

**3-й Симпозіум з міжнародною участю
«Підвищення обізнаності та освіти
з біобезпеки та біозахисту в Україні»**

БІОЛОГІЧНА БЕЗПЕКА ТА ГЕНЕТИКА ЛЮДИНИ.

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ В.Н.КАРАЗІНА**



*Федота Олена Михайлівна,
доктор біологічних наук,
професор кафедри акушерства і гінекології
Харківського національного університету імені
В. Н. Каразіна*

Київ, 2017



БІОЛОГІЧНА БЕЗПЕКА В УКРАЇНІ

- У теперішній час як законодавство України, так і дослідницькі роботи торкаються, головним чином, проблем генетичної безпеки, пов'язаних із дотриманням біологічної безпеки біотехнологій, контролю продуктів харчування: питань захисту здоров'я людини та довкілля під час генетично-інженерної діяльності та поводження з ГМО (Закон України «Про державну систему біобезпеки...», № 1103-V, 2007), нових наукових підходів, регуляції та суспільного сприйняття (Блюм Я. Б., 2007), попередження індивідуального або масового інфікування людей, збереження стабільного благополуччя екосистем, попередження конструювання та використання біологічної зброї (Стегній Б. Т. та ін., 2010).



Актуальність розгляду питань біологічної безпеки в ВУЗах

- Актуальним є донесення до студентів концепції біологічної безпеки для розвитку сучасних уявлень про біологічні технології, орієнтації в інформаційному просторі і формування адаптивних поведінкових стратегій.
- На нашу думку, поряд з розвитком напрямків, що стосуються лабораторних принципів біологічної безпеки, важливим є розширення уявлень про біологічну безпеку, її популяційні та індивідуальні аспекти.
- Важливим є визначення та обговорення зі студентами генетичних особливостей людини та населення, що дає змогу прогнозувати взаємодію (та її наслідки) з біологічно небезпечними агентами на індивідуальному та популяційному рівнях, розуміти історичні та культурологічні аспекти розвитку країн та забезпечити подальшу успішну професійну діяльність.



Дослідження індивідуальних особливостей організму та генетичної схильності людини до захворювань

Актуальним і корисним є розгляд прикладів генетичних основ схильності людини до розвитку таких захворювань, як:

- *Епідемічні хвороби*
- *Хронічні хвороби*
- *Кишкові інфекції*
- *Тропічні хвороби*



CHEMOKINE RECEPTOR 5 та ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЮДИНИ

Ген **CCR5**
CHEMOKINE RECEPTOR 5
(OMIM 601373)

Делеція **CCR5del32** –
порушення
адгезивних властивостей
білка CCR5 Т-клітин
людини

