

Ордынская Алина Игоревна, ординатор,
ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии
в Белгородской области», Белгород

Бочарова Ксения Александровна,
кандидат медицинских наук доцент,
заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии
с курсом клинической иммунологии,
Белгородский Государственный Национальный
исследовательский университет, Белгород

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ГЕНОМИКИ PLASMODIUM

Аннотация: Малярийный плазмодий принадлежит к группе протозоев рода *Plasmodium*, вызывающих малярию у человека и других млекопитающих. Он имеет сложный цикл развития, который включает в себя два основных вида размножения: бесполое деление (шизогония) в организме человека и половое размножение (гаметогония) внутри животного-переносчика – комара из рода *Anopheles*.

Ключевые слова: малярийный плазмодий, геномы, гены, жизненный цикл

Малярия – смертельное заболевание, вызываемое видами *Plasmodium*, большой и разнообразной таксономической группой, которая включает паразитов птиц, рептилий, грызунов, человекообразных обезьян и человека. Сотни миллионов людей ежегодно инфицируются в тропических и субтропических регионах, в основном в Африке, Южной и Центральной Америке, Индии, Юго–Восточной Азии и Океании [1].

Научные исследования показывают, что геномика *Plasmodium* играет ключевую роль в патогенезе малярии, определяя способы воздействия паразита на организм человека. Генетика также влияет на развитие болезни, определяя индивидуальную чувствительность к инфекции и возможные осложнения. Механизмы заражения и развития паразита в организме также напрямую связаны с его генетическими особенностями, что открывает новые перспективы для более эффективного лечения и профилактики малярии.

Геномика *Plasmodium* влияет на разнообразие штаммов паразита, их способность к выживанию в организме человека и развитие резистентности к противомалярийным препаратам. Изучение генома позволяет определить гены, ответственные за вирулентность и адаптацию паразита, что открывает перспективы для разработки новых методов контроля и лечения малярии. Соображение механизмов заражения и развития паразита в организме является ключевым для эффективного контроля малярии. Генетические особенности паразита влияют на его способность инфицировать клетки человека, размножаться и вызывать симптомы болезни, что необходимо учитывать при разработке стратегий борьбы с малярией.

С момента завершения первого проекта последовательности генома *P. falciparum* 3D7 в 2002 году геномные исследования малярийных паразитов быстро продвинулись вперед благодаря технологиям секвенирования следующего поколения (NGS) и снижению затрат.

В дополнение к последовательностям важных видов, поражающих человека, общедоступные базы данных теперь предоставляют информацию о геномах приматов, грызунов и птичьих паразитов, включая данные о широко используемых моделях заболеваний, таких как *P. berghei*, *P. chabaudi*, *P. yoelii*, *P. reichenowi*, *P. cynomolgi*, *P. relictum* и *P. gallinaceum*. Эволюционные взаимоотношения *Plasmodium* spp. были тщательно



исследованы с использованием различных последовательностей ДНК, при этом кластеризация видов паразитов в значительной степени зависела от происхождения их хозяина. Данные по большому количеству лабораторных линий и полевых изолятов *P. falciparum* и *P. vivax* были получены в результате исследований разнообразия геномов, эволюции паразитов, популяционной генетики и лекарственной устойчивости, что привело к созданию обновленного эталонного генома *P. falciparum* со значительно улучшенной аннотацией. Совсем недавно методы секвенирования отдельных клеток начали давать интересную информацию о смешанных инфекциях, генетической рекомбинации и дифференцировке паразитов [3,4,5].

