

разных генотипов, что свидетельствует о наличии эффективных механизмов изменчивости МБТ и адаптации к меняющимся условиям. Таким образом, если микроорганизмы, вовлеченные в латеральный перенос генов, способны приобретать нужные в данной среде гены от других симбионтов, то МБТ, лишённые горизонтального генетического обмена, должны иметь механизмы с промутагенным эффектом. Следовательно, формирование мутаций – это одна из важных стратегий выживания МБТ. Кроме мутаций, у МБТ адаптацию к микроокружению могут обеспечивать реаранжировка положения генов, образование tandemных повторов, инсерция копий IS-элементов. Изучение механизмов, приводящих к накоплению мутаций, является важным направлением исследований.

Конформационный анализ ДНК в местах мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к ПТЛС (рис. 1), показывает, что мутации возникают преимущественно в местах формирования вторичных структур ДНК (шпилек), что может привести к перераспределению энергии взаимодействий, зарядов и, как следствие, к ошибкам репликации и возникновению мутаций.

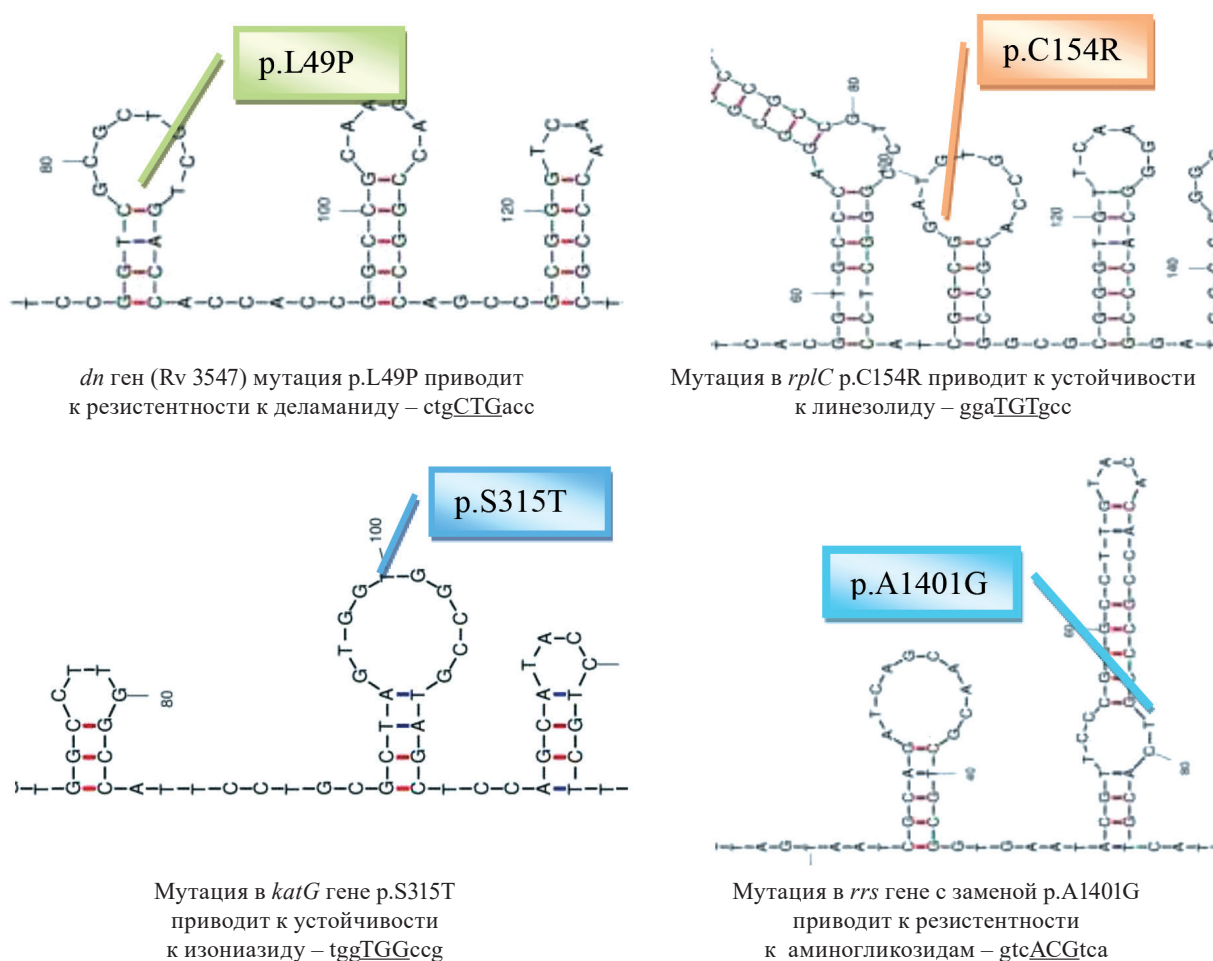


Рис. 1. Конформация генов в локусах, где происходят мутации, ассоциированные с устойчивостью к ПТЛС: в генах *katG* (к изониазиду), *rrs* (к аминогликозидам), *ddn* (к деламаниду), *rplC* (к линезолиду) (анализ конформации с помощью веб-сервиса mfold)