СНІД

Бубонна чума

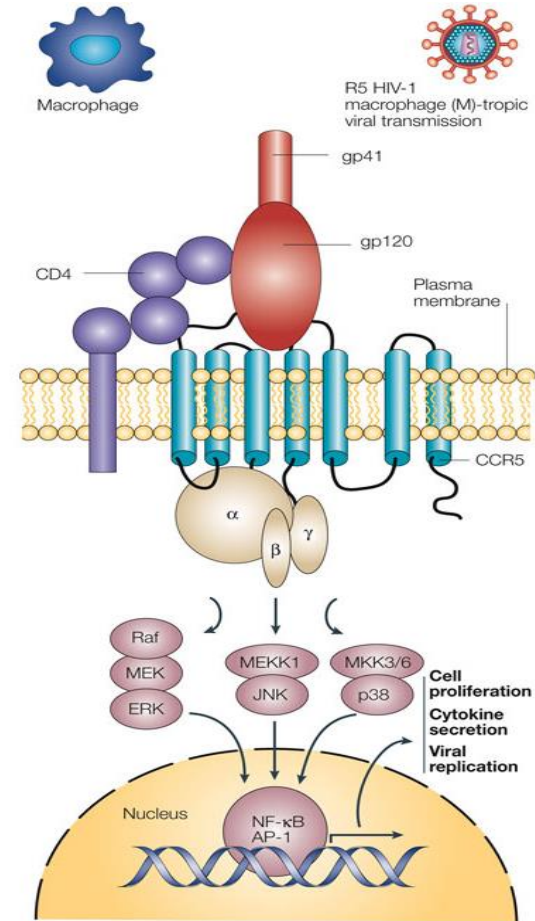
Гепатит С

**Кліщовий
енцефаліт**



CHEMOKINE RECEPTOR 5

- У сучасній літературі представлено дані про зв'язок між хемокінами, хемокіновими рецепторами та захворюваннями, викликаними інфекційними агентами різної природи. Хемокіни - сімейство цитокінів хребетних, контролюючих міграції клітин.
- Імунологічні зміни, які впливають на рівень хемокінів, можуть позначатися на сприйнятливості до інфекції або швидкості прогресування захворювання після лікування. При цьому генетичні особливості індивіда відіграють основну роль у маніфестації та ступені клінічної реалізації інфекційного процесу (Туркус М.Я. та спів., 2014).



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

рис з мережі Інтернет

СНЕМОКИНЕ РЕСЕПТОР 5 та ВІЛ



Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна

- Найбільш вивчена мутація у гені CCR5 – делеція CCR5del32, присутня в різних європейських популяції з частотою близько 9%, майже відсутня в деяких африканських, японських і китайських етнічних групах. У Європі відмічено зниження її частоти з півночі, найвища частота алелю показана в Данії та Північній Франції, найнижча – на Корсиці (*Wang F.S., 2003, Lucotte G., 1998*)
- Серед кримських татар, як і в інших популяціях світу тюркського походження, ця делеція спостерігається рідше, її частота - 5% (*Лівшиц и др., 2000*). За даними *В.С.Баранова*: "Мы нашли, что 25% русских гетерозиготны по этой мутации, причем, например, ни у одного грузина мы ее не обнаружили".
- За даними *Л.А. Лівшиц (2001)* по Україні, аналіз делеції CCR5del32 в гені білка CCR5 демонструє високу частоту мутантного алеля - 10%.



рис з мережі Інтернет



CHEMOKINE RECEPTOR 5 та ВІЛ



Cytogenetic location: 3p21.31

Genomic coordinates (GRCh38): 3:46,370,141-46,376,205 (from NCBI)

Делеція CCR5del32 (32 пар нуклеотидів) у гені CCR5 (CHEMOKINE RECEPTOR 5, OMIM 601373), призводить до порушення адгезивних властивостей кодованого нею білка CCR5 Т-клітин. Такий рецептор втрачає функціональну активність і призводить до неможливості приєднання, наприклад, ВІЛ до клітини. Гомозиготи за даною мутацією набувають стійкості до зараження R5-HIV-1. Гетерозиготи мають удвічі нижчу кількість рецепторів CCR5, що сповільнює реплікацію та прогресію захворювання на 2-4 роки.

Туркус М.Я. і спів. Частота генетичних факторів резистентності до ВІЛ/СНІД серед осіб західного регіону України / Вісн. Укр. тов-ва генетиків і селекціонерів. - 2014. - т.12, № 2. - с.201-216.

Chatterjee K. Host genetic factors in susceptibility to HIV-1 infection and progression to AIDS // Journal of Genetics. – 2010. Vol. 89, № 1. – P. 109–113.



ХЕМОКИНЕ РЕЦЕПТОР 5 та ВІЛ

У 2014 році українськими дослідниками (Туркус М.Я. та спів., 2014) було визначено частоту окремих мутацій у гені рецептора хемокінів **CCR5** серед українського населення на прикладі Західного регіону у досліджуваній групі з 200 жінок та чоловіків у віці 23-43 років :

- **мутантний алель CCR5del32** гена рецептора хемокінів **CCR5**, у гетерозиготному стані визначено у **17,0 %** населення, і є вищим показником, ніж в інших регіонах України.
- **мутацію CCR2-64I** гена хемокінового рецептора **CCR2** виявлено у **14,5 %** досліджених, що є співставним з деякими іншими європейськими етнічними групами.
- **мутацію SDF-1 3'A** знайдено у **30,5 %** випадків, що є значно вищим, ніж в інших етнічних групах.
- Також у досліджуваній групі виявлено **19** випадків поєного носійства різних мутацій генів хемокінових рецепторів.
- Встановлено, що **33 %** осіб не несуть жодного протективного генотипу.

