

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ГЕНОМА И ЭВОЛЮЦИИ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

И.В. Мокроусов

ФГУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург

Резюме. *Mycobacterium tuberculosis* complex включает виды как исключительно возбудителей болезней человека (*M. tuberculosis*, *M. africanum* и *M. canettii*), грызунов (*M. microti*), так и *M. bovis*, с широким кругом хозяев и близкие ему виды *M. caprae*, а также *M. pinnipedii*. Несмотря на различия фенотипических характеристик и вариабельность круга хозяев среди млекопитающих, они представляют один из наиболее ярких и крайних примеров генетической гомогенности (99,7–99,9% гомологии) и крайне незначительного генетического обмена между штаммами. Интенсивные генетические исследования последнего десятилетия привели к пересмотру или существенному уточнению ряда традиционных и новых взглядов относительно особенностей эволюции и структуры генома *M. tuberculosis*. В частности, была показана ошибочность классической теории о происхождении возбудителя человеческого туберкулеза (*M. tuberculosis*) непосредственно от *M. bovis* вследствие одомашнивания крупного рогатого скота. *M. tuberculosis*, *M. bovis* и других родственные виды туберкулезного комплекса (*M. canettii*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*) возникли из единого предшественника в результате делеций крупных фрагментов генома. При этом некоторые делеции оказывают влияние и на патогенный потенциал различных линий внутри *M. tuberculosis*. В то же время, в течение более коротких периодов генетическая вариабельность достигается изменениями в повторяющейся ДНК и перемещениями коротких инсерционных последовательностей IS6110. Кроме того, *M. tuberculosis* может адаптироваться к воздействию факторов иммунного ответа организма хозяина и к селективному давлению антибиотиков путем точечных мутаций. В последние годы анализ близкородственных штаммов выявил больший, чем предполагали ранее, уровень однонуклеотидного полиморфизма близкородственных штаммов *M. tuberculosis* что открывает новые перспективы для полногеномного и мультилокусного генотипирования.

Ключевые слова: молекулярная эволюция, *Mycobacterium tuberculosis*, геном, IS6110, делеции, полиморфизм.

SOME FEATURES OF GENOME STRUCTURE AND EVOLUTION OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Mokrousov I.V.

Abstract. *Mycobacterium tuberculosis* complex includes both human pathogens (*M. tuberculosis*, *M. africanum* and *M. canettii*), rodent pathogens (*M. microti*), as well as *Mycobacterium bovis* with wide range of hosts and related *M. caprae* and *M. pinnipedii*. In spite of phenotypic and host differences these species present a highly homogeneous genospecies with 99.7–99.9% of genome homology and extremely low level of horizontal gene transfer. Recent genetic research in the last decade permitted to revisit and revise old and new dogmas about genome and evolution of *M. tuberculosis*. In particular, a classical theory about bovine origin of human tuberculosis during domestication process was rejected. It was demonstrated that genomes of the related species of *M. tuberculosis* complex evolved through large unidirectional deletions leading to origin of *M. tuberculosis sensu stricto*, *M. bovis* and other species (*M. canettii*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*) from the same progenitor species. Large deletions influence the pathogenic potential of different clonal lineages within *M. tuberculosis*. At the same time, genetic variation within the short time frames is achieved via changes in the repetitive DNA and transposition of the insertion sequences IS6110 across the genome. Furthermore, *M. tuberculosis* may adapt to the selective pressure of the host immune system and

поступила в редакцию 04.04.2011
принята к печати 10.04.2011

© Мокроусов И.В., 2011

Адрес для переписки:

Мокроусов Игорь Владиславович,
д.б.н., ведущий научный сотрудник
лаборатории молекулярной
микробиологии ФГУН НИИЭМ
имени Пастера Роспотребнадзора

197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,
ФГУН НИИЭМ имени Пастера
Роспотребнадзора.
Тел./факс: (812) 233-21-49 (служебн.).
E-mail: imokrousov@mail.ru

antituberculosis drugs via specific point mutations. In the last few years a higher level of SNP variation between closely related strains was demonstrated with opens new perspectives for full-genome and multilocus sequence typing of *M. tuberculosis*. (*Infekc. immun.*, 2011, vol. 1, N 3, p. 211–220)

Key words: molecular evolution, *Mycobacterium tuberculosis*, genome, IS6110, deletions, polymorphism.

Туберкулез, вызываемый *Mycobacterium tuberculosis*, относится к числу так называемых «вновь вернувшихся» заболеваний, получивших эпидемическое распространение во многих регионах мира. По оценке ВОЗ, треть человечества инфицирована *M. tuberculosis*; общее число заболевших и умерших от туберкулеза в 2006 г. составило 9,2 и 1,7 млн человек соответственно [56]. Возросшая мобильность населения приводит к глобальному распространению наиболее опасных мультирезистентных и гипervирулентных штаммов *M. tuberculosis* и делает уязвимым любой регион мира. В процессе тысячелетий сосуществования человеческой популяции и *M. tuberculosis* инфекция вспыхивала и угасала в зависимости от развития человеческого общества; например, индустриализация привела к огромному росту заболеваемости по всему миру. В последние десятилетия появление СПИД сформировало иммунокомпromетированную популяцию и вызвало взрывной рост заболеваемости туберкулезом в черной Африке [14]. В России отмечается эпидемический уровень заболеваемости туберкулезом (82/100 000), хотя этот показатель заметно различается между территориями даже в пределах одного федерального округа (например, Санкт-Петербург — 38/100 000, Калининградская область — 134/100 000 в 2007 г.).

В то же время, туберкулез — древнее заболевание, хотя *M. tuberculosis* был занесен в различные, географически и политически удаленные человеческие популяции в различные периоды их истории [51]. Первое описание болезни можно найти в ранних китайских и египетских рукописях. Гиппократ описывал его как фтизис (греческое φθισις [чахотка]), термин, использовавшийся до начала XX века [15]. Принято считать, что туберкулез достиг эпидемического пика в Европе в XVII–XVIII веках и снижение

заболеваемости туберкулезом началось только с 1870 гг. [41, 58]. Распространение туберкулеза в восточной Европе, включая Россию, было замедлено гораздо более поздней индустриализацией и затрудненным передвижением через естественные или политические границы [51]. Еще в 1880-е годы туберкулез достаточно редко встречался в России, которая оставалась преимущественно крестьянской страной [35]. Начало эпидемического распространения туберкулеза в России началось позже других европейских стран — в конце XIX века и смертность от туберкулеза в 1912 году составила 400/100 000 [35], что отражает положение в Англии 100 годами раньше.

Структура генома *M. tuberculosis*

Современные молекулярные методы позволили понять функционирование генома *M. tuberculosis* и оценить эволюцию этого микроорганизма [11, 57]. Первый полный геном *M. tuberculosis* (штамм H37Rv) был опубликован 13 лет назад (Cole et al., 1998) и доступен онлайн (<http://genolist.pasteur.fr/TubercuList/>). В настоящее время в GenBank имеется информация о полных геномах 5 штаммов, а проекты секвенирования реализуются еще для 26 штаммов. В то же время, ключевые особенности организации генома *M. tuberculosis* одинаковы для всех штаммов. Размер генома *M. tuberculosis* составляет ~4400 тпн (~4,000 генов), и отличается высоким процентом G+C, что отражено в аминокислотном составе белков. Функциональное распределение генов *M. tuberculosis* представлено в табл. 1. Большая часть генома *M. tuberculosis* кодирует ферменты, вовлеченные в метаболизм липидов, а два крупных семейства ДНК-повторов могут быть связаны с антигенной вариабельностью (рис. 1, III обложка).

