

УРОВНИ КОЭВОЛЮЦИОННЫХ ОТНОШЕНИЙ В СИСТЕМЕ «ПАРАЗИТ – ХОЗЯИН» ПРИ ТРИХИНЕЛЛЕЗЕ.

Сообщение 2. АДАПТАЦИИ ПАРАЗИТА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлены различные аспекты адаптаций паразита и хозяина, обеспечивающие стабильность динамической системы «паразит-хозяин».

Ключевые слова: трихинеллез, паразит, хозяин, адаптация.

Е.А. Chernous

LEVELS OF COEVOLUTIONARY RELATIONS IN THE SYSTEM OF «HOST – PARASITE» IN TRICHINOSIS. REPORT 2. ADAPTATION OF THE PARASITE

The article presents various aspects of the adaptation of the parasite and the host, which ensures stable dynamic system «host-parasite».

Key words: trichinella, parasite, host, adaptation.

Паразитизм – одно из интереснейших биологических явлений на земле. К.И.Скрябин и Р.С.Шульц писали: «Ведь только за исключением лишь иглокожих и оболочниковых (*Echinodermata* и *Tunicata*) все другие типы животного царства имеют своих представителей, ведущих паразитарный образ жизни, причем некоторые классы и даже типы целиком, без единого исключения, состоят из паразитических форм: *Sporozoa*, *Cestoda*, *Trematoda*, *Acanthocephala*». Паразитизму, как явлению живой природы, характерен ряд признаков: 1) наличие подвижной равновесной системы двух компонентов – организмов разных биологических видов, один из которых паразитический организм, обладающий патогенностью, – другой хозяин, обладающий восприимчивостью; 2) своеобразный тип питания паразита (за счет хозяина) и традиционный тип питания хозяина; 3) наличие сформированных в ходе эволюции, но остающихся динамичными приспособительных взаимоотношений между паразитом и хозяином, представляющих всевозможные адаптации паразита и хозяина, включая уровни от молекулярно-генетического до популяционно-видового. Такие адаптации включают генетический полиморфизм на клеточном уровне, биохимические и физиологические механизмы приспособительных реакций паразитов к условиям жизни в клетке или на уровне целого организма, морфологические перестройки в структуре тела, а также защитные реакции хозяина (иммунитет); 4) возможность перехода адаптивных взаимодействий между паразитическим организмом и его хозяином

в ряде случаев или при определенных условиях в антагонистические отношения. Так Р.С.Шульц и Е.В.Гвоздев пришли к заключению, что паразиты распознаются хозяином как нечто чужеродное и действуют на него своими секретами, экскретами и соматическими субстанциями как антигены, вызывая патологические и иммунологические реакции. Следовательно, паразитизм характеризуется антагонистическими взаимоотношениями партнеров различной степени остроты» [18].

Адаптация – это способность организмов приспосабливаться к изменяющимся условиям окружающей среды с одновременным повышением вероятности выживания и воспроизведения себе подобных, через включение сначала на клеточном, а затем и тканевом уровнях биохимических механизмов, перестраивающих метаболизм путем количественных и качественных преобразований. К.И. Скрябин отмечал, что важнейшим направлением в развитии сравнительной и эволюционной биохимии и физиологии является глубокое, всестороннее изучение обмена веществ у паразитических червей. Он писал: «...без детализированных знаний биохимических особенностей того или иного гельминта, без понимания протекающих у паразитов физиологических процессов, наука не подберет ключа к разгадке кардинального вопроса практики о механизме действия антигельминтных препаратов и к отысканию новых лекарственных веществ, обладающих специфической дегельминтационной эффективностью». На сегодняшний день очевидным является разработка целевых лекарств, действующих на генетическом

уровне с учетом пола паразита, его вирулентности, сероварианта, степени патогенности и т.д. Необходимым условием появления таких лекарств является наличие большого числа методик молекулярно-генетического анализа нуклеиновых кислот и формирование банка генов (с учетом полиморфизма) паразита и его хозяев. Появление компьютеризированных систем для расшифровки ДНК привело к тому, что к 2000 году была установлена нуклеотидная последовательность генома человека. Высокая скорость расшифровки генома позволила создать компьютерные банки данных множества организмов как прокариот (*Haemophilus influenzae*) так и эукариот (*Trichinella spiralis* [28] и других организмов [24,20]). Накопление этих сведений и развитие компьютерной техники послужили стимулом к разработке методов сравнительного анализа нуклеотидных последовательностей ДНК и аминокислотных последовательностей белков различных организмов, что позволило определять степень их различия и выявлять критерии коадаптации организмов в системе «паразит-хозяин» на молекулярно-генетическом уровне.