Каждый отдельный паразит *P. falciparum* несет в своем геноме уникальный набор из 50-150 копий генов *var*, где переключение экспрессии генов приводит к антигенным вариациям. PfEMP1 играет важную роль в патогенезе клинических проявлений, таких как церебральная и плацентарная малярия, при которой он опосредует цитоадгезию инфицированных красных кровяных телец (IRBC; инфицированные эритроциты) в глубоких тканях. Различные молекулы PfEMP1 связываются с различными молекулами хозяина, включая $\alpha 2$ -макроглобулин, CD36, хондроитинсульфат А (CSA), Iq комплемента, CR1, E-селектины и P-селектины, рецептор эндотелиального белка С (EPCR), гепарансульфат, ICAM1, IgM, IgG, PECAM1, тромбоспондин (TSP) и VCAM1. Такое связывание приводит к активации различных воспалительных реакций организма-хозяина. Гемоглобинопатии, включая состояния, характеризующиеся гемоглобином С и гемоглобином S, влияют на проявление PfEMP1 в структурах knob iRBCs. Такое слабое проявление PfEMP1 на поверхности клетки-хозяина обеспечивает защиту от малярии за счет снижения цитоадгезии и активации воспалительных процессов, которые способствуют развитию тяжелого заболевания [6].

Вторая группа генов, привлекающая недавнее внимание, – большое мультигенное семейство генов с вкраплениями *Plasmodium* (*pir*). Представители семейства *pir* называются по-разному в зависимости от вида паразита: *yir* у *P. yoelii*, *bir* у *P. berghei*, *vir* у *P. vivax* и так далее. Несколько семейств генов *P. falciparum* (*stevor*, *rif* и *PfMC-2TM*) классифицируются с помощью *pir* по сходным генным структурам, которые характерно включают короткий первый экзон, длинный второй экзон и третий экзон, кодирующий трансмембранный домен. В недавнем исследовании было показано, что гены *pir* из *P. chabaudi* (*cir*) экспрессируются в различных клеточных локализациях, внутри и на поверхности IRBCs, а также у мерозоитов. Кроме того, подмножество рекомбинантных белков CIR (*P. chabaudi*) связывается с эритроцитами (RBC) мыши, что предполагает роль CIR в формировании розеток и / или инвазии. В другом исследовании последовательности мультигенных семейств *P. berghei* *fam-a*, *fam-b* и *bir* сравнивались с последовательностями *P. yoelii* и *P. chabaudi*; были проанализированы экспрессии мРНК и отдельных белков. Большинство флуоресцентно меченых белков транспортировались в цитоплазму iRBC и в паразитофорную вакуоль стадии печени, что указывает на потенциальные функции в развитии паразита и / или в манипулировании иммунным ответом хозяина. Интересно, что было обнаружено, что белки *Fam-A*, несущие стероидогенный домен острого регуляторного переноса липидов, переносят фосфатидилхолин *in vitro*, предполагая, что эти белки транспортируют фосфатидилхолин хозяина для синтеза мембран паразита. Используя *P. chabaudi* в качестве паразита и мышей C57BL / 6, Бругат и др. показали, что хронические инфекции характеризуются экспрессией отличительных кластеров генов *cir* независимо от адаптивного иммунитета, и что первоначальный состав популяции паразитов определяет степень хронизации и вирулентность инфекции. Эти наблюдения предполагают участие некоторых генов *cir* в регуляции возникновения хронических инфекций и вирулентности. В более раннем исследовании было показано, что трансмиссивная передача влияет на последующее заражение *P. chabaudi*



бесполом путем на стадии заражения крови. Передача инфекции через комаров также была связана со снижением тяжести возникающей инфекции и изменением иммунного ответа млекопитающих, о чем свидетельствует снижение уровней циркулирующих провоспалительных хемокинов и цитокинов на острой стадии. В целом, экспрессия мультигенного семейства *sig* была повышена после передачи инфекции от комаров, в отличие от иерархического паттерна экспрессии, наблюдаемого у паразитов, не передающихся переносчиками. Малярийные паразиты используют значительную часть своего генома, которая обеспечивает нарушение иммунной защиты хозяина и защиту молекулярных процессов, необходимых для заражения. Эти семейства подчеркивают важность исследования их роли во взаимодействии паразит-хозяин и вирулентности, несмотря на трудности, присущие их исследованию [2, 6].