Fig. 1. Conformation of the gene regions where there occur mutations associated with resistance to anti-TB drugs: genes *katG* (to isoniazid), *rrs* (to aminoglycosides), *ddn* (delamanid), *rplC* (linezolid) (web-based conformation analysis by mfold service)

Проведенный нами анализ конформационных структур МБТ свидетельствует, что в их формировании важную роль играют следующие группы нуклеотидов: GCCG, CGGC, GCGC, GGG, GGGG, CTGC. Ранее описанные последовательности –CGGCGGCAA и –GCCGGTGTG [11], присутствующие только в генах PE, PPE, также несут в своем составе CGGC и участвуют в образовании шпилек (рис. 2).

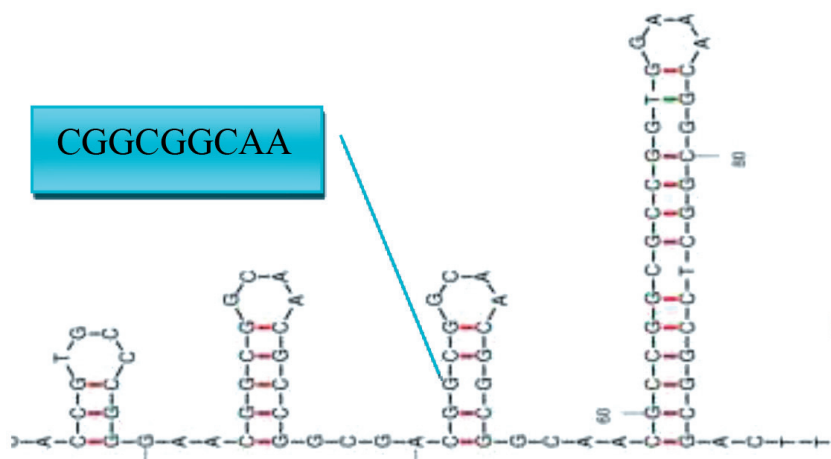


Рис. 2. Конформация ДНК PE_PGRS53 в месте локализации повторов CGGCGGCAA, встречающихся только в генах PE и PE_PGRS (анализ конформации с помощью веб-сервиса mfold)

Fig. 2. Gene PE_PGRS53: DNA conformation of loci with CGGCGGCAA repeats found only in the PE and PE_PGRS genes (conformation analysis by the mfold web service)

Одним из важных ферментов, участвующих в репликации, является ДНК-гираза. У большинства современных штаммов МБТ присутствует мутация в 95-м кодоне гена *gyrA*, кодирующем субъединицу А ДНК-гиразы, в отличие от референтного штамма МБТ H37Rv. У МБТ 11502 в *gyrA* гене кроме мутации в 95-м кодоне выявлены мутации в кодоне 61 – *gag61cag* (p.Gly21Gln), *ggc2003gac* (p.Gly668Asn). Ген *gyrA* МБТ 4860 имел мутации *gag61cag* (p.E21Q), *agc284acc* (p.S95T), *ggc739agc* (p.G247S), МБТ 5005 – *gag61cag* (p.E21Q), *agc284acc* (p.S95T). Мутации в *gyrA* гене, характерные для современных линий МБТ, могут влиять на активность гиразы-топоизомеразы, которая предотвращает нежелательное перекручивание ДНК перед вилкой репликации и транскрипции, а также отвечает за развязывание скопированных нитей ДНК за вилкой репликации, что в свою очередь может способствовать формированию шпилек ДНК и индуцировать мутации [30, 31]. Выявленные у МБТ 11502 мутации локализуются в каталитическом ядре гиразы, к которому относятся остатки 426–675 гена *gyrB* и остатки 2–500 гена *gyrA* [31]. Структура активного центра гиразы такова, что ДНК, находясь в гиразе-топоизомеразе, располагается в области, содержащей много положительно заряженных и консервативных аминокислот, и относительно выпрямлена; изменение аминокислоты в кодонах 21 и 95 *gyrA* может влиять на активность ДНК-гиразы и на положение ДНК в ферменте, нарушая точность дальнейшей репликации [32]. В ходе исследований установлено, что у МБТ 4860 было меньше мутаций в геноме, включая гены 3R-системы, в сравнении с МБТ 11502 и 5005, что может быть обусловлено в том числе изменениями в функциональной активности *gyrA*, связанными с мутациями, профиль которых у штаммов отличался: две мутации у них совпадали, третья мутация отличалась у МБТ 11502 и МБТ 4860.