ТАБЛИЦА 1. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕНОВ *M. TUBERCULOSIS* H37RV (Cole et al., 1998)

Функциональный класс	Количество генов
Вирулентность, детоксификация, адаптация	99
Липидный метаболизм	233
Информационные пути	229
Процессы, связанные с клеткой и клеточной стенкой	708
Стабильные РНК	50
Инсерционные последовательности и фаги	149
Белки PE и PPE	170
Промежуточный метаболизм и дыхание	894
Белки с неизвестной функцией	272
Регуляторные белки	189
Консервативные гипотетические протеины	1051

Углубленный анализ генома *M. tuberculosis* H37Rv выявил, что 3,4% в нем занимают инсерционные последовательности (IS) и профаги (phiRv1, phiRv2). Среди 56 локусов IS (семейства IS3, IS5, IS21, IS30, IS110, IS256, и ISL3), IS6110, член семейства IS3, встречается наиболее часто. IS6110 широко используется в молекулярной эпидемиологии, так как вследствие своей частой транспозиции, он генерирует полиморфизм длины фрагментов рестрикции, пригодный для штаммовой дифференциации. Гены протеинов, вовлеченных в липидный метаболизм, занимают 8% генома, что подчеркивает их значение для особого жизненного цикла *M. tuberculosis*. Это находится в согласии с данными о наличии широкого круга липидов, гликолипидов, липогликанов и поликетидов в клеточной стенке *M. tuberculosis*, но также указывает на то, что многочисленные протеины проявляют липолитические свойства, которые позволяют *M. tuberculosis* использовать липиды и стеролы клетки хозяина в качестве источника энергии. Два новых крупных генных семейства были впервые обнаружены именно в геноме *M. tuberculosis* — семейства PE и PPE названные в соответствии с характерными N-терминальными мотивами ProGlu (PE), или ProProGlu (PPE), и включающие 100 и 67 членов, соответственно в геноме штамма H37Rv. Кроме того, часть представителей семейства PE имеет домен с высоким содержанием глицина и G+C (PGRS, polymorphic G+C-rich sequence). Существует предположение о значении этих протеинов PE и PPE для антигенной вариативности и патогенеза. Другим важным и специфическим генным семейством в геноме *M. tuberculosis* являются гены, кодирующие протеины Mce (англ. mammalian cell entry) — 8 генов *mce* расположены попарно в 4 локусах. Вероятно, протеины Mce экспрессируются на поверхности клетки и играют важную роль в инфекционном процессе *M. tuberculosis*. Аналогичным образом, семейство ESX-1 играет ключевую роль во взаимодействии патогена и организма хозяина. Прототипный протеин этого семейства ESAT-6 (англ. early secreted antigenic target) был впервые идентифицирован в супернатанте культуры *M. tuberculosis* и, вместе с котранскрибируемым протеином CFP-10 (англ. culture filtrate protein) находится вблизи *oriC* внутри локуса RD1, который отсутствует в аттенуированном вакцинном штамме BCG.

Повторяющаяся ДНК представлена в геноме возбудителя туберкулеза множественными локусами VNTR (англ. variable number of tandem repeats — вариативное количество тандемных повторов) и одним локусом DR (англ. direct repeat — прямой повтор). Локус DR длительное время считался уникальным локусом, присутствующим только в геноме *M. tuberculosis* [16, 25, 29]. В последние годы накопление но-

вой информации о геномах микроорганизмов позволило обнаружить подобные локусы, состоящие из чередующихся идентичных прямых повторов и уникальных вариативных спейсеров (CRISPR; англ. clustered, regularly interspaced short palindromic repeats — кластеризованные, регулярно разделенные спейсерами палиндромные повторы), в геномах 40% зубактерий и 90% археобактерий [49]. В отличие, например, от *Y. pestis* [8], у *M. tuberculosis* этот локус утратил свою активность, добавления новых спейсеров не происходит, и его изменения, вероятно, нейтральны и возникают за счет делеций отдельных спейсеров (и повторов) или, реже, их блоков, с участием, в некоторых случаях, рекомбинации, опосредованной элементом IS6110 [16]. CRISPR локусы представляют один из древнейших механизмов клеточной защиты против чужеродной ДНК за счет встраивания фрагментов этой ДНК между повторами в виде спейсеров и последующего ее разрушения с помощью механизма, подобного РНК-интерференции [49]. Если еще в 2000 году недостаточность данных в GenBank позволяла считать этот локус уникальным для *M. tuberculosis*, в последние годы было показано, что спейсеры имеют гомологию с различными генными последовательностями других видов бактерий и фагов, что подчеркивает роль горизонтального переноса генов в эволюции CRISPR локусов. Практически полное отсутствие горизонтального генного переноса у современных видов *M. tuberculosis* complex объясняет завершение экспансии их DR-локуса и переход к его нейтральной эволюции путем последовательных делеций.

Эволюция *M. tuberculosis* complex

Интенсивные генетические исследования последнего десятилетия привели к пересмотру или существенному уточнению ряда традиционных и новых взглядов относительно эволюции и особенностей структуры генома *M. tuberculosis*. Было показано, что родственные виды микобактерий претерпели эволюцию путем делеций крупных фрагментов генома, что привело к возникновению *M. tuberculosis*, *M. bovis* и других родственных видов *M. tuberculosis* complex (*M. canettii*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*) из единого предшественника (рис. 2). При этом делеции оказывают влияние и на патогенный потенциал различных линий внутри *M. tuberculosis*; наиболее ярким примером является вышеупомянутый регион RD1, который содержит гены высокоиммуногенного семейства антигенов ESAT-6, обнаруживаемого у представителей *M. tuberculosis* complex и других микобактерий, но не *M. microti* или *M. bovis* [11, 38]. Вариативность в этой группе антигенов, вовлеченных в экспорт протеинов, может иметь значение для проявления различных клиничес-

ких характеристик этих видов и их способности к выживанию в различных нишах. В то же время, в течение более коротких периодов генетическая вариабельность достигается изменениями в минисателлитной ДНК (множественные локусы VNTR, состоящие из tandemных повторов) и перемещениями коротких инсерционных последовательностей IS6110. Некоторые генетические линии (семейства), например, генотип Beijing, широко распространены в различных регионах мира, вероятно, по причине их генетического преимущества, хотя его механизм остается неоднозначным. *M. tuberculosis* может адаптироваться к воздействию факторов иммунного ответа организма хозяина и к селективному давлению антибиотиков путем точечных мутаций. Почти всегда лекарственная устойчивость у *M. tuberculosis* возникает подобным образом, и данные клинических и *in vitro* исследований свидетельствуют, что популяция штамма *M. tuberculosis* содержит небольшое, из-за недостаточной жизнеспособности, количество мутантов. Однако при возникновении давления антибиотиков эти редкие мутанты получают преимущество и начинают доминировать в микробной популяции.

