с помощью РНФ (применяют редко).**

# ФАГОТИПИРОВАНИЕ

**Основа метода:** с помощью типовых фагов дифференцируют культуры одного вида на основании их различной чувствительности к набору таких фагов, то есть выявляют фаготип, что позволяет выявить источник заболевания и пути его распространения.

## Фаготипирование *S. typhi*.

Используют набор типовых Vi-фагов (А,В,С,Д,Е), каждый из которых лизирует культуры определенных фаговаров. Для типирования нужен фаг Vi-1, который лизирует все брюшнотифозные культуры, содержащие Vi- антиген, т.к. только такие культуры пригодны для постановки опыта.

# НАИБОЛЕЕ УПОТРЕБЛЯЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ БАКТЕРИОФАГОВ.

- Коли- протейный (смесь фаголизатов *P.vulgaris* и *P.mirabilis*)
- Стафилококковый бактериофаг
- Бактериофаг псевдомонас аеругиноза
- Сальмонеллезный бактериофаг
- Бактериофаг поливалентный (смесь фаголизатов стафилококков, стрептококков, *E.coli*, *P.vulgaris* и *P.mirabilis*)