Установленное нами высокое содержание GCCG, CGGC, GCGC, GGG, GGGG, CTGC в некоторых генах PE_PGRS может быть причиной высокой их изменчивости. Повышенное содержание нуклеотидов GCCG, CGGC, GCGC, GGG, GGGG, CTGC связано также с накоплением в белках аминокислот, кодируемых кодонами, богатыми G + C, – пролина, глицина, аланина, аргинина. Исследование аминокислотного состава протеома МБТ, проведенное S. T. Cole с соавт., подтверждает (статистически значимо) присутствие повышенного содержания аминокислот Ala, Gly, Pro, Arg и Trp, которые кодируются G + C богатыми кодонами, и показывает сравнительное сокращение использования аминокислот, кодируемых A + T богатыми кодонами, такими как Asn, Ile, Lys, Phe и Tyr [11]. Высокое содержание аминокислот Gly, Pro, Ala может иметь значение для выживания микроорганизмов, так как последовательность аминокислот, а следовательно

но, и структура белков модифицируются, чтобы соответствовать особенностям действия определенных стрессовых факторов окружающей среды. Одним из самых древних эволюционных факторов на планете могло быть осмотическое давление, которое предопределяло эволюцию на ранних этапах формирования биосферы и продолжает играть важную роль, особенно для тех микроорганизмов, которые обитают во внешней, а не в изоосмотической среде живых организмов. Для преодоления дестабилизирующего воздействия осмотического стресса микроорганизмы накапливают преимущественно органические растворимые вещества – осмолиты [32]: аминокислоты (пролин, глицин, аланин), полиолы, сахара и производные, метиламины и метилсульфоний. Белки в условиях высокой концентрации ионов в окружающей среде должны содержать аминокислоты-осмолиты, а также множественные вставки аминокислот (пептид-вставки), которые могут увеличить гибкость белков [33]. Установлено различие в количестве пролина в альфа-амилазе психрофилов и мезофиллов/термофилов. Психрофильная альфа-амилаза содержит только 13 остатков пролина, в то время как мезофильные и термофильные гомологи имеют 19 и 25 соответственно. Пролин ограничивает вращение белкового остова за счет взаимодействия азот-пирролидинового кольца. Снижая уровень пролина, психрофилы повышают гибкость белка [34]. Таким образом, накопление пролина, глицина, аланина позволяет сохранять свойства белков в условиях осмотического стресса, что особенно важно для поверхностных белков, к которым относятся PE_PGRS белки.

В ходе формирования биоразнообразия планеты геном с высоким содержанием G + C мог иметь важное значение: он мог обеспечивать мутационную изменчивость и дивергенцию за счет присутствия среди нуклеотидов GCCG, CGGC, GCGC, GGG, GGGG, CTGC, меняющих топографию ДНК. За счет присутствия богатых G + C кодонов, обуславливающих высокое содержание аминокислот-осмолитов (пролина, глицина, аланина), особенно в поверхностных белках, геном мог повышать устойчивость к осмотическому стрессу – одному из наиболее древних селективных факторов. Таким образом, наличие белков PE_PGRS свидетельствует о значимой роли высокого содержания G + C, вторичных конформационных структур ДНК, пролина, глицина, аланина в адаптации к меняющимся условиям среды. Мутации в гене *gyrA* и генах 3R-системы, выявленные у секвенированных МБТ генотипа Beijing и LAM, могут приводить к снижению точности работы системы репликации и репарации и накоплению мутаций, что усиливает адаптацию МБТ к меняющимся условиям. Сдвиг мутаций в сторону накопления A + T в белках 3R-системы, в отличие от суммарного сдвига мутаций в сторону G + C в геноме, свидетельствует о разнонаправленности эволюционных изменений (цитоплазматических, поверхностных и 3R-системы) различных структур.

Филогенетические исследования ряда авторов позволили сформулировать гипотезу эволюции МБТ [35, 36]. Микобактерии туберкулезного комплекса (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanum*, *M. pinnipedii* и *M. caprae*) имеют различия в фенотипических признаках и отличаются спектром хозяев среди млекопитающих. Они характеризуются высокой генетической гомогенностью: на долю сайтов синонимичных точечных мутаций приходится 0,01–0,03 %, в геноме присутствуют незначительные признаки генетического обмена, что позволяет предположить, что ныне циркулирующие микобактерии туберкулезного комплекса появились из одного предшественника 20 000–35 000 лет назад. *M. canettii* и другие микобактерии с гладкими колониями могут иметь наибольшее сходство с линией – предшественницей микобактерий, из которой произошли современные микобактерии [35, 36]. Как механизм адаптации горизонтальный перенос генов был возможен у предшественников МБТ, имевших гладкие колонии. Тогда геном МБТ подвергался перестройке за счет горизонтального переноса генов. В структуре генов «домашнего хозяйства» МБТ есть вкрапления, мозаично разбросанные по генам, которые идентичны или очень близки по структуре к микобактериям, образующим гладкие колонии. Поэтому настоящий геном МБТ – это результат реаранжировки генетических последовательностей – базисных и приобретаемых вследствие горизонтального переноса генов, который был возможен еще до формирования предшественника *M. prototuberculosis*. Гены геномных островков Rv3108-

Rv3126c и Rv3173c-Rv3191c, гены Rv3117, Rv3118 и Rv3119 могут быть приобретены от *Actinobacteria*, включающих род *Mycobacterium* и порядок Bifidobacteriales; от *Proteobacteria*, включающих порядки Burkholderiales, Pseudomonadales, Rhizobiales и Sphingomonadales, и от бактериофагов [37].