M. tuberculosis complex включает виды как исключительно возбудителей болезней человека (*M. tuberculosis*, *Mycobacterium africanum* и *Mycobacterium canettii*), грызунов (*Mycobacterium*

microti), так и *Mycobacterium bovis*, с широким кругом хозяев и близкие ему виды *M. caprae*, а также *M. pinnipedii*. Несмотря на различия фенотипических характеристик и вариабельность круга хозяев среди млекопитающих, они представляют один из наиболее ярких и крайних примеров генетической гомогенности на уровне лишь 0,01–0,03% SNP (англ. single nucleotide polymorphism) [13, 21, 27, 50] и крайне незначительного генетического обмена между штаммами [27, 30, 45, 52].

Ранее полагали, что представители *M. tuberculosis* complex являются клональным потомством единого успешного предка как результат недавнего эволюционного эффекта «бутылочного горлышка» (англ. bottleneck) 20 000–35 000 лет назад [27, 31, 50]. Однако природа и географические рамки предшествовавшего бактериального пула, равно как и время перехода к проявлению патогенности в организме млекопитающего хозяина оставались неопределенными. Предварительные исследования позволили предположить, что *M. canettii*, редкий вид с необычным фенотипом (гладкие колонии) [48], может представлять наиболее древнюю линию внутри *M. tuberculosis* complex [18].

Филогенетический анализ на основе делеций и SNP [11, 38], а также недавнее исследование на основе VNTR и CRISPR маркеров [57], показали ошибочность классической теории о про-

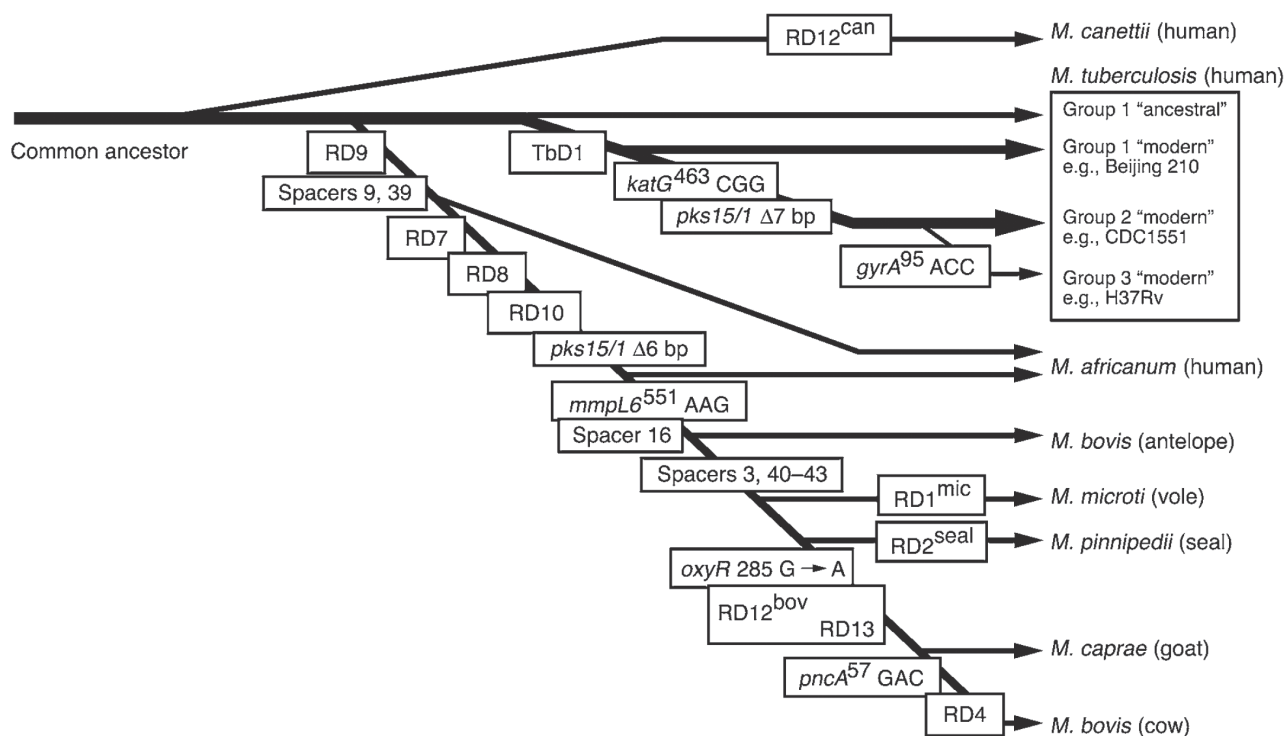


Рисунок 2. Эволюционная схема для *M. tuberculosis* complex на основе различных информативных маркеров (делеции, SNP, CRISPR)

Маркеры в боксах включают делетированные регионы RD, спейсеры в CRISPR/DR локусе, SNP и делеции в гене *pks15/1* и локусе TbD1 (Ernst et al., 2007; Marmiesse et al., 2004).

исхождении возбудителя туберкулеза человека (*M. tuberculosis sensu stricto*) непосредственно от *M. bovis* вследствие одомашнивания крупного рогатого скота [51]. Напротив, геном *M. bovis* претерпел серию крупных однонаправленных делеций локусов, которые присутствуют в геноме *M. tuberculosis* [11], и обособился независимо от него от общего предка (рис. 2). Серия делеций последовательно дифференцирует *M. africanum*, *M. microti* и другие варианты (экоотипы [46, 47]) внутри *M. bovis* [11, 38] (рис. 2).

Реконструкция ранней эволюции *M. tuberculosis* complex

Виды, входящие в *M. tuberculosis* complex, формируют клональный геновид [42]. Строгая клональность подразумевает однонаправленность эволюционных изменений, в то время как дивергенция происходит за счет внутригеномных изменений без влияния латерального генного переноса. С учетом традиционных и, в целом, обоснованных представлений об отсутствии горизонтального переноса генов у современных представителей микобактерий туберкулезного комплекса, самые последние исследования показали ряд исключений из этого правила — но только в отношении ранней истории вида *M. tuberculosis* [28, 32, 39]. Большинство микобактерий были и остаются видами, существующими в окружающей среде. В процессе эволюции некоторые виды, например *M. tuberculosis* и *M. avium*, приобрели способность к проникновению и паразитированию в макрофагах хозяина. Недавние генетические исследования показали наличие ранних эпизодов горизонтального переноса геномных островов от других видов бактерий, циркулирующих в окружающей среде, оказавших влияние на эволюцию вирулентности, возможно, способствуя персистенции бактерий сначала в клетках простейших и, далее, в клетках млекопитающих [32].