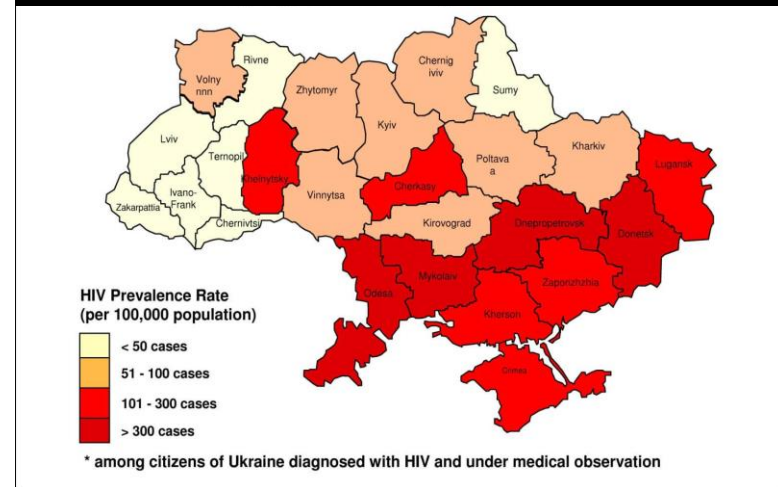
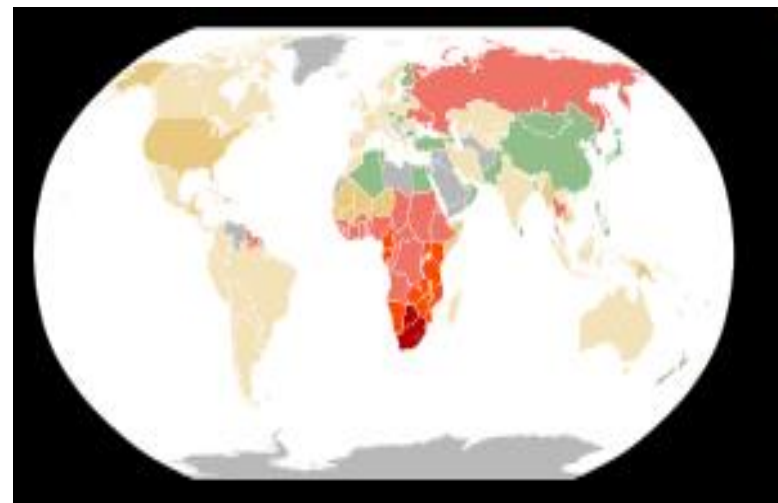