В нашей работе показано, что на данном этапе эволюции МБТ мутации являются важной стратегией адаптации этого патогена к меняющимся условиям. Возникновение мутаций связано с первичной структурой ДНК: высоким содержанием G + C и присутствием нуклеотидов GCCG, CGGC, GCGC, GGG, GGGG, CTGC, которые приводят к формированию вторичных структур ДНК и меняют топографию ДНК. Спонтанные мутации связаны с изменением энергетических взаимоотношений между нуклеотидами в ходе формирования вторичных структур ДНК, образующихся с участием GCCG, CGGC, GCGC, GGG, GGGG, CTGC. Во вторичных структурах происходит перераспределение энергии и зарядов, что может сопровождаться ошибками репликации и появлением мутаций. Возникновение события мутации зависит от ряда дополнительных факторов, которые могут нейтрализовать возникающие энергетические изменения, а также нарушать точность процесса репликации, репарации (мутации в *gyrA* гене, в генах 3R-системы).

Заключение. В геноме МБТ 11502, относящихся к генотипу Beijing, кластеру 100-32, выявлены мутации в $44,4 \pm 6,8$ % генов (в 24 из 54), относящихся к 3R-системе, в то время как у МБТ 4860, относящихся к генотипу LAM, меньшее количество генов из системы 3R было подвержено мутациям: $29,6 \pm 6,2$ % (16 генов из 54). В генах 3R-системы выявлен незначительный сдвиг ПЕН в сторону замены на аденин и тимин, в то время как для всего генома МБТ 11502 (в сравнении с МБТ H37Rv) было характерно накопление G + C. Появление мутаций в генах 3R-системы может сопровождаться субоптимальной активностью белков и понижением точности в исправлении ошибок репликации, что ведет к увеличению частоты и спектра спонтанных мутаций и появлению новых адаптационных вариантов, обладающих большей жизнеспособностью.

Охарактеризованные мутационные отличия МБТ 11502, относящегося к генотипу Beijing, подтипу B0/W148, кластеру 100-32, и МБТ 4860, относящегося к генотипу LAM, могут быть использованы для разработки нетрудоемких методов детекции генотипов для эпидемиологического типирования МБТ.

Анализ генов PE_PGRS в геноме МБТ 11502, 4860 и 5005 показал, что их вариабельность варьировалась у разных представителей этого семейства генов. Анализ генома МБТ 11502, H37Rv, 4860, 5005 свидетельствует о высоком содержании тетрануклеотидов CGGC в большинстве генов семейства PE_PGRS, где доля CGGC варьируется от 2,11 до 8,42 %, в то время как в среднем их доля в геноме составляет 1,62 %. Установлено, что в некоторых генах генома МБТ комбинация тетрануклеотидов CGGC (Rv0011, Rv0100, Rv0460, Rv0616A, Rv0691A, Rv0722, Rv0863, Rv0909, Rv1038c, Rv1197, Rv2347c, Rv2452c, Rv3053c, Rv3320c) вообще не встречается.