Тканевые аспекты адаптации паразита и хозяина

Паразит взаимодействует с организмом хозяина через покровные ткани – кутикулу или тегумент. В процессе эволюции покровные ткани паразита получили ряд молекулярных механизмов защиты и агрессии с целью сохранения жизнедеятельности и процветания. К молекулярным механизмам защиты у паразитических организмов можно отнести:

- молекулярную мимикрию ряда нематод – это способность паразитических червей избирательно поглощать белки и гликопротеины из организма хозяина и встраивать их в поверхностный слой кутикулы, маскируясь под хозяина [12];

- способность к частой смене поверхностного слоя кутикулы, приводящую к тому, что белки, гликопротеины, ферменты, которые синтезируются в клетках, выступающих внутренней поверхностью кутикулы, переносятся в наружный слой, что в свою очередь, приводит к непрерывному изменению строения и ферментативной активности ее поверхности;

- наличие биохимической системы защиты у кишечных паразитов от протеолитических ферментов кишечника хозяина;

- способность тканевых паразитов угнетать хемотаксис лейкоцитов [1], без которого была бы невозможна фагоцитарная защитная реакция хозяина. При трихинеллезе установлено снижение клеточного иммунитета и подавление активности Т-лимфоцитов и гуморального иммунитета [15,19]. Способность личинок гельминтов угнетать хемотаксис лейкоцитов рассматривается в литературе как факт эволюционной адаптации к тканевому паразитизму [11];

- способность личинок гельминтов индуцировать у хозяина специфическую реакцию образования капсулы. Капсула физиологически чрезвычайно активна, она не пропускает антитела из крови хозяина к паразиту, через ее стенки идет интенсивный транспорт питательных веществ к паразиту с участием ферментов и затратой энергии [11].

Биохимические и физиологические аспекты адаптации паразита и хозяина

Биохимическая адаптация отражает изменение ферментативных и гормональных процессов, лежащих в основе приспособительных реакций организма [17]. Считается, что адаптация организма является, прежде всего,

адаптацией его ферментных систем. Паразитам свойственна высокая специализация, отражающаяся в способности быстро перестраивать свои пути обмена и свои средства агрессии и защиты в результате приспособления к нескольким хозяевам и борьбой или формированием компромиссных отношений с ними [12].

Установлено, что какими бы разнообразными не были способы поглощения белка или свободных аминокислот из среды обитания у тканевых и кишечных паразитов, их белковый обмен тождественен белковому обмену хозяина, а аминокислотный состав тканей паразитов напрямую зависит от места обитания паразита в хозяине. Нематоды поглощают денатурированные белки; при этом на процесс поглощения белков паразитами оказывает влияние интенсивность и особенность обмена их хозяев [17]. Так внедрение личинки *T. spiralis* в мышечное волокно вызывает полную и быструю перестройку его фрагмента, которая описана в литературе как «базофильная трансформация» [27]. Это процесс адаптации клеток хозяина к организму паразита, включающий несколько стадий и заканчивающийся установлением стабильного баланса между двумя компонентами паразитарной системы. D. Despommier установил, что при инвазии *T. spiralis*, паразит вызывает изменения в изолированных мышечных волокнах, формируя «питающую клетку» (фрагмент видоизмененной саркоплазмы). Полное преобразование пораженного фрагмента волокна в «питающую клетку» занимает 20 дней [23]. Установлено, что цитоплазма такой «питающей клетки» хозяина тесно контактирует со всей кутикулярной поверхностью личинки.

У паразитов выявлена строгая приуроченность оптимума температуры для активности ферментов паразитов к температуре тела хозяина, которую можно рассматривать как форму биохимической адаптации к паразитическому образу жизни [12].

Данные об особенностях физиологии организмов-хозяев, сопоставленные с аналогичными сведениями в отношении паразитических организмов, позволяют приблизиться к пониманию сложных физиологических механизмов адаптации систем органов (нервной и мышечной) паразитов к условиям среды обитания. Примером физиологической адаптации можно считать снижение вирулентности паразита при массивной инвазии хозяина для сохранения баланса в системе «паразит-хозяин» на приемлемом уровне жизнедеятельности обоих компонентов системы.