Для исследования роли горизонтального переноса ДНК в формировании генетического разнообразия *M. tuberculosis*, Gutierrez et al. [28] изучили ряд конститутивных генов и конгруэнтность их филогений. Эти авторы показали, что современная популяционная структура *M. tuberculosis* представляет «верхушку» гораздо более разнообразного предкового вида, современные представители которого включают атипичные изоляты возбудителя туберкулеза человека в Восточной Африке (так называемые «гладкие» штаммы, в отличие от остальных штаммов *M. tuberculosis* complex с шероховатыми колониями). Для последних авторы выявили неконгруэнтность филогений и мозаицизм генных последовательностей, отдельные фрагменты которых присутствуют в генах современных *M. tuberculosis*. Таким образом, несмотря на

очевидную гомогенность, геном *M. tuberculosis* представляет собой результат различных событий генетического переноса, предшествовавших клональной экспансии вида.

Филогенетический анализ показал, что *M. tuberculosis* complex формирует компактную бифуркирующую ветвь внутри разветвленной филогении, включающей различных представителей «гладких» штаммов. Сетевая структура с множеством ребер, соединяющая «гладкие» изоляты в сплите-графе (рис. 3), отражает неконгруэнтность последовательностей их отдельных генов. Также были выявлены и несоответствия филогений различных «гладких» изолятов построенных по отдельным генам. Более того, выявление мозаичных последовательностей в генах *gyrB* и *gyrA* дала прямое свидетельство внутригеномной рекомбинации среди «гладких» штаммов. Такой же анализ не выявил рекомбинации у штаммов *M. tuberculosis* complex, что соответствует и предыдущим публикациям [30, 45, 52]. Подобно *Y. pestis* или *S. enterica* Typhi [2, 34], *M. tuberculosis* complex состоит из успешной клональной субпопуляции, которая возникла из гораздо более древнего и крупного бактериального вида, включающего в частности *M. canettii* и другие «гладкие» варианты, что в целом подтверждает гипотезу «бутылочного горлышка» в процессе эволюции современного возбудителя туберкулеза [11, 50]. Авторы предложили назвать этот гипотетический вид «*M. prototuberculosis*», как отражение его предкового положения по отношению к *M. tuberculosis* [28]. В то же время гипотеза о существовании *M. prototuberculosis* представляет предмет активного обсуждения и реальность данного гипотетического вида нуждается в дополнительных доказательствах [9, 44, 47].

Интересно отметить, что последовательности шести конститутивных генов штаммов *M. tuberculosis* complex состояли из мозаичных фрагментов, идентичных или почти идентичных фрагментам генов различных «гладких» штаммов [28]. Это показывает, что несмотря на высокую клональность и консервативность структуры, геном представителей современного *M. tuberculosis* complex фактически представляет композицию последовательностей, возникшую в результате множественных удаленных событий генного переноса. Эти события, вероятно, происходили в пределах пула предковых туберкулезных бактерий до возникновения и экспансии непосредственного клона-предшественника *M. tuberculosis* complex. Отсутствие рекомбинации среди штаммов *M. tuberculosis* complex как следствия эволюционного эффекта bottleneck можно объяснить утратой способности к горизонтальному переносу генов или его исключительной редкостью и, следовательно, трудностью детекции; изменением экологической ниши по сравнению

с нишей *M. prototuberculosis* и уменьшением возможности для рекомбинации.

Поскольку и «гладкие» штаммы, и современный *M. tuberculosis* выделяют из организма человека, наиболее рационально предположить, что и их общий предок также вызывал туберкулез человека (гоминидов). Таким образом, результаты исследования Gutierrez et al. [28] привели к переоценке гипотезы об относительно «недавнем» происхождении возбудителя туберкулеза 15 тыс. лет назад [50] и определили его возраст в 3 млн лет, что соответствует датировке появления ранних гоминидов. В согласии с этим гипотетическим сценарием почти все «гладкие» штаммы были выделены в Восточной Африке (Джибути), то есть в регионе присутствия ранних гоминидов 3 млн лет назад [43]. Распределение спектра разнообразия между вариабельными «гладкими» штаммами из Джибути и гомогенными штаммами *M. tuberculosis* complex глобальной выборки напоминает распределение генетического разнообразия человеческих популяций в мире и наибольшими генетическими расстояниями,

наблюдаемыми между африканскими популяциями [59]. Подобно *H. sapiens* [53], туберкулезная бактерия, вероятно, возникла в Африке и далее претерпела диверсификацию, за которой последовала экспансия успешного клона по всему миру вследствие известных волн человеческой миграции за пределы Африки.

Недавно Бек и соавт. [6] идентифицировали *in silico* небольшие фрагменты чужеродной ДНК в геноме видов комплекса *M. tuberculosis*, но отсутствующие у родственных видов *M. marinum* и *M. ulcerans*. Не все изоляты *M. prototuberculosis* содержат эти геномные острова, что предполагает их более позднее приобретение в процессе видообразования *M. tuberculosis* [6].

Анализ других маркеров (24 локусов VNTR) позволил независимо провести датировку происхождения современного возбудителя туберкулеза с использованием статистики Байеса [57]. По мнению этих авторов, *M. tuberculosis* возник 40 тыс. лет назад в Восточной Африке, при этом было выявлено более позднее происхождение *M. bovis* от возбудителя туберкулеза человека. В то же время, в исследовании Вирта и соавт.