Конформационный анализ ДНК в местах мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к ПТЛС, показал, что формирование вторичных структур ДНК, происходит преимущественно за счет комбинаций нуклеотидов GCCG, CGGC, GCGC, GGG, GGGG, CTGC, а мутации в генах возникают, как правило, в местах формирования вторичных структур ДНК (шпилек), в которых может происходить перераспределение энергии взаимодействий, зарядов, и, как следствие, могут возникать ошибки репликации и мутации. На возникновение события мутации может влиять ряд дополнительных факторов, которые могут нейтрализовать возникающие энергетические изменения, а также нарушать точность процесса репликации, репарации (мутации в *gyrA* гене, в генах 3R-системы).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis* / M. Caws [et al.] // PLoS Pathog. – 2008. – Vol. 4, N 3. – Art. e1000034. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000034>
2. Multisectoral accountability framework to accelerate progress to end tuberculosis by 2030 : WHO/CDS/TB/2019.10 WHO, 2019: 30.
3. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация / И. А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 7–16.
4. Koonin, E. V. Genomics of bacteria and archaea: the emerging dynamic view of the prokaryotic world / E. V. Koonin, Y. I. Wolf // Nucl. Acids Res. – 2008. – Vol. 36, N 21. – P. 6688–6719. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn668>
5. Мокроусов, И. В. Методологические подходы к генотипированию *Mycobacterium tuberculosis* для эволюционных и эпидемиологических исследований / И. В. Мокроусов // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2, № 3. – С. 603–614.
6. Singh, A. Guardians of the mycobacterial genome: A review on DNA repair systems in *Mycobacterium tuberculosis* / A. Singh // Microbiology. – 2017. – Vol. 163, N 12. – P. 1740–1758. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000578>
7. Silent nucleotide polymorphisms and a phylogeny for *Mycobacterium tuberculosis* / L. Baker [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 10, N 9. – P. 1568–1577. <https://doi.org/10.3201/eid1009.040046>
8. Mutations in putative mutator genes of *Mycobacterium tuberculosis* strains of the W-Beijing family / M. Ebrahimi-Rad [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 9, N 7. – P. 838–845. <https://doi.org/10.3201/eid0907.020803>
9. Neeley, W. L. Mechanisms of formation, genotoxicity, and mutation of guanine oxidation products / W. L. Neeley, J. M. Essigmann // Chem. Res. Toxicol. – 2006. – Vol. 19, N 4. – P. 491–505. <https://doi.org/10.1021/tx0600043>
10. Mestre, O. Phylogeny of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strains constructed from polymorphisms in genes involved in DNA replication, recombination and repair / O. Mestre, T. Luo, T. Dos Vultos // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6, N 1. – Art. e16020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016020>
11. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence / S. Cole [et al.] // Nature. – 1998. – Vol. 393, N 6685. – P. 537–544. <https://doi.org/10.1038/31159>
12. 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 / I. Filliol [et al.] // J. Bacteriol. – 2006. – Vol. 188, N 2. – P. 759–772. <https://doi.org/10.1128/JB.188.2.759-772.2006>
13. Arnold, C. Molecular evolution of *Mycobacterium tuberculosis* / C. Arnold // Clin. Microbiol. Infection. – 2007. – Vol. 13, N 2. – P. 120–128. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01637.x>
14. DNA repair in *Mycobacterium tuberculosis* revisited / T. Dos Vultos [et al.] // FEMS Microbiol. Rev. – 2009. – Vol. 33, N 3. – P. 471–487. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2009.00170.x>
15. Essential roles for imuA'-and imuB-encoded accessory factors in DnaE2-dependent mutagenesis in *Mycobacterium tuberculosis* / D. F. Warner [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. – 2010. – Vol. 107, N 29. – P. 13093–13098. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002614107>
16. Shuman, S. Bacterial DNA repair by non-homologous end joining / S. Shuman, M. Glickman // Nat. Rev. Microbiol. – 2007. – Vol. 5. – P. 852–861. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1768>
17. Kurthkoti K. Base excision and nucleotide excision repair pathways in mycobacteria / K. Kurthkoti, U. Varshney // Tuberculosis. – 2011. – Vol. 91, N 6. – P. 533–543. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2011.06.005>
18. Restricted structural gene polymorphism in the *Mycobacterium tuberculosis* complex indicates evolutionarily recent global dissemination / S. Sreevatsan [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. – 1997. – Vol. 94, N 18. – P. 9869–9874. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.18.9869>
19. The PGRS domain of *Mycobacterium tuberculosis* PE_PGRS protein Rv0297 is involved in endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis through toll-like receptor 4 / S. Grover [et al.] // MBio. – 2018. – Vol. 9, N 3. – P. e01017-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.01017-18>
20. Mohareer, K. Transcriptional regulation of *Mycobacterium tuberculosis* PE/PPE genes: a molecular switch to virulence / K. Mohareer, S. Tundup, S. E. Hasnain // Microb. Physiol. – 2011. – Vol. 21, N 3–4. – P. 97–109. <https://doi.org/10.1159/000329489>
21. PE_PGRS proteins of *Mycobacterium tuberculosis*: a specialized molecular task force at the forefront of host-pathogen interaction / F. De Maio [et al.] // Virulence. – 2020. – Vol. 11, N 1. – P. 898–915. <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1785815>
22. Frequent homologous recombination events in *Mycobacterium tuberculosis* PE/PPE multigene families: potential role in antigenic variability / A. Karboul [et al.] // J. Bacteriol. – 2008. – Vol. 190, N 23. – P. 7838–7846. <https://doi.org/10.1128/JB.00827-08>
23. The PE/PPE multigene family codes for virulence factors and is a possible source of mycobacterial antigenic variation: perhaps more? / Y. Akhter [et al.] // Biochimie. – 2012. – Vol. 94, N 1. – P. 110–116. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2011.09.026>
24. Evidence that mycobacterial PE_PGRS proteins are cell surface constituents that influence interactions with other cells / M. J. Brennan [et al.] // Infect. Immun. – 2001. – Vol. 69, N 12. – P. 7326–7333. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.12.7326-7333.2001>
25. Comparison of methods based on different molecular epidemiological markers for typing of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains: interlaboratory study of discriminatory power and reproducibility/ K. Kremer [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1999. – Vol. 37, N 8. – P. 2607–2618. <https://doi.org/10.1128/JCM.37.8.2607-2618.1999>