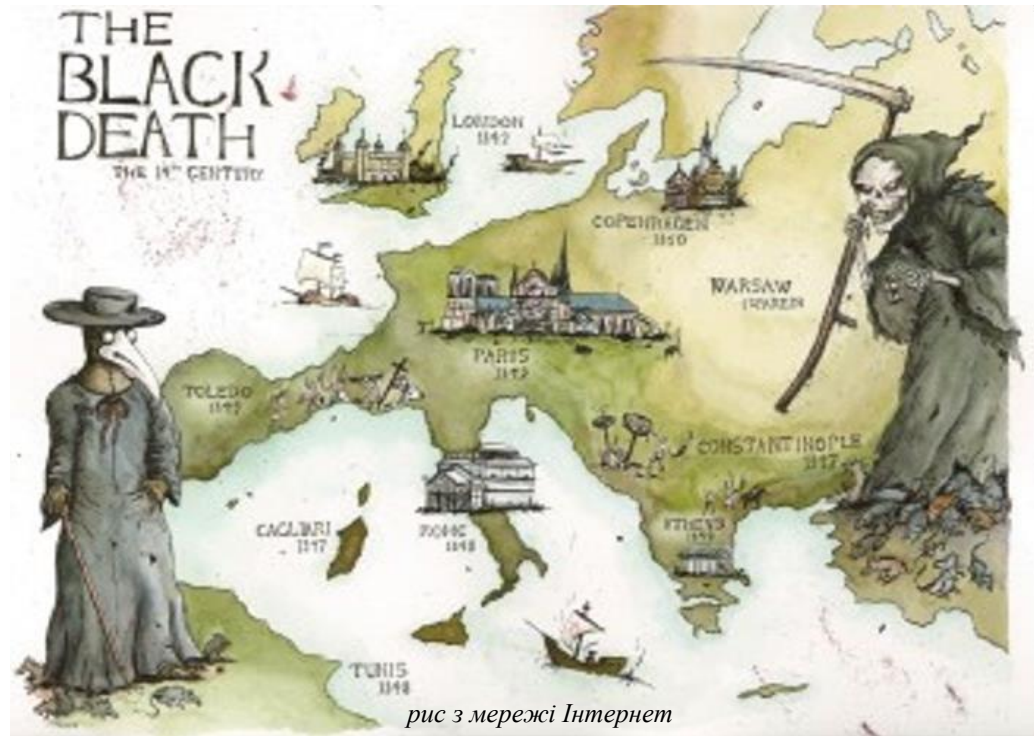
рис з мережі Інтернет



СНЕМОКИНЕ РЕСЕРТОР та БУБОННА ЧУМА

- Делеція CCR5del32 має можливий "вік" 2000 років. Поширення цього алелю за розрахунками почалося 700 років тому, імовірно, під час середньовічної епідемії чуми, оскільки, можливо, рецептори CCR5 обумовлюють стійкість до інфікування ***Yersinia pestis*** (чумна паличка) (Mill et al., 1997). На думку дослідників, саме завдяки цьому можна пояснити селективні переваги носіїв CCR5del32 (Stephens et al, 1998).

Лившиц Л.А., Пампуха В.Н., Кравченко С.А. Распространение делеции 32 п.н. в гене рецептора хемокинов CCR5 в разных регионах Украины // Цитология и генетика. – 2000. – т. 34, № 5 – с. 18–21.





БУБОННА ЧУМА та ГРУПИ КРОВІ СИСТЕМИ АВ0

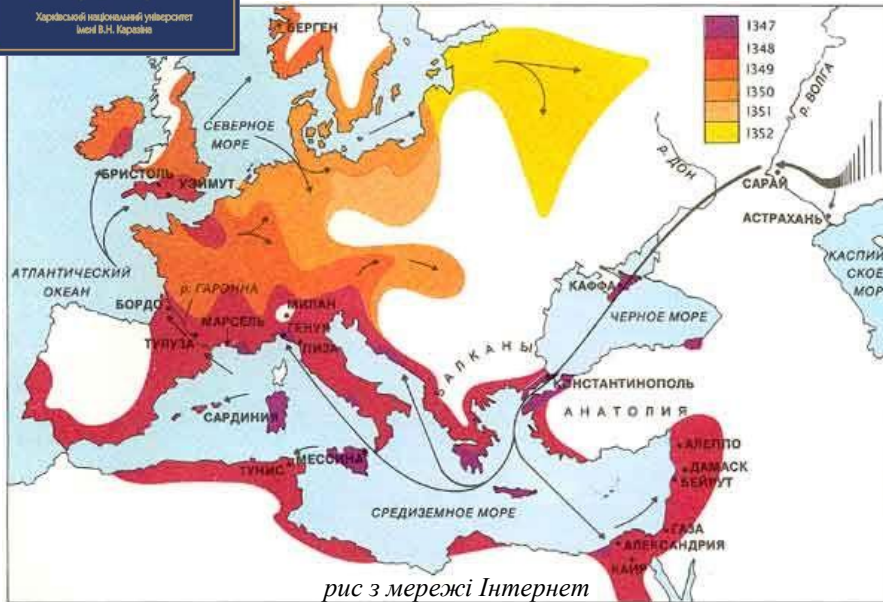
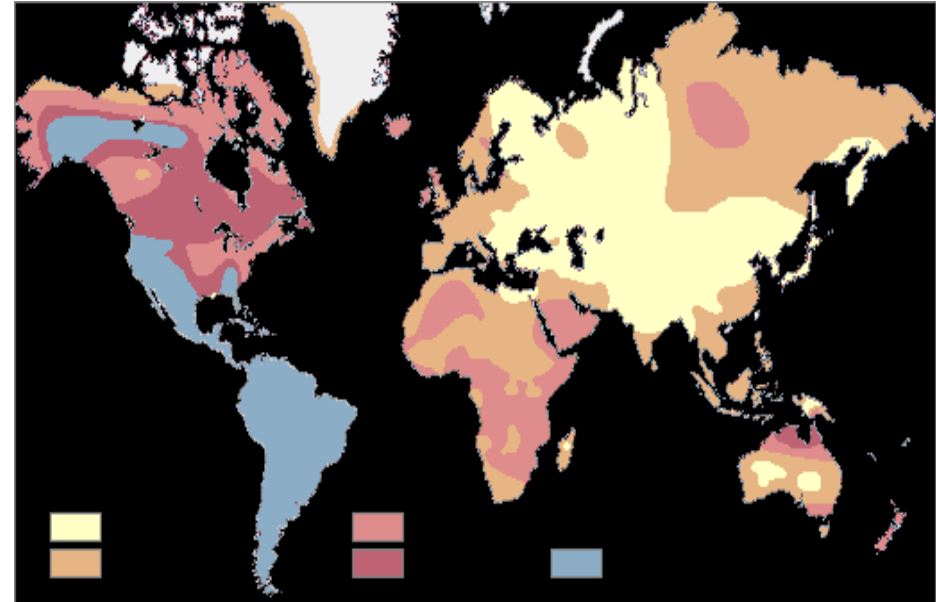