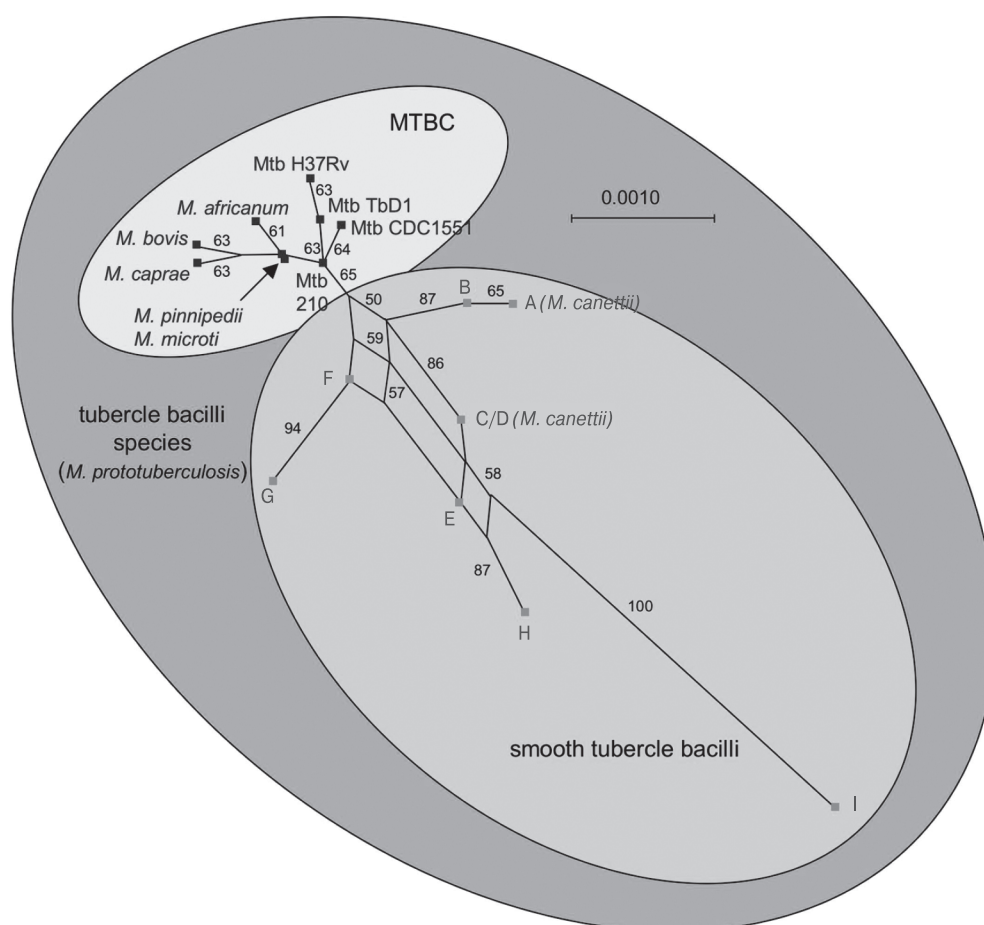


Рисунок 3. Сплитс-граф на основе анализа 17 участков 6 конститутивных генов

Узлы представляют штаммы *M. tuberculosis*. Цифры на ветвях показывают значения бутстраппинга в %, на основе 1000 повторностей (Gutierrez et al., 2005).

[57]) точная датировка времени возникновения основных семейств внутри вида *M. tuberculosis sensu stricto* была ограничена, на наш взгляд, недостаточной представительностью выборок для отдельных семейств.

Популяционная структура *M. tuberculosis* и филогенетические построения

Секвенирование генома *M. tuberculosis* выявило крайне низкий уровень полиморфизма [42, 50] и клональность популяционной структуры вида в сравнении с другими бактериями [19, 30, 52]. Это не позволяет использовать для типирования *M. tuberculosis* метод мультилокусного секвенирования (англ. multi-locus sequence typing, MLST), успешно применяемый для других видов бактерий [1, 36]. В то же время, в последние годы сравнение полных геномов *in silico* или с использованием микрочипов выявило достаточный уровень генетического разнообразия для филогенетически надежных построений по крайней мере на уровне генетических семейств. Для однозначной и надежной филогенетической классификации генетические маркеры (изменения в геноме) должны быть уникальными и однонаправленными. Такие филогенетически информативные мутации были выявлены в геноме *M. tuberculosis* в виде крупных делеций (large sequence polymorphisms, LSP) и однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNP). LSP у микобактерий были выявлены на основе сравнительной гибридизации полных геномов [4, 7, 23, 40, 54, 55], в то время как SNP были идентифицированы пу-

тем сравнения *in silico* опубликованных полных геномов штаммов *M. tuberculosis* [3, 5, 13, 20, 21, 24, 26, 27]. SNP выступают в качестве филогенетически информативных мутаций поскольку низкий уровень ДНК полиморфизма в целом у *M. tuberculosis* делает независимую рекуррентную мутацию практически невероятной. Отсутствие горизонтального переноса генов уменьшает вероятность независимых рекуррентных SNP, а, в случае LSP, исключает восстановление крупных участков генома, утраченных в процессе эволюции. Таким образом, SNP и LSP являются филогенетически информативными маркерами и идеально подходят для выведения глубоко укорененных филогений.

В 1997 году Sreevatsan et al. сообщили результаты первого сравнения 26 структурных генов большой коллекции штаммов и предложили глобальное разделение *M. tuberculosis* на три главные генетические группы на основе двух несинонимичных SNP в кодонах *katG463* и *gyrA95* [50]. Исключительно выраженная клональность *M. tuberculosis* подразумевает, что различные системы типирования должны выявлять сходные филогении при использовании филогенетически информативных и надежных маркеров. Таким образом, неудивительно, что последующие исследования *M. tuberculosis* на основе большего количества SNP или LSP позволили предложить в целом конгруэнтные филогении (табл. 2).

Анализ маркеров SNP и LSP выявил ассоциацию шести основных линий *M. tuberculosis* и *M. africanum* с географическими регионами происхождения пациентов [22]. В связи с возможной клинической значимостью штаммового

ТАБЛИЦА 2. СРАВНЕНИЕ ТЕРМИНОЛОГИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ЛИНИЙ (СЕМЕЙСТВ) ВНУТРИ *M. TUBERCULOSIS* И *M. AFRICANUM*

Маркер	Линия 1	Линия 2	Линия 3	Линия 4	Линия 5	Линия 6
SNP (Sreevatsan et al., 1997)	Главная генет. группа 1	Главная генет. группа 1	Главная генет. группа 1	Главные генет. группы 2 и 3	Главная генет. группа 1	Главная генет. группа 1
SNP (Baker et al., 2002)	Линия IV	Линия I	Линия III	Линия II	Нет данных	Нет данных
Делеции (Gagneux et al., 2006)	Индо-Океанская линия	Восточно-Азиатская линия	Восточно-Африканская-Индийская линия	Евро-Американская линия	Западно-Африканская линия 1	Западно-Африканская линия 2
SNP (Gutacker et al., 2002)	Кластер I	Кластер II	Кластер II.A	Кластеры III-VII	Нет данных	Нет данных
SNP (Filliol et al., 2006)	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3a	Кластер 3b-6b	Нет данных	Нет данных
Сполиготикирование (Brudey et al., 2006)	EAI	Beijing	CAS	Haarlem, LAM, T, X	AFRI2	AFRI1
Маркер делеции	RD239	RD105	RD750	<i>pks15/1</i> Δ7 пн	RD711	RD702
Маркер SNP	<i>oxyR</i> C37T	<i>Rv3815c</i> G81A	<i>rpoB</i> T2646G	<i>katG</i> T1388G <i>rpoB</i> C3243T	Нет данных	Нет данных

Примечание: SNP — single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм); RD — region of difference (геномный регион различия).

разнообразия *M. tuberculosis* [33, 37], понимание глобальной филогеографии этого возбудителя имеет и практическое значение. Генотипические подходы на основе LSP или ограниченного количества доступных синонимичных SNP позволяют определить глубоко укорененные филогенетические структуры, но имеют низкую дискриминирующую способность на уровне отдельных штаммов. Сравнение геномов лабораторного (H37Rv) и клинического (CDC1551) штаммов *M. tuberculosis*, которые близкородственны на уровне LSP и SNP, показало, что эти штаммы различаются по 1000 SNP, что существенно выше теоретически ожидаемого уровня варибельности [21, 31, 42, 50]. Таким образом, использование большого количества SNP может обеспечить более тонкую дифференциацию штаммов, однако использование SNP, подобранных на основе сравнения полных геномов только нескольких штаммов, причем, в основном, одной линии, содержит риск получения непредставительной коллекции маркеров. Для оптимизации потенциала поиска информативных и представительных SNP, наиболее рациональной представляется комбинация полногеномного секвенирования и MLST.