Морфологические и биологические аспекты адаптации паразита и хозяина

К морфологическим адаптациям относят изменение формы тела паразитов (филярии, трихинелла и др.), развитие различных органов фиксации (крючки, кутикулярные губы и др.), формирование защитных оболочек тела (кутикула), адаптации репродуктивной системы (высокая плодовитость, формирование защитных оболочек, защищающих яйца паразитов от агрессивных факторов внешней среды и др.).

К биологическим адаптациям относятся сложные жизненные циклы со сменой хозяев (биогельминты), миграция по организму хозяина (личинки трихинеллы).

Молекулярно-генетические аспекты адаптации паразита и хозяина

Молекулярно-генетические аспекты адаптации изучены менее всего в связи с относительной новизной при-

меняемых методик. Так коэволюционным механизмам в системе “паразит–хозяин”, формирующейся при трихинеллезе на молекулярно-генетическом уровне, посвящены лишь единичные работы [31].

В качестве возможных показателей сопряжения на молекулярно-генетическом уровне человека и трихинеллы в наших предыдущих исследованиях рассматривались:

1. Эволюционные дистанции между белками. Известно [5], что значения эволюционных дистанций между аминокислотными последовательностями ряда белков дыхательной цепи человека и трихинеллы не отличаются от таковых человека и свободноживущего круглого червя цианорабдитис. По мнению авторов, это свидетельствует о том, что аминокислотные последовательности белков дыхательной цепи человека и трихинеллы не являются объектами жесткой коэволюции на молекулярно-генетическом уровне компонентов данной системы «паразит-хозяин. Вместе с тем, А.В. Бутвиловский и соавт. [5] не исключают возможность коэволюции отдельных функционально важных участков (например, активных центров) изучаемых ферментов, а также кодирующих их нуклеотидных последовательностей мРНК и ДНК.

2. Эволюционные дистанции между кодирующими их мРНК. Согласно данным литературы, эволюционные дистанции между мРНК, кодирующими ферменты дыхательной цепи человека и трихинеллы, в большинстве случаев ($58,3 \pm 14,87\%$) меньше таковых между мРНК человека и цианорабдитис [4].

3. Нуклеотидный состав мРНК. Так установлено [14], что насыщенность гуанином и цитозином мРНК, кодирующих митохондриальные белки человека, достоверно ближе к таковым трихинеллы по сравнению с контролем (цианорабдитис).

4. Мутационное давление в мРНК. Имеются данные [8] о том, что среднее значение мутационного давления в мРНК, кодирующих ряд ферментов дыхательной цепи человека и трихинеллы ($0,63 \pm 0,011$), достоверно ($p < 0,001$) ниже по сравнению с контролем (человек и цианорабдитис, $0,79 \pm 0,006$).

5. Стратегия кодирования белков в мРНК. В 1980-м году Р. Грэнтсем предположил, что каждый вид организмов имеет оригинальную стратегию кодирования белков [20]. Позднее установлена вариация использования кодонов и у организмов одного вида, что связано с уровнем экспрессии гена [30], его размером, структурой мРНК, аминокислотным составом кодируемого белка [29] и другими факторами [21].

При изучении стратегии кодирования наиболее часто анализируются следующие показатели [2, 3]:

- ГЦ-насыщенность (суммарное содержание гуанина и цитозина в изучаемой РНК или ДНК).

- Частота использования претерминальных кодонов (ПТК; кодонов, способных стать терминальными в результате одношаговой мутации).

- Доля ГЦЗ-кодонов (кодонов, содержащих в третьем положении гуанин или цитозин, за исключением терминальных [13]).

- Картина использования синонимичных кодонов (анализируется путем вычисления показателя относительного использования синонимичных кодонов, *Relative synonymous codon usage*, RSCU [2]).

Стратегия кодирования может оказывать определен-

ное влияние на помехоустойчивость процесса трансляции (путем уменьшения или увеличения частоты претерминальных кодонов), а также его скорость и точность (путем неравномерного использования синонимичных кодонов и неодинакового содержания в клетке изоакцепторных тРНК) [31]. Бутвиловским В.Э. и соавт. [6] показано, что картина использования синонимичных кодонов, доля ГЦЗ-кодонов и соотношение наблюдаемой и теоретической частот претерминальных кодонов в мРНК, кодирующих митохондриальные белки человека, достоверно более сходны с таковыми трихинеллы, а не с цианорабдитис.