рис з мережі Інтернет



- В даний час безліч робіт присвячено зв'язку груп крові системи АВ0 з імунною відповіддю і відбором, що виникають через диференціальну сприйнятливість до інфекційних захворювань. Відомо, що одним із способів адаптації паразита до господаря є вироблення поверхневих антигенів, аналогічних щодо антигенів господаря, і, таким чином, забезпечується його захист від імунної відповіді. Ще з кінця 50-х років ХХ століття відомо, що людина має АВН-подібні антигени з багатьма бактеріями, особливо з бактеріями групи *E. coli* (Фогель Ф., Мотульски А., 1990).
- Yersinia pestis***, чумна паличка, має АВН-подібні антигени, в основному антиген Н був виявлений серед осіб з групою крові О. Ймовірно, власники першої групи крові мають більш слабку імунну реакцію проти даного збудника, і, відповідно, селективну невідповідність групи О внаслідок високої смертності її носіїв від чуми. Додатковим аргументом на користь цієї гіпотези служить факт, що під час епідемій чуми, що багаторазово спустошували Європу, в крайових і частково ізольованих популяціях, які, ймовірно, були пов'язані із чумою в меншій мірі, група крові О зустрічається з більш високою частотою (Фогель Ф., Мотульски А., 1990).



ХЕМОКИНЕ РЕСЕПТОР 5 та ГЕПАТИТ С

Дані про асоціацію мутації CCR5del32 і вірусних гепатитів суперечливі:

Результати *Yilmaz A. (2014)* показали, що вказана мутація у гені CCR5 частіше зустрічається у HCV-позитивних пацієнтів, ніж у популяції.

За даними *В.С.Баранова*, гепатити В і С у носіїв CCR5del32 протікають значно більш жорстко і ймовірність цирозу печінки у них істотно вище.

З іншого боку, *Goulding C. (2005)* та спів. продемонстрували, що у гетерозигот за CCR5Δ32 були показані зниження печінкових показників запалення та елімінація вірусу гепатиту С.