Вид *M. tuberculosis* филогеографически структурирован в глобальном масштабе. Применение молекулярных маркеров позволяет классифицировать циркулирующие штаммы в рамках глобальной филогенетической сети. Степень разрешения этой классификации будет возрастать по мере накопления новых данных о полных нуклеотидных последовательностях штаммов, представляющих различные генетические семейства и географические зоны.

Список литературы

1. Aanensen D.M., Spratt B.G. The multilocus sequence typing network: mlst.net // *Nucleic Acids Res.* — 2005. — Vol. 33. — P. W728–733.
2. Achtman M., Zurth K., Morelli G., Torrea G., Guiyoule A., Carniel E. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1999. — Vol. 96. — P. 14043–14048.
3. Alland D., Whittam T.S., Murray M.B., Cave M.D., Hazbon M.H., Dix K., Kokoris M., Duesterhoeft A., Eisen J.A., Fraser C.M., Fleischmann R.D. Modeling bacterial evolution with comparative-genome-based marker systems: application to *Mycobacterium tuberculosis* evolution and pathogenesis // *J. Bacteriol.* — 2003. — Vol. 185. — P. 3392–3399.
4. Azhikina T., Gvozdevsky N., Botvinnik A., Fushan A., Shemyakin I., Stepanshina V., Lipin M., Barry C. 3rd, Sverdlov E.A. genome-wide sequence-independent comparative analysis of insertion-deletion polymorphisms in multiple *Mycobacterium tuberculosis* strains // *Res. Microbiol.* — 2006. — Vol. 157, N 3. — P. 282–290.
5. Baker L., Brown T., Maiden M.C., Drobniowski F. Silent nucleotide polymorphisms and a phylogeny for *Mycobacterium tuberculosis* // *Emerg. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 10. — P. 1568–1577.
6. Becq J., Gutierrez M.C., Rosas-Magallanes V., Rautzier J., Gicquel B., Neyrolles O., Deschavanne P. Contribution of horizontally acquired genomic islands to the evolution of the tubercle bacilli // *Mol. Biol. Evol.* — 2007. — Vol. 24, N 8. — P. 1861–1871.
7. Behr M.A., Wilson M.A., Gill W.P., Salamon H., Schoolnik G.K., Rane S., Small P.M. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray // *Science.* — 1999. — Vol. 284. — P. 1520–1523.
8. Bolotin A., Quinquis B., Sorokin A., Ehrlich S.D. Clustered regularly interspaced short palindrome repeats (CRISPRs) have spacers of extrachromosomal origin // *Microbiology.* — 2005. — Vol. 151. — P. 2551–2561.
9. Brisse S., Supply P., Brosch R., Vincent V., Gutierrez M.C. “A reevaluation of *M. prototuberculosis*”: Continuing the debate // *PLoS Pathog.* — 2006. — Vol. 2, N 9. — e95.
10. Brodin P., Rosenkrands I., Andersen P., Cole S.T., Brosch R. ESAT-6 proteins: protective antigens and virulence factors? // *Trends Microbiol.* — 2004. — Vol. 12, N 11. — P. 500–508.
11. Brosch R., Gordon S.V., Marmiesse M., Brodin P., Buchrieser C., Eiglmeier K., Garnier T., Gutierrez C., Hewinson G., Kremer K., Parsons L.M., Pym A.S., Samper S., Soolingen D. van, Cole S.T. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — Vol. 99. — P. 3684–3689.
12. Brudey K., Driscoll J.R., Rigouts L., Prodinger W.M., Gori A., Al-Hajj S.A., Allix C., Aristimuño L., Arora J., Baumanis V., Binder L., Cafrune P., Cataldi A., Cheong S., Diel R., Ellermeier C., Evans J.T., Fauville-Dufaux M., Ferdinand S., Garcia de Viedma D., Garzelli C., Gazzola L., Gomes H.M., Guttierrez M.C., Hawkey P.M., Helden P.D. van, Kadival G.V., Kreiswirth B.N., Kremer K., Kubin M., Kulkarni S.P., Liens B., Lillebaek T., Ho M.L., Martin C., Martin C., Mokrousov I., Narvskaja O., Ngeow Y.F., Naumann L., Niemann S., Parwati I., Rahim Z., Rasolof-Razanamparany V., Rasolonavalona T., Rossetti M.L., Rüschi-Gerdes S., Sajduda A., Samper S., Shemyakin I.G., Singh U.B., Somoskovi A., Skuce R.A., Soolingen D. van, Streicher E.M., Suffys P.N., Tortoli E., Tracevska T., Vincent V., Victor T.C., Warren R.M., Yap S.F., Zaman K., Portaels F., Rastogi N., Sola C. *Mycobacterium tuberculosis* complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology // *BMC Microbiol.* — 2006. — Vol. 6. — P. 23.
13. Cole S.T., Brosch R., Parkhill J., Garnier T., Churcher C., Harris D., Gordon S.V., Eiglmeier K., Gas S., Barry C.E. 3rd, Tekaia F., Badcock K., Basham D., Brown D., Chillingworth T., Connor R., Davies R., Devlin K., Feltwell T., Gentles S., Hamlin N., Holroyd S., Hornsby T., Jagels K., Krogh A., McLean J., Moule S., Murphy L., Oliver K., Osborne J., Quail M.A.,