6. Аминокислотный состав белков. Известно, что содержание аминокислот групп GARP и FYMINK в митохондриальных белках человека достоверно ближе к таковым трихинеллы по сравнению с цианорабдитис [7]. Однако данные о синонимичных и несинонимичных дистанциях между матричными РНК, кодирующими белки человека и трихинеллы, отсутствуют.

Изучение коэволюции в системе “паразит-хозяин” (в том числе и на молекулярно-генетическом уровне) имеет фундаментальное и прикладное значение, так как она может являться одной из причин изменения чувствительности возбудителей заболеваний к действию противопаразитарных препаратов [9].

Литература

1. Бессонов, А. С. Диагностика трихинеллеза. – Вильнюс: Минтис, 1975. – 381 с.

2. Бутвиловский, А. В. Динамика изменений нуклеотидных последовательностей матричных РНК и аминокислотных последовательностей алкогольдегидрогеназ в процессе эволюции: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 03.00.04. – Минск, 2007. – 22 с.

3. Бутвиловский, А. В., Барковский Е. В. Об использовании претерминальных кодонов и кодонов, содержащих гуанин и цитозин в нуклеотидных последовательностях мРНК алкогольдегидрогеназ человека 1-7 типов. // Материалы международного симпозиума “Молекулярные механизмы регуляции функции клетки”. – Тюмень: Издательство “ВекторБук”, 2005. – с. 275-277.

4. Бутвиловский, А. В., Бутвиловский В. Э., Палий М. Н. Сравнение МСЛ-метода с ранее предложенными методами вычисления эволюционных дистанций на примере анализа мРНК, кодирующих ряд ферментов дыхательной цепи человека, трихинеллы и цианорабдитис. // Медицинский журнал. – 2008, №4.

5. Бутвиловский, А. В., Черноус Е. А., Ефимов Д. Ю. Темпы эволюционных изменений ряда митохондриальных белков человека и трихинеллы // Труды молодых ученых 2007 : сб. науч. работ / под общ. ред. С. Л. Кабака. – Минск: БГМУ, 2007. – С. 23–26.

6. Бутвиловский, В. Э., Барковский Е. В., Бутвиловский А.В., Линник Ю. И. О сходстве стратегий кодирования митохондриальных белков человека и трихинеллы. Часть 2. Картина использования синонимичных кодонов. Содержание аминокислотных групп GARP и FYMINK // Медицинский журнал. – 2007. №4. – С. 39–42.

7. Бутвиловский, В. Э., Барковский Е. В., Бутвиловский А. В., Линник Ю. И. О сходстве аминокислотного состава ряда митохондриальных белков и нуклеотидного состава кодирующих их мРНК человека и трихинеллы // Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: Збірник наукових праць Харківської державної зооветеринарної академії. – Х. РВВ ХДЗВА., 2007. – Випуск 15 (40), ч.2, т.1 «Ветеринарні науки». – С. 190–193.

8. Бутвиловский, В. Э., Бутвиловский А. В., Барковский Е. В., Ефимов Д. Ю. Мутационное давление в мРНК, кодирующих ряд ферментов дыхательной цепи компонентов системы “паразит-хозяин”, формирующейся при трихинеллезе // Международная школа-конференция “Системный контроль генетических и цитогенетических процессов”, посвященная 100-летию со дня рождения М.Е. Лобашева. – Санкт-Петербург: Изд-во ГНУ «ИОВ РАО», 2007. – С. 39–40.

9. Бутвиловский, В. Э., Линник Ю. И., Бутвиловский А. В., Барковский Е. И. О сходстве стратегий кодирования митохондриальных белков человека и трихинеллы. Часть 1. ГЦ-насыщенность, доля ГЦЗ-кодонов и частота использования претерминальных кодонов //

■ Оригинальные научные публикации

Медицинский журнал. – Минск, 2007. – №3. – С. 39–41.

10. Бутвиловский, А. В. Основные методы молекулярной эволюции: монография / А. В. Бутвиловский, Е. В. Барковский, В. Э. Бутвиловский, В. В. Давыдов, Е. А. Черноус, В. В. Хрусталева; под общ. ред. Е. В. Барковского. – Минск: Белпринт, 2009. – 216 с.