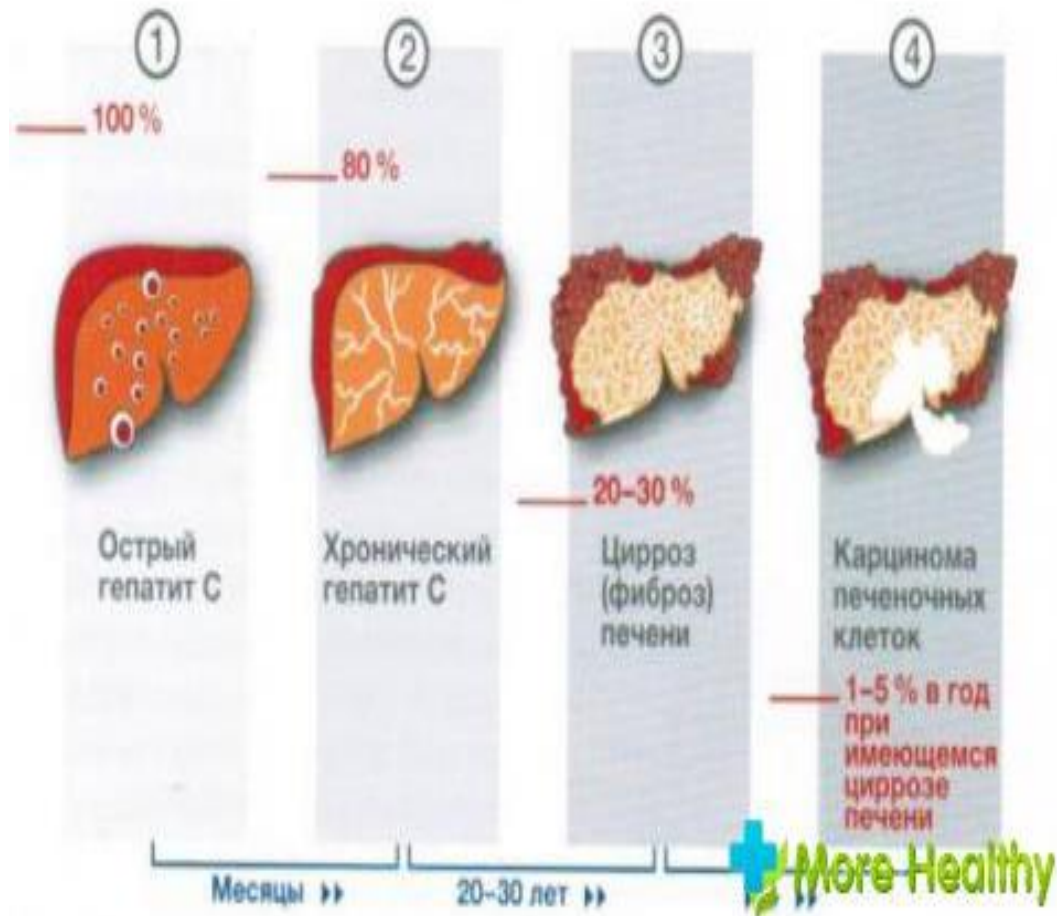


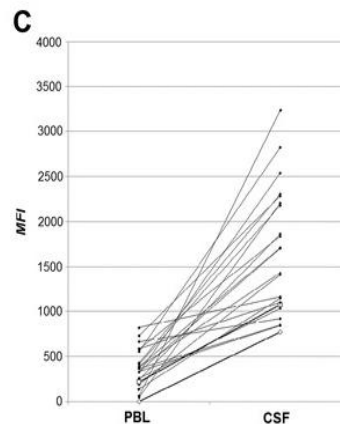
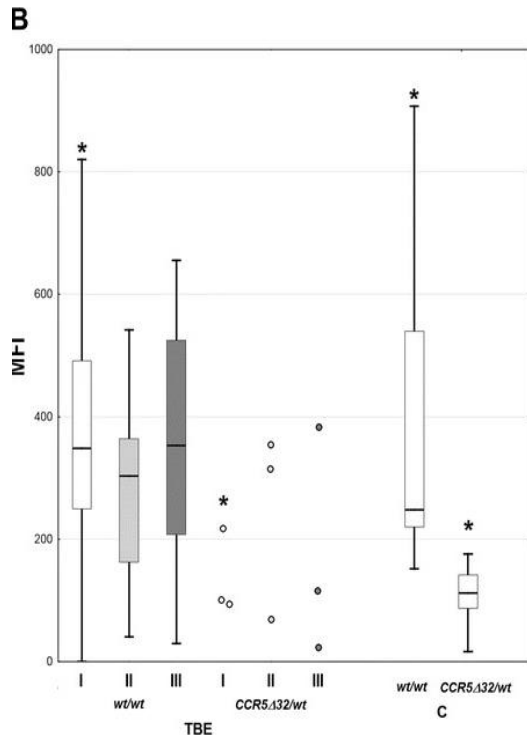
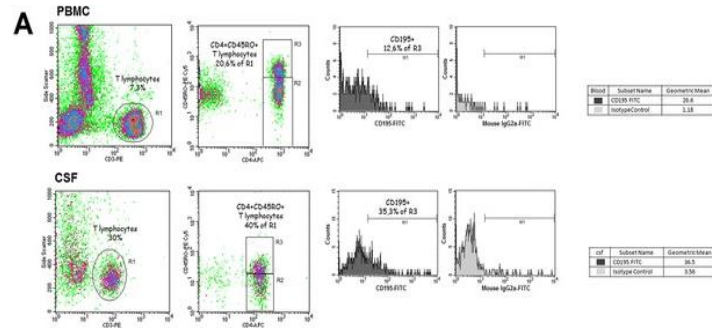
рис з мережі Інтернет



