

Генетические детерминанты патогенности *M. tuberculosis*

Н.Е. Михеечева^{1,2}, М.В. Зайчикова², В.Н. Даниленко²

¹Московский физико-технический институт (государственный университет)

²Институт общей генетики Н.И. Вавилова

В последние годы при диагностике и лечении туберкулеза все большее значение приобретает проблема распространения штаммов *M. tuberculosis* с повышенной вирулентностью и патогенностью. Вирулентность определяется целым рядом факторов, большинство из которых генетически детерминированы. Важное место среди них занимает взаимодействие возбудителя заболевания с организмом хозяина. Геном *M. tuberculosis* включает значительное (более двухсот) число генов, кодирующих различные факторы вирулентности, включая гены, детерминирующие биосинтез миколовых кислот, трансляционные регуляторы WhiB, серин-треониновые протеинкиназы, гены систем секреции VII типа, гены систем токсин-антитоксин и т.д. [1,2]. Мутации в данных генах могут приводить к изменению свойств белка, и, как следствие, к изменению профиля вирулентности.

Клинические проявления и эпидемиология туберкулеза зависят от баланса между иммунной системой хозяина, системами вирулентности патогена и его адаптации. Генетические вариации как иммунной системы патогена, так и хозяина, а также их сочетание могут оказывать влияние на предрасположенность к заболеванию и его течение [3].

В данной работе изучалась роль функционально значимых мутаций в генах, для которых экспериментально установлено участие в патогенности *M.tuberculosis* на различных стадиях инфекции. Сформирована база данных из 1573 секвенированных геномов охарактеризованных штаммов *M.tuberculosis* из 18 различных линий, в т.ч. выделенных у ВИЧ-положительных пациентов, а также каталог из 319 генов вирулентности. Разработана программа для автоматического поиска несинонимичных мутаций в отобранных генах и выделения генотип-ассоциированных мутаций. Был создан набор из 13 генов вирулентности, по функциональным мутациям в которых однозначно определяется принадлежность к рассматриваемым линиям. Выявлены полиморфизмы в генах *sur125*, *mce3B*, *varC25* и *varB34* у сублинии F15/LAM4/KZN, вызывавшей эпидемию туберкулеза в ЮАР, распространяющуюся преимущественно среди ВИЧ-инфицированных. Также на основании полиморфизма генов вирулентности *irtB*, *mce3F* и *varC46* выявлена сублиния B0/N-90 в составе высоковирулентной линии Beijing-B0/W-148. Было найдено более 20 представителей сублинии N-90 из стран России и Европы. Секвенирование изолята, выделенного у ВИЧ-инфицированного пациента показало его принадлежность к сублинии B0/N-90 [4].

В дальнейшем все найденные биоинформатическим путем маркерные мутации подлежат экспериментальной проверке на макрофагах или грызунах для проверки изменения уровня вирулентности. Еще одним аспектом дальнейших разработок являются ДНК-вакцины на основе

целевых генов *M. tuberculosis*. Наличие сублиний с разной вирулентностью и людей с различным иммунным статусом предполагает создание серии новых генно-инженерных вакцин, эффективных в отношении конкретных состояний организма и конкретных линий патогена. Существуют перспективы разработки новых ДНК-вакцин на основе целевых генов, непосредственно вовлеченных в патогенез *M. tuberculosis*. Белки *mce3* представляют интерес, поскольку являются белками клеточной стенки и потенциально вовлечены в антигенную активность [5].

Литература

1. *Forrellad M.A. [et al.]* Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. // *Virulence*. 2013. Vol. 4, № 1. P. 3–66.
2. *Прозоров А.А., Даниленко В.Н.* Системы “Токсин-Антитоксин” у бактерий: инструмент апоптоза или модуляторы метаболизма? // *Микробиология*. 2010. Т. 75, № 47. С. 147-159.
3. *Жданова С.И. [и др.]* Исследование генетического разнообразия *Mycobacterium Tuberculosis* при сочетанной патологии с ВИЧ-инфекцией в восточно-сибирском регионе // *Клиническая медицина*. 2012. №5(87). С. 47–50.
4. *Shur K.V. [et al.]* Draft genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* strain B9741 of Beijing B0/W lineage from HIV positive patient from Siberia // *Genomics Data*. Elsevier B.V., 2016.
5. *Obregón-Henaó A. [et al.]* Vaccination of guinea pigs using *mce* operon mutants of *Mycobacterium tuberculosis* // *Vaccine*. 2011. Vol. 29, № 26. P. 4302–4307.