11. Маркевич, А. П. Паразитоценология. Теоретические и прикладные проблемы. – Под ред. – 1985. – 223 с.

12. Сопрунов, Ф. Ф. Молекулярные основы паразитизма. – М.: Наука, 1987. – С. 224.

13. Справочник терминов молекулярной эволюции и филогенетики. Учебно-методическое пособие / В. Э. Бутвиловский [и др.] // Минск: БГМУ, 2006. – 40 с.

14. Черноус, Е. А., Бутвиловский В. Э., Бутвиловский А. В. О сходстве стратегий кодирования митохондриальных белков человека и трихинеллы в условиях коэволюции их геномов. // Вестник фонда фунда. иссл. – Минск, 2011. - №2. – С.136–148.

15. Шайкенов, Б. Ш. Существуют ли реально в природе *Trichinella nativa* Britov et Bovev, 1972 и *T. nelsoni* Britov et Bovev? // Материалы докл. шестой науч. конф. по пробл. трихинеллеза человека и животных. – М., 1992. – С. 214–218.

16. Шишов, Б. А. Нервная система паразитических червей: аминергические и холинергические элементы у личинок и взрослых гельминтов: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. – М., 1991. – 46 с.

17. Шишова-Касаточкина, О. А., Леутская З. К. Биохимические аспекты взаимоотношений гельминта и хозяина. – М.: Наука, 1979. – 279 с.

18. Шульц, Р. С., Гвоздев Е. В. Основы общей паразитологии. – М.: Наука, 1970. – Т. 1. – 492 с.

19. Activity of creatinephosphokinase in cause of experimental trichinellosis / Schangel H., Hegerova E., Kondela B., Lohr V. // Acta vet. Brno. – 1978. – Vol. 47, N 1–2. – P. 91–93.

20. Codon catalog usage is a genome strategy modulated for gene expressivity / R. Gran-tham [et. al] // Nucleic Acids Res. - 1981. - Vol. 9. – P. 43–74.

21. Codon usage between genomes is constrained by genome-wide mutational process / S.L. Chen [et. al] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2004. – V. 101. – P. 3480–3485.

22. Codon usage patterns in *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Drosophila melanogaster* and *Homo sapiens*; a review of the considerable within-species diversity / P.M. Sharp [et. al]. // Nucl. Acids Res. – 1988. – V.16. – P. 8207–8211.

23. Grabiec, S., Guttova A., Cabaj W. The influence of intensity of nematode *Trichinella spiralis* invasion on the ATP level in mouse tissue // Bull. Pol. Acad. Sci. Biol. Sci. – 1991. – Vol. 39, N 2. – P. 199–203.

24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

25. Ikemura, T. Codon usage and tRNA content in unicellular and multicellular organisms / T. Ikemura // Mol. Biol. Evol. – 1985. – V. 2. – P. 13–34.

26. Kilgore, M. W., Stewart G. L., Smatresk N. J. Oxygen uptake in mice infected with *Trichinella spiralis* // J. Parasitol. – 1988. – Vol. 74, N 4. – P. 721–724.

27. Ko-Ronald, G., Fan L., Lee D. L. Experimental reorganization of host muscle cells by excretory/secretory products of infective *Trichinella spiralis* larvae // Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg. – 1992. – Vol. 86, N 1. – P. 77–78.

28. Lavrov, D. V. *Trichinella spiralis* tDNA. A nematode mitochondrial genome that encodes a putative ATP8 and normally structured tRNAs and has a gene arrangement relatable to those of coelomate metazoans / D.V. Lavrov, W.M. Brown // Genetics. – 2001. – Vol. 157 (2). – P. 621–637.

29. Lobry, J. R. Hydrophobicity, expressivity and aromaticity are the major trends of amino-acid usage in 999 *Escherichia coli* chromosome-encoded genes / J. R. Lobry, C. Gautier // Nucl. Acids Res. – 1994. – V. 22. – P. 3174–3180.

30. Rocha, E. P. C. Codon usage bias from tRNA's point of view: redundancy, specialization and efficient decoding for translation optimization / E. P. C. Rocha // Genome Res. – 2004. – V. 14. – P. 2279–2286.

31. The evolution of biased codon and amino acid usage in nematode genomes / A. D. Cut-ter, J. D. Wasmuth, M. L. Blaxter // Mol. Biol. Evol. – 2006. – V. 23. – P. 2302–2315.

Поступила 16.11.2012 г.