26. Execution of macrophage apoptosis by PE_PGRS33 of *Mycobacterium tuberculosis* is mediated by Toll-like receptor 2-dependent release of tumor necrosis factor- α / S. Basu [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282, N 2. – P. 1039–1050. <https://doi.org/10.1074/jbc.M604379200>
27. Cadieux, N. Induction of cell death after localization to the host cell mitochondria by the *Mycobacterium tuberculosis* PE_PGRS33 protein / N. Cadieux, M. Parra, H. Cohen // *Microbiology.* – 2011. – Vol. 157 (pt. 3). – P. 793–804. <https://doi.org/10.1099/mic.0.041996-0>
28. The PGRS domain from PE_PGRS33 of *Mycobacterium tuberculosis* is target of humoral immune response in mice and humans / I. Cohen [et al.] // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 27, N 5. – Art. 236. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00236>
29. Comparative analysis of *Mycobacterium tuberculosis* pe and ppe genes reveals high sequence variation and an apparent absence of selective constraints / C. R. McEvoy [et al.] // *PloS ONE.* – 2012. – Vol. 7, N 4. – Art. e30593. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030593>
30. CryoEM structures of open dimers of gyrase A in complex with DNA illuminate mechanism of strand passage / K. M. Soczek [et al.] // *Elife.* – 2018. – Vol. 20, N 7. – Art. e41215. <https://doi.org/10.7554/eLife.41215>
31. Wang, J. C. Cellular roles of DNA topoisomerases: a molecular perspective / J. C. Wang // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2002. – Vol. 3, N 6. – P. 430–440. <https://doi.org/10.1038/nrm831>
32. The first study on the impact of osmolytes in whole cells of high temperature-adapted microorganisms / M. Salvador-Castell [et al.] // *Soft Matter.* – 2019. – Vol. 15, N 41. – P. 8381–8391. <https://doi.org/10.1039/C9SM01196J>
33. The more adaptive to change, the more likely you are to survive: Protein adaptation in extremophiles / C. Brininger [et al.] // *Seminars in Cell & Developmental Biology.* – Academic Press, 2018. – Vol. 84. – P. 158–169. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.12.016>
34. Feller, G. Protein folding at extreme temperatures: Current issues / G. Feller // *Seminars in Cell & Developmental Biology.* – Academic Press, 2018. – Vol. 84. – P. 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.09.003>
35. Genotype of a historic strain of *Mycobacterium tuberculosis* / A. S. Bouwman [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 2012. – Vol. 109, N 45. – P. 18511–18516. <https://doi.org/10.1073/pnas.1209444109>
36. Silent nucleotide polymorphisms and a phylogeny for *Mycobacterium tuberculosis* / L. Baker [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 10, N 9. – P. 1568–1577. <https://doi.org/10.3201/eid1009.040046>
37. Contribution of horizontally acquired genomic islands to the evolution of the tubercle bacilli / J. Becq [et al.] // *Mol. Biol. Evol.* – 2007. – Vol. 24, N 8. – P. 1861–1871. <https://doi.org/10.1093/molbev/msm111>

References

1. Caws M., Thwaites G., Dunstan S., Hawn T. R., N. T. Lan N., Thuong N. T. T. [et al.]. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis*. *PloS Pathogens*, 2008, vol. 4, no. 3, art. e1000034. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000034>
2. *Multisectoral accountability framework to accelerate progress to end tuberculosis by 2030* : WHO/CDS/TB/2019.10 WHO, 2019: 30.
3. Vasil'eva I. A., Belilovskii E. M., Borisov S. E., Sterlikov S. A. World Health Organization Global Tuberculosis Reports: Formation and Interpretation. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and lung diseases], 2017, vol. 95, no. 5, pp. 7–16 (in Russian).
4. Koonin E. V., Wolf Y. I. Genomics of bacteria and archaea: the emerging dynamic view of the prokaryotic world. *Nucleic Acids Research*, 2008, vol. 36, no. 21, pp. 6688–6719. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn668>
5. Mokrousov I. V. Methodological approaches to the genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* for evolutionary and epidemiological studies. *Infektsiya i immunitet* [Infection and immunity], 2012, vol. 2, no. 3, pp. 603–614 (in Russian).
6. Singh, A. Guardians of the mycobacterial genome: A review on DNA repair systems in *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiology*, 2017, vol. 163, no. 12, pp. 1740–1758. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000578>
7. Baker L., Brown T., Maiden M. C., Drobniewski F. Silent nucleotide polymorphisms and a phylogeny for *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerging Infectious Diseases*, 2004, vol. 10, no. 9, pp. 1568–1577. <https://doi.org/10.3201/eid1009.040046>
8. Ebrahimi-Rad M., Bifani P., Martin C., Kremer K., Samper S., Rauzier J., Kreiswirth B., Blazquez J., Jouan M., van Soolingen D., Gicquel B. Mutations in putative mutator genes of *Mycobacterium tuberculosis* strains of the W-Beijing family. *Emerging Infectious Diseases*, 2003, vol. 9, no. 7, pp. 838–845. <https://doi.org/10.3201/eid0907.020803>
9. Neeley W. L., Essigmann J. M. Mechanisms of formation, genotoxicity, and mutation of guanine oxidation products. *Chemical Research in Toxicology*, 2006, vol. 19, no. 4, pp. 491–505. <https://doi.org/10.1021/tx0600043>
10. Mestre O., Luo T., Dos Vultos T., Kremer K., Murray A., Namouchi A. [et al.]. Phylogeny of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strains constructed from polymorphisms in genes involved in DNA replication, recombination and repair. *PloS ONE*, 2011, vol. 6, no. 1, art. e16020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016020>
11. Cole S., Brosch J., Parkhill J., Garnier T., Churcher C., Harris D. [et al.]. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 1998, vol. 393, no. 6685, pp. 537–544. <https://doi.org/10.1038/31159>
12. Filliol I., Motiwala A. S., Cavatore M., Qi W., Hazbón M. H., del Valle M. B. [et al.]. 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. *Journal of Bacteriology*, 2006, vol. 188, no. 2, pp. 759–772. <https://doi.org/10.1128/JB.188.2.759-772.2006>
13. Arnold C. Molecular evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clinical Microbiology and Infection*, 2007, vol. 13, no. 2, pp. 120–128. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01637.x>
14. Dos Vultos T., Mestre O., Tonjum T., Gicquel B. DNA repair in *Mycobacterium tuberculosis* revisited. *FEMS Microbiology Reviews*, 2009, vol. 33, no. 3, pp. 471–487. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2009.00170.x>