- Rajandream M.A., Rogers J., Rutter S., Seeger K., Skelton J., Squares R., Squares S., Sulston J.E., Taylor K., Whitehead S., Barrell B.G. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence // *Nature*. — 1998. — Vol. 393. — P. 537–544.
14. Corbett E.L., Watt C.J., Walker N., Maher D., Williams B.G., Raviglione M.C. Dye C. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 163. — P. 1009–1021.
 15. Daniel T.M. The history of tuberculosis // *Respir. Med.* — 2006. — Vol. 100. — P. 1862–1870.
 16. Embden J.D.A. van, Gorkom T. van, Kremer K., Jansen T., Zeijst B.A.M. van der, Schouls L.M. Genetic variation and evolutionary origin of the direct repeat locus of *Mycobacterium tuberculosis* complex bacteria // *J. Bacteriol.* — 2000. — Vol. 182. — P. 2393–2401.
 17. Ernst J.D., Trejejo-Nuñez G., Banaiee N. Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 1738–1745.
 18. Fabre M., Koeck J.L., Le Fleche P., Simon F., Herve V., Vergnaud G., Pourcel C. High genetic diversity revealed by variable-number tandem repeat genotyping and analysis of hsp65 gene polymorphism in a large collection of “*Mycobacterium canettii*” strains indicates that the *M. tuberculosis* complex is a recently emerged clone of “*M. canettii*” // *J. Clin. Microbiol.* — 2004. — Vol. 42. — P. 3248–3255.
 19. Feil E.J., Spratt B.G. Recombination and the population structures of bacterial pathogens // *Annu. Rev. Microbiol.* — 2001. — Vol. 55. — P. 561–590.
 20. Filliol I., Motiwala A.S., Cavatore M., Qi W., Hazbón M.H., Bobadilla del Valle M., Fyfe J., García-García L., Rastogi N., Sola C., Zozio T., Guerrero M.I., León C.I., Crabtree J., Angiuoli S., Eisenach K.D., Durmaz R., Joloba M.L., Rendón A., Sifuentes-Osornio J., Ponce de León A., Cave M.D., Fleischmann R., Whittam T.S., Alland D. Global phylogeny of *Mycobacterium tuberculosis* based on single nucleotide polymorphism (SNP) analysis: Insights into tuberculosis evolution, phylogenetic accuracy of other DNA fingerprinting systems, and recommendations for a minimal standard SNP set // *J. Bacteriol.* — 2006. — Vol. 188. — P. 759–772.
 21. Fleischmann R.D., Alland D., Eisen J.A., Carpenter L., White O., Peterson J., DeBoy R., Dodson R., Gwinn M., Haft D., Hickey E., Kolonay J.F., Nelson W.C., Umayam L.A., Ermolaeva M., Salzberg S.L., Delcher A., Utterback T., Weidman J., Khouri H., Gill J., Mikula A., Bishai W., Jacobs Jr W.R. Jr, Venter J.C., Fraser C.M. Whole-genome comparison of *Mycobacterium tuberculosis* clinical and laboratory strains // *J. Bacteriol.* — 2002. — Vol. 184. — P. 5479–5490.
 22. Gagneux S., Small P.M. Global phylogeography of *Mycobacterium tuberculosis* and implications for tuberculosis product development // *Lancet Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 7. — P. 328–337.
 23. Gagneux S., DeRiemer K., Van T., Kato-Maeda M., Jong B.C. de, Narayanan S., Nicol M., Niemann S., Kremer K., Gutierrez M.C., Hilty M., Hopewell P.C., Small P.M. Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103. — P. 2869–2873.
 24. Garnier T., Eiglmeier K., Camus J.C., Medina N., Mansoor H., Pryor M., Duthoy S., Grondin S., Lacroix C., Monsempe C., Simon S., Harris B., Atkin R., Doggett J., Mayes R., Keating L., Wheeler P.R., Parkhill J., Barrell B.G., Cole S.T., Gordon S.V., Hewinson R.G. The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2003. — Vol. 100. — P. 7877–7882.
 25. Groenen P.M., Bunschoten A.E., Soolingen D. van, Embden J.D. van. Nature of DNA polymorphism in the direct repeat cluster of *Mycobacterium tuberculosis*; application for strain differentiation by a novel typing method // *Mol. Microbiol.* — 1993. — Vol. 10, N 5. — P. 1057–1065.
 26. Gutacker M.M., Mathema B., Soini H., Shashkina E., Kreiswirth B.N., Graviss E.A., Musser J.M. Single-nucleotide polymorphism-based population genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains from 4 geographic sites // *J. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 193. — P. 121–128.
 27. Gutacker M.M., Smoot J.C., Migliaccio C.A., Ricklefs S.M., Hua S., Cousins D.V., Graviss E.A., Shashkina E., Kreiswirth B.N., Musser J.M. Genome-wide analysis of synonymous single nucleotide polymorphisms in *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms: resolution of genetic relationships among closely related microbial strains // *Genetics.* — 2002. — Vol. 162. — P. 1533–1543.
 28. Gutierrez M.C., Brisse S., Brosch R., Fabre M., Omais B., Marmiesse M., Supply P., Vincent V. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis* // *PLoS Pathog.* — 2005. — Vol. 1. — P. e5.
 29. Hermans P.W.M., Soolingen D. van, Bik E.M., Haas P.E.W. de, Dale J.W., Embden J.D.A. van. The insertion element IS987 from *Mycobacterium bovis* BCG is located in a hot spot integration region for insertion elements in *Mycobacterium tuberculosis* complex strains // *Infect. Immun.* — 1991. — Vol. 59. — P. 2695–2705.
 30. Hirsh A.E., Tsolaki A.G., DeRiemer K., Feldman M.W., Small P.M. Stable association between strains of *Mycobacterium tuberculosis* and their human host populations // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101. — P. 4871–4876.
 31. Hughes A.L., Friedman R., Murray M. Genomewide pattern of synonymous nucleotide substitution in two complete genomes of *Mycobacterium tuberculosis* // *Emerg. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 8. — P. 1342–1346.
 32. Jang J., Becq J., Gicquell B., Deschavanne P., Neyrolles O. Horizontally acquired genomic islands in the tubercle bacilli // *Trends Microbiol.* — 2008. — Vol. 16, N 7. — P. 303–308.
 33. Kato-Maeda M., Bifani P.J., Kreiswirth B.N., Small P.M. The nature and consequence of genetic variability within *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 107. — P. 533–537.