Другим важным типом геномных вариаций у *Plasmodium* является вариация числа копий (англ. copy number variation – CNV). Было обнаружено, что CNV влияют на важные признаки лекарственной устойчивости, инвазию эритроцитов, цитоадгезию и регуляцию транскрипции. Увеличение числа копий генов и уровней экспрессии гена 1 множественной лекарственной устойчивости *P. falciparum* (*pfmdr1*) было связано со снижением чувствительности к MQ и галофантрину. Также была описана амплификация гена *P. falciparum* GTP-циклогидролазы I (*pfgch1*), связанного с устойчивостью к антифолатным препаратам. Точки разрыва генома часто расположены в областях, богатых AT, или вблизи гомополимерных треков поли (A) или поли (T) нуклеотидов. Амплификация гена часто нестабильна и может вернуться к единственной копии без давления. Дублирование между субтеломерными участками хромосом с последующим расхождением последовательностей было вероятным механизмом генерации двух богатых гистидином генов *P. falciparum*, PfHRP-II и PfHRP-III [6].

Важной характеристикой инфекции *P. vivax* является рецидив малярии, возникающий из форм, находящихся в стадии покоя в печени, называемых гипнозоитами. Одной из основных проблем при изучении рецидивов в регионах эндемичности является трудность отличить паразитов с рецидивом от паразитов с повторным заражением или рецидива лекарственно-устойчивых паразитов. Генетическое типирование и совсем недавно секвенирование генома использовались для того, чтобы отличать паразитов с рецидивом от повторного заражения и /или рецидива лекарственно-устойчивых паразитов.

В исследовании австралийских солдат, перенесших рецидивы малярии *P. vivax* после заражения в Восточном Тиморе, использовались полиморфные области трех генов *P. vivax*, чтобы продемонстрировать преобладание одного аллельного типа у рецидивирующих паразитов. Однако второй рецидив часто происходил от другого аллельного типа, что указывало на другой штамм.

Таким образом, множественные рецидивы у человека могут возникать в результате активации гипнозоитов различных штаммов паразитов. Другое исследование показало, что рецидивирующие паразиты часто бывают поликлональными, но с некоторой степенью родства с паразитами при смешанной начальной инфекции [6].

Список литературы:

1. Фичем Р.Г., Филлипс А.А., Хван Дж., Коттер С., Вельгош Б., Гринвуд Б.М., Сабо О., Родригес М.Х., Абясингхе Р.Р., Гебрейесус Т.А., Сноу Р.У. 2010. Сокращение карты малярии: прогресс и перспективы. *Lancet* 376: 1566-1578. doi: 10.1016/S0140-6736 (10)61270-6.
2. Горобец Н.И., Седаш Ю. В., Сингх Б.К., Пунам, Рати Б. 2017. Обзор доступных в настоящее время противомаларийных препаратов. *Curr Top Med Chem* 17: 2143-2157. doi: 10.2174/1568026617666170130123520.



3. Смит ХО, Уайт О.Р., Зальцберг С.Л., Венгер Дж.К., Фрейзер К.М., Хоффман С.Л., Гарднер М.Дж., Каруччи Д.Дж. 2002. Последовательность генома и сравнительный анализ модельного малярийного паразита грызунов *Plasmodium yoelii yoelii*. *Nature* 419:512-519.

4. Беме У., Отто Т., Сандерс М., Ньюболд С., Берриман М. 2019. Развитие канонического эталонного генома малярийного паразита с 2002 по 2019 год [версия 2; экспертная оценка: одобрено 3]. *Wellcome Open Res* 4:58. doi: 10.12688/wellcomeopenres.15194.2.

5. Тревино С.Г., Нкхома С.К., Наир С., Даниэль Б.Дж., Монкада К., Хосве С., Банда Р. Л., Ностен Ф., Чизман И.Х. 2017. Секвенирование одноклеточных малярийных паразитов с высоким разрешением. *Genome Biol Evol* 9: 3373-3383. doi: 10.1093/gbe/evx256.

6. Су ХЗ, Лейн К. Д., Ся Л., Са Дж. М., Веллемс Т.Е. Геномика и генетика *Plasmodium*: новое понимание патогенеза малярии, лекарственной устойчивости, эпидемиологии и эволюции. *Clin Microbiol Rev.* 2019, 31 июля; 32 (4): e00019-19. doi: 10.1128/CMR.00019-19. PMID: 31366610; PMCID: PMC6750138.