15. Warner D. F., Ndwandwe D. E., Abrahams G. L., Kana B. D., Machowski E. E., Venclovas Č., Mizrahi V. Essential roles for imuA'- and imuB-encoded accessory factors in DnaE2-dependent mutagenesis in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, vol. 107, no. 29, pp. 13093–13098. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002614107>
16. Shuman S., Glickman M. Bacterial DNA repair by non-homologous end joining. *Nature Reviews Microbiology*, 2007, vol. 5, pp. 852–861. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1768>
17. Kurthkoti K., Varshney U. Base excision and nucleotide excision repair pathways in mycobacteria. *Tuberculosis*, 2011, vol. 91, no. 6, pp. 533–543. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2011.06.005>
18. Sreevatsan S., Pan X., Stockbauer K. E., Connell N. D., Kreiswirth B. N., Whittam T. S., Musser J. M. Restricted structural gene polymorphism in the *Mycobacterium tuberculosis* complex indicates evolutionarily recent global dissemination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1997, vol. 94, no. 18, pp. 9869–9874. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.18.9869>
19. Grover S., Sharma T., Singh Y., Kohli S., Singh A., Semmler T., Hasnain S. E. The PGRS domain of *Mycobacterium tuberculosis* PE_PGRS protein Rv0297 is involved in endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis through toll-like receptor 4. *MBio*, 2018, vol. 9, no. 3, pp. e01017-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.01017-18>
20. Mohareer K., Tundup S., Hasnain S. E. Transcriptional regulation of *Mycobacterium tuberculosis* PE/PPE genes: a molecular switch to virulence. *Microbial Physiology*, 2011, vol. 21, no. 3–4, pp. 97–109. <https://doi.org/10.1159/000329489>
21. De Maio F., Berisio R., Manganelli R., Delogu G. PE_PGRS proteins of *Mycobacterium tuberculosis*: a specialized molecular task force at the forefront of host pathogen interaction. *Virulence*, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 898–915. <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1785815>
22. Karboul A., Mazza A., Gey van Pittius N. C., Ho J. L., Brousseau R., Mardassi H. Frequent homologous recombination events in *Mycobacterium tuberculosis* PE/PPE multigene families: potential role in antigenic variability. *Journal of Bacteriology*, 2008, vol. 190, no. 23, pp. 7838–7846. <https://doi.org/10.1128/JB.00827-08>
23. Akhter Y., Ehebauer M. T., Mukhopadhyay S., Hasnain S. E. The PE/PPE multigene family codes for virulence factors and is a possible source of mycobacterial antigenic variation: perhaps more? *Biochimie*, 2012, vol. 94, no. 1, pp. 110–116. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2011.09.026>
24. Brennan M. J., Delogu G., Chen Y., Bardarov S., Kriakov J., Alavi M., Jacobs Jr. W. R. Evidence that mycobacterial PE_PGRS proteins are cell surface constituents that influence interactions with other cells. *Infection and Immunity*, 2001, vol. 69, no. 12, pp. 7326–7333. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.12.7326-7333.2001>
25. Kremer K., Van Soolingen D., Frothingham R., Haas W. H., Hermans P. W. M., Martin C. [et al.]. Comparison of methods based on different molecular epidemiological markers for typing of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains: interlaboratory study of discriminatory power and reproducibility. *Journal of Clinical Microbiology*, 1999, vol. 37, no. 8, pp. 2607–2618. <https://doi.org/10.1128/JCM.37.8.2607-2618.1999>
26. Basu S., Pathak S. K., Banerjee A., Pathak S., Bhattacharyya A., Yang Z., Talarico S., Kundu M., Basu J. Execution of macrophage apoptosis by PE_PGRS33 of *Mycobacterium tuberculosis* is mediated by Toll-like receptor 2-dependent release of tumor necrosis factor- α . *Journal of Biological Chemistry*, 2007, vol. 282, no. 2, pp. 1039–1050. <https://doi.org/10.1074/jbc.M604379200>
27. Cadieux N., Parra M., Cohen H., Maric D., Morris S. L., Brennan M. J. Induction of cell death after localization to the host cell mitochondria by the *Mycobacterium tuberculosis* PE_PGRS33 protein. *Microbiology*, 2011, vol. 157 (pt. 3), pp. 793–804. <https://doi.org/10.1099/mic.0.041996-0>