34. Kidgell C., Reichard U., Wain J., Linz B., Torpdahl M., Dougan G., Achtman M. Salmonella typhi, the causative agent of typhoid fever, is approximately 50,000 years old // *Infect. Genet. Evol.* — 2002. — Vol. 2. — P. 39–45.
35. Lapina A.I. The development of tuberculosis control in the USSR // *Bull. Int. Union. Against. Tuberc.* — 1970. — Vol. 43. — P. 188–192.
36. Maiden M.C., Bygraves J.A., Feil E., Morelli G., Russell J.E., Urwin R., Zhang Q., Zhou J., Zurth K., Caugant D.A., Feavers I.M., Achtman M., Spratt B.G. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — Vol. 95. — P. 3140–3145.
37. Malik A.N.J., Godfrey-Faussett P. Effects of genetic variability of Mycobacterium tuberculosis strains on the presentation of disease // *Lancet Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 5. — P. 174–183.
38. Marmiesse M., Brodin P., Buchrieser C., Gutierrez C., Simoes N., Vincent V., Glaser P., Cole S.T., Brosch R. Macroarray and bioinformatic analyses reveal mycobacterial 'core' genes, variation in the ESAT-6 gene family and new phylogenetic markers for the Mycobacterium tuberculosis complex // *Microbiology.* — 2004. — Vol. 150. — P. 483–496.
39. McEvoy C.R., Falmer A.A., Pittius N.C. van, Victor T.C., Helden P.D. van, Warren R.M. The role of IS6110 in the evolution of Mycobacterium tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb.).* — 2007. — Vol. 87. — P. 393–404.
40. Mostowy S., Cousins D., Behr M.A. Genomic interrogation of the dassie bacillus reveals it as a unique RD1 mutant within the Mycobacterium tuberculosis complex // *J. Bacteriol.* — 2004. — Vol. 186. — P. 104–109.
41. Murray J.F. A century of tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 169. — P. 1181–1186.
42. Musser J.M., Amin A., Ramaswamy S. Negligible genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis host immune system protein targets: evidence of limited selective pressure // *Genetics.* — 2000. — Vol. 155. — P. 7–16.
43. Semaw S., Simpson S.W., Quade J., Renne P.R., Butler R.F., McIntosh W.C., Levin N., Dominguez-Rodrigo M., Rogers M.J. Early Pliocene hominids from Gona, Ethiopia // *Nature.* — 2005. — Vol. 433. — P. 301–305.
44. Smith N.H. A re-evaluation of M. prototuberculosis // *PLoS Pathog.* — 2006. — Vol. 2, N 9. — e98.
45. Smith N.H., Dale J., Inwald J., Palmer S., Gordon S.V., Hewinson R.G., Smith J.M. The population structure of Mycobacterium bovis in Great Britain: Clonal expansion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2003. — Vol. 100. — P. 15271–15275.
46. Smith N.H., Kremer K., Inwald J., Dale J., Driscoll J.R., Gordon S.V., Soolingen D. van, Hewinson R.G., Smith J.M. Ecotypes of the Mycobacterium tuberculosis complex // *J. Theor. Biol.* — 2006. — Vol. 239. — P. 220–225.
47. Smith, N.H., Hewinson R.G., Kremer K., Brosch R., Gordon S.V. Myths and misconceptions: the origin and evolution of Mycobacterium tuberculosis // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2009. — Vol. 7. — P. 537–544.
48. Soolingen D. van, Hoogenboezem T., Haas P.E. de, Hermans P.W., Koedam M.A., Teppema K.S., Brennan P.J., Besra G.S., Portaels F., Top J., Schouls L.M., Embden J.D. van. A novel pathogenic taxon of the Mycobacterium tuberculosis complex, Canetti: Characterization of an exceptional isolate from Africa // *Int. J. Syst. Bacteriol.* — 1997. — Vol. 47. — P. 1236–1245.
49. Sorek R., Kunin V., Hugenholtz P. CRISPR—a widespread system that provides acquired resistance against phages in bacteria and archaea // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2008. — Vol. 6. — P. 181–186.
50. Sreevatsan S., Pan X., Stockbauer K., Connell N., Kreiswirth B., Whittam T., Musser J. M., Restricted structural gene polymorphism in the Mycobacterium tuberculosis complex indicates evolutionary recent global dissemination // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 97. — P. 9869–9874.
51. Stead W.W. The origin and erratic global spread of tuberculosis. How the past explains the present and is the key to the future // *Clin. Chest Med.* — 1997. — Vol. 18. — P. 65–77.
52. Supply P., Warren R.M., Banuls A.L., Lesjean S., Spuy G.D. van der, Lewis L.A., Tibayrenc M., Helden P.D. van, Locht C. Linkage disequilibrium between minisatellite loci supports clonal evolution of Mycobacterium tuberculosis in a high tuberculosis incidence area // *Mol. Microbiol.* — 2003. — Vol. 47. — P. 529–538.
53. Templeton A. Out of Africa again and again // *Nature.* — 2002. — Vol. 416. — P. 45–51.
54. Tsolaki A.G., Hirsh A.E., DeRiemer K., Enciso J.A., Wong M.Z., Hannan M., Goguet de la Salmoniere Y.O., Aman K., Kato-Maeda M., Small P.M. Functional and evolutionary genomics of Mycobacterium tuberculosis: insights from genomic deletions in 100 strains // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101. — P. 4865–4870.
55. Tsolaki A.G., Gagneux S., Pym A.S., Goguet de la Salmoniere Y.O., Kreiswirth B.N., Soolingen D. van, Small P.M. Genomic deletions classify the Beijing/W strains as a distinct genetic lineage of Mycobacterium tuberculosis // *J. Clin. Microbiol.* — 2005. — Vol. 43. — P. 3185–3191.
56. WHO. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. — Geneva, Switzerland, 2008.
57. Wirth T., Hildebrand F., Allix-Béguec C., Wölbeling F., Kubica T., Kremer K., Soolingen D. van, Rüsç-Gerdes S., Locht C., Brisse S., Meyer A., Supply P., Niemann S. Origin, spread and demography of the Mycobacterium tuberculosis complex // *PLoS Pathog.* — 2008. — Vol. 4, N 9. — P. e1000160.
58. Wood S.R. A contribution to the history of tuberculosis and leprosy in 19th century Norway // *J. R. Soc. Med.* — 1991. — Vol. 84. — P. 428–430.
59. Yu N., Chen F.C., Ota S., Jorde L.B., Pamilo P., Patthy L., Ramsay M., Jenkins T., Shyue S.K., Li W.H. Larger genetic differences within Africans than between Africans and Eurasians // *Genetics.* — 2002. — Vol. 161. — P. 269–274.

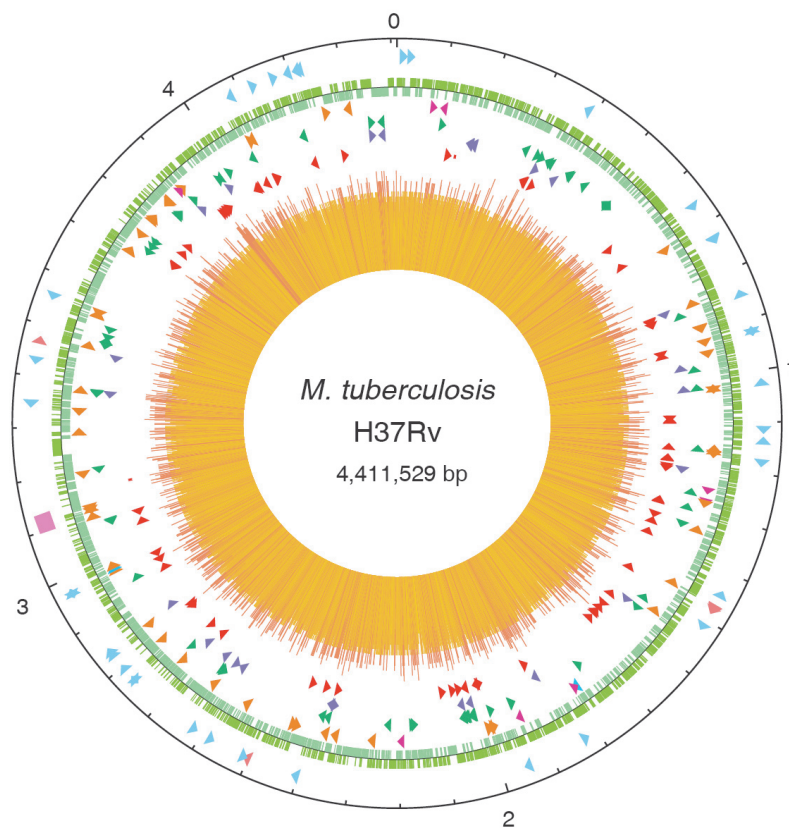


Рисунок 1. Круговая карта хромосомы *M. tuberculosis* H37Rv

Внешняя окружность показывает шкалу в тпн (0 соответствует *oriC*). Первое внешнее кольцо показывает положение генов РНК (тРНК — голубые, остальные — розовые) и регион DR (розовый прямоугольник); второе кольцо к центру показывает кодирующие участки, на плюс-цепи — темно-зеленые, на минус-цепи — светло-зеленые); третье кольцо показывает повторяющуюся ДНК (инсерционные последовательности, оранжевым цветом; семейство 13E12REP темно-розовым, профаги — синим); четвертое, пятое и шестое кольца показывают положение генов семейств PPE (зеленым), PE (лиловый) и PE-PGRS (темно-красный). Гистограмма в центре показывает %G+C (желтым < 65% и красным > 65%) (Cole et al., 1998).