

Усов Константин Ильич,
к.б.н., доцент, Ангарский государственный технический университет,
e-mail: konstausov@ya.ru

**О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ
ТУБЕРКУЛЕЗА К INH И PZA ВЫЗВАННОГО ЭКСПРЕССИЕЙ РЯДА
ГЕНОВ**

**Usov K.I.
ON THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF RESISTANCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS TO INH AND PZA CAUSED BY THE EXPRESSION OF A NUMBER OF GENES**

Аннотация. На основе литературных данных проведен анализ механизмов развития лекарственной устойчивости *M. Tuberculosis* к изониазиду (INH) и пиразинамиду (PZA). Было выявлено, что одним механизмом устойчивости к INH является одиночная аминокислотная мутация в гене *inhA* (S94A), а разнообразный характер мутаций *pncA* уникален для устойчивости *M. Tuberculosis* к PZA.

Ключевые слова: изониазид (INH), пиразинамид (PZA), экспрессия генов, устойчивость *M. Tuberculosis*, мутация, резистентность, окислительно-восстановительный потенциал.

Abstract. Based on the literature data, the mechanisms of development of *M. Tuberculosis* drug resistance to isoniazid (INH) and pyrazinamide (PZA) were analyzed. It was revealed that one mechanism of resistance to INH is a single amino acid mutation in the *inhA* gene (S94A). And the diverse nature of *pncA* mutations is unique for the resistance of *M. Tuberculosis* to PZA.

Keywords: isoniazid (INH), pyrazinamide (PZA), gene expression, *M. resistance Tuberculosis*, mutation, resistance, redox potential.

Анализ литературных данных позволил, выявить, что одним из механизмов устойчивости к INH является одиночная аминокислотная мутация в гене *inhA* (S94A), белке-редуктазе носителя жирных кислот, которая вызывает его избыточную экспрессию (сверхэкспрессию) и приводит к титрованию лекарственного средства и увеличению MIC INH. Мутации в области промотора *inhA* могут составлять до 35 % случаев INH-резистентности [1]. Мутации в кодирующей области *inhA* редки: I21T, S94A и I95P являются единственными аминокислотными изменениями, обнаруженными в INH-устойчивых клинических изолятах [3].

Чуть реже, по частоте встречаемости являются мутации в промоторной области гена, который кодирует алкилгидропероксид редуктазы пероксиредоксина *ahpC*. Они были обнаружены приблизительно в 10 % изолятов, устойчивых к изониазиду, но мутации в *katG* были также обнаружены в этих изолятах. Результирующая избыточная экспрессия алкилгидропероксид редуктазы может компенсировать потерю каталазопероксидазной активности у этих микобактерий [2].

Помимо рассмотренных ранее, в качестве механизма появления ре-

зистентности, является изменение окислительно-восстановительного потенциала, т.е. мутация в гене *ndh* (Rv1854c), кодирующем NADH-дегидрогеназу II типа, мутации в гене *mshA* (Rv0486), гене микотиолов, кодирующий гликозилтрансферазу и участвующий в биосинтезе микотиола (инозит N-ацетилцистеин глюкозамина, MSH) [7].

Важно отметить и то, что, по сравнению с большинством одиночных генов, участвующих в мутациях *katG* 315, мутации не 315 обычно происходят с дальнейшим накоплением мутаций других генов. При этом мутация Ser315Thr, как правило, связана с неблагоприятным исходом лечения, а *inhA* увеличивает риск развития рецидива [4].

Идентифицированные мутации *pncA* представляют собой, в основном, миссенс-мутации, вызывающие аминокислотные замены, а в некоторых случаях нуклеотидные вставки или делеции, и нонсенс-мутации в структурном гене *pncA* или в предполагаемой области промотора *pncA* (в позиции -11). Разнообразный характер мутаций *pncA* уникален для устойчивости к PZA и окончательно не изучен. Мутации приводят к снижению или потере активности PZase или уменьшению экспрессии гена *pncA* [5, 6].

ЛИТЕРАТУРА

1. **Khan M.T.** Pyrazinamide resistance and mutations in *pncA* among isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *BMC Infect Dis.* 2019 Feb 6;19(1):116. doi: 10.1186/s12879-019-3764-2. PMID: 30728001; PMCID: PMC6364397.
2. **Jeeves R.E.** *Mycobacterium tuberculosis* Is Resistant to Isoniazid at a Slow Growth Rate by Single Nucleotide Polymorphisms in *katG* Codon Ser315. *PLoS One.* 2015 Sep 18;10(9): e0138253. doi: 10.1371/journal.pone.0138253. PMID: 26382066; PMCID: PMC4575197.
3. **Brossier F.** Performance of the genotype MTBDR line probe assay for detection of resistance to rifampin and isoniazid in strains of *Mycobacterium tuberculosis* with low- and high-level resistance. *J Clin Microbiol* 44:3659–3664.
4. **Vilcheze C.** Mycothiol biosynthesis is essential for ethionamide susceptibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol* 69:1316–1329.
5. **Werngren J.** Non-*pncA* Gene-Mutated but Pyrazinamide-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*: Why Is That? *J Clin Microbiol.* 2017 Jun;55(6):1920-1927. doi: 10.1128/JCM.02532-16. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28404681; PMCID: PMC5442549.
6. **Shi W.** Introducing *RpsA* Point Mutations Δ 438A and D123A into the Chromosome of *Mycobacterium tuberculosis* Confirms Their Role in Causing Resistance to Pyrazinamide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 May 24;63(6): e02681-18. doi: 10.1128/AAC.02681-18. PMID: 30858213; PMCID: PMC6535565.
7. **Vilchèze C, Jacobs WR Jr.** Resistance to Isoniazid and Ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*: Genes, Mutations, and Causalities. *Microbiol Spectr.* 2014 Aug;2(4): MGM2-0014-2013. doi: 10.1128/microbiolspec.MGM2-0014-2013.