28. Cohen I., Parada C., Acosta-Gío E., Espitia C. The PGRS domain from PE_PGRS33 of *Mycobacterium tuberculosis* is target of humoral immune response in mice and humans. *Frontiers in Immunology*, 2014, vol. 27, no. 5, art. 236. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00236>
29. McEvoy C. R., Cloete R., Müller B., Schürch A. C., van Helden P. D., Gagneux S., Warren R. M., Gey van Pittius N. C. Comparative analysis of *Mycobacterium tuberculosis* pe and ppe genes reveals high sequence variation and an apparent absence of selective constraints. *PloS ONE*, 2012, vol. 7, no. 4, art. e30593. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030593>
30. Soczek K. M., Grant T., Rosenthal P. B., Mondragon A. CryoEM structures of open dimers of gyrase A in complex with DNA illuminate mechanism of strand passage. *Elife*, 2018, vol. 20, no. 7, art. e41215. <https://doi.org/10.7554/eLife.41215>
31. Wang J. C. Cellular roles of DNA topoisomerases: a molecular perspective. *Nature reviews. Molecular Cell Biology*, 2002, vol. 3, no. 6, pp. 430–440. <https://doi.org/10.1038/nrm831>
32. Salvador-Castell M., Golub M., Martinez N., Ollivier J., Peters J., Oger P. The first study on the impact of osmolytes in whole cells of high temperature-adapted microorganisms. *Soft Matter*, 2019, vol. 15, no. 41, pp. 8381–8391. <https://doi.org/10.1039/C9SM01196J>
33. Bringer C., Spradlin S., Cobani L., Evilia C. The more adaptive to change, the more likely you are to survive: Protein adaptation in extremophiles. *Seminars in cell and developmental biology*. Academic Press, 2018, vol. 84, pp. 158–169. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.12.016>
34. Feller G. Protein folding at extreme temperatures: Current issues. *Seminars in cell and developmental biology*. Academic Press, 2018, vol. 84, pp. 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.09.003>
35. Bouwman A. S., Kennedy S. L., Müller R., Stephens R. H., Holst M., Caffell A. C., Roberts C. A., Brown T. A. Genotype of a historic strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012, vol. 109, no. 45, pp. 18511–18516. <https://doi.org/10.1073/pnas.1209444109>
36. Baker L., Brown T., Maiden M. C., Drobniewski F. Nucleotide polymorphisms and a phylogeny for *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerging Infectious Diseases*, 2004, vol. 10, no. 9, pp. 1568–1577. <https://doi.org/10.3201/eid1009.040046>
37. Becq J., Gutierrez M. C., Rosas-Magallanes V., Rauzier J., Gicquel B., Neyrolles O., Deschavanne P. Contribution of horizontally acquired genomic islands to the evolution of the tubercle bacilli. *Molecular Biology and Evolution*, 2007, vol. 24, no. 8, pp. 1861–1871. <https://doi.org/10.1093/molbev/msm111>

Информация об авторах

Слизень Вероника Вячеславовна – канд. мед. наук, доцент, докторант. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: veronal@tut.by. <https://orcid.org/0000-0003-1846-6100>

Суркова Лариса Константиновна – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом. Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии (Долгиновский тракт, 157, 220080, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: niipulm@tut.by

Гуревич Геннадий Львович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, директор. Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии (Долгиновский тракт, 157, 220080, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: niipulm@tut.by. <https://orcid.org/0000-0001-5683-2322>

Information about the authors

Veronika V. Slizen – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Doctoral Candidate. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: veronal@tut.by. <https://orcid.org/0000-0003-1846-6100>

Larissa K. Surkova – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiatry (157, Dolginovski tract, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: niipulm@tut.by

Gennady L. Gurevich – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Director. Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiatry (157, Dolginovski tract, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: niipulm@tut.by. <https://orcid.org/0000-0001-5683-2322>