

УДК 577.29

РОЛЬ КОМПЕНСАТОРНЫХ МУТАЦИЙ В ТРАНСМИССИИ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА**М. Малахова, Е. Шитиков, А. Гуляев, Д. Беспятых, Ю. Беспятых, Е. Ильина**

ФНЦЦ физико-химической медицины ФМБА России, Москва, Россия

Бактерии *Mycobacterium tuberculosis* complex и особенно *M. tuberculosis* (МТБ) являются одними из самых «успешных» бактериальных патогенов во всем мире. Несмотря на снижение заболеваемости активной формой, ситуация остается критической из-за частого обнаружения лекарственно устойчивых изолятов. При этом считается, что основной причиной распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) является схожесть в жизнеспособности устойчивых и чувствительных форм. В восстановлении жизнеспособности важную роль играет устройство генома, эпистатический эффект лекарственно-ассоциированных мутаций и компенсаторные мутации. Наибольшее количество публикаций посвящено последним, а именно компенсаторным мутациям у рифампицин-устойчивых форм. В данной работе мы провели поиск новых компенсаторных мутаций на глобальной выборке полногеномных данных 9040 образцов МТБ и оценили их возможный вклад в распространение МЛУ форм. Поиск SNP проводили согласно стандартному протоколу (Bowtie 2-SAMtools-VarScan). После исключения полиморфизмов, характерных для повторяющихся элементов, PE-PPE-PE_RGRS и ассоциированных с устойчивостью генов, оставшиеся SNPs были использованы для построения филогенетического дерева. Основные филогенетические линии были определены на основании SNP анализа [1]. В анализ вошли представители основных филогенетических линий (L1, n=799 (8,8%); L2, n=2860 (31,6%); L3, n=1199 (13,3%); L4, n=4109 (45,5%); L5, n=37; L6, n=32; L7 n=4). Более половины образцов (4816 из 9040, 53,3%) несли мутации, по крайней мере, к одному антибиотику, 2433 были устойчивы к рифампицину. Мы обнаружили 48 независимых мутаций, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину. Из них аминокислотная замена S450L встречалась наиболее часто (1745 из 2443, 71,4%). Мы обнаружили 100 возможных компенсаторных мутаций: 7 в гене *groA*, 29 в *groV*, 64 в *groC*. При этом 12 полиморфизмов не были описаны ранее. На глобальной коллекции мы показали, что по сравнению с чувствительными формами МЛУ туберкулез с компенсаторными мутациями в *groA*, *groV*, или *groC* не образует больших кластеров и не формируют их большее количество. В свою очередь для образцов из российской популяции патогена мы обнаружили противоположные результаты. Работа поддержана Российским научным фондом (грант 17-15-01412).

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, компенсаторные мутации, туберкулез, лекарственная устойчивость.

Литература

1. Coll F. et al. A robust SNP barcode for typing *Mycobacterium tuberculosis* complex strains // Nat Commun. – 2014. – №. 5. – С. 4812.