ХЕМОКИНЕ РЕСЕПТОР та КЛІЩОВИЙ ЕНЦЕФАЛІТ

J Neuroinflammation. 2016 Feb 22;13:45. doi: 10.1186/s12974-016-0511-0.

The expression of the chemokine receptor CCR5 in tick-borne encephalitis.



Grygorczuk S, Osada J, Parczewski M, Moniuszko A, Świerzbńska R, Kondrusik M, Czupryna P, Dunaj J, Dąbrowska M, Pancewicz S.

BACKGROUND:

Chemokine receptor 5 (CCR5) is hypothesized to drive the lymphocyte migration to central nervous system in flavivirus encephalitis, and the non-functional CCR5Δ32 genetic variant was identified as a risk factor of a West Nile virus infection and of tick-borne encephalitis (TBE). We have attempted to investigate how CCR5 expression corresponds to the clinical course and severity of TBE.



CFTR та ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЮДИНИ

Ген **CFTR**

CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE
CONDUCTANCE REGULATOR
(OMIM 602421)

Делеція **delF508** –

обумовлює порушення структури і функцій ТРБМ, що призводить до порушення транспорту іонів хлору через апікальну частину клітин секреторного епітелію. Відбувається збільшення реабсорбції натрію клітинами, зміни електролітного складу і дегідратація секрету екзокринних залоз. Порушується евакуація згущеного секрету, розвиваються вторинні зміни з ураженням бронхолегеневої системи, підшлункової залози, травного каналу, печінки, статевих залоз та інших органів
(Горовенко Н.Г., 202, Макух Г.В., 2012).

Муковісцидоз

**Зниження чоловічої
фертильності**

Холера



CFTR та ХОЛЕРА

- Існує гіпотеза про підвищену стійкість гетерозиготних носіїв мутацій у гені *CFTR* до деяких інфекційних захворювань, підтверджена даними про стійкість культивованих клітин, гетерозиготних по *delF508*, до інфікування холерним вібрионом (*Gabriel, 1994*). Саме тому була імовірність високих темпів розповсюдження алеля *delF508* в період середньовічних епідемій холери в Європі (*Л.А.Лившиц, 2001*). Селективна перевага носіїв *delF508* опосередковано сприяла розповсюдженості муковісцидозу в багатьох популяціях світу.
- У даний час муковісцидоз в Європі - найпоширеніше серед моногенних спадкових захворювань людини. МВ виявляється серед представників різних етносів, але переважно розповсюджений серед європеоїдів з частотою у середньому 1:2500-3000 новонароджених (Україна - 1:2300, Росія - 1:3800; Велибританія - 1:2500). Щорічно у світі народжується більш ніж 45000 хворих, у Америці - 1000, Велибританії, Франції - 500-700. Мутантний алель, що викликає хворобу, має приблизно кожен 20-й європеєць (*Горовенко Н.Г., 2002, Макух Г.В., 2012*).
- За нашими власними даними, мажорна мутація *delF508* гена *CFTR* у гетерозиготному стані виявлена у 7,3 % пацієнтів з АЗС, але лише серед чоловіків з ОА — у 18,8 % осіб з обструктивною формою азооспермії. У Західному регіоні України мутацію *delF508* гена *CFTR* у гетерозиготному стані виявлено у 12,96 % чоловіків з дво- або одностороннім порушенням прохідності сім'явидних протоків (*Tyrkus M., 2010*).



рис з мережі Інтернет



«Все холера виновата» (Павел Федотов, 1848 г.).

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!