

**in silico определение концентрации полумаксимального ингибирования
препаратов антиретровирусной терапии**

Научный руководитель – Акберова Наталья Ивановна

Махмедова Анифе Эрнесовна

Студент (магистр)

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной
медицины и биологии, Казань, Россия

E-mail: maxmedovaa@inbox.ru

Введение: Эффективность антиретровирусной терапии (АРТ) ограничена формированием лекарственной устойчивости вследствие мутаций в обратной транскриптазе (ОТ) и других мишенях АРТ. Моделирование взаимодействий белок-лиганд позволяет оценить, насколько мутации снижают связывание препаратов с мишенью. Определение концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) с использованием уравнения Ченга-Пруссофа позволит оптимизировать подбор эффективных доз препаратов.

Методы: Вирусную нагрузку определили на тест-системе «РеалБест ВИЧ ПЦР» (АО «Вектор-Бест», РФ). Генотипирование проводили с использованием тест-системы ViroSeq™ HIV-1 Genotyping System v.2.0 (Abbott Molecular, США) на секвенаторе «Нанофор-05» (НПО «Синтол», РФ). Интерпретацию мутаций выполняли по базе Stanford HIVDB. Моделирование выполнено на основе структур ОТ (1C0T, 1RTD). Мутации вносили в USCF Chimera. Подготовку к равновесной молекулярной динамике (МД) проводили в VMD. МД проводили в NAMD Multicore CUDA 2.14. Молекулярный докинг ингибиторов (PubChem) проводили в SwissDock, ROSIE и Seamdock (Autodock Vina). Статистический анализ проведен в R. Кинетические параметры (BRENDA), концентрации препаратов (DrugBank) и экспериментальные IC_{50} (ChEMBL) использованы для расчета IC_{50} по уравнению Ченга-Пруссофа.

Результаты: При генотипировании проб пациентов с устойчивостью к азидотимидину (AZT), тенофовиру (TDF), невирапину (NVP) и эфавирензу (EFV) обнаружены мутации в ОТ: E138K, V106I, A62V, M184I, K101E, Y181C, G190S, K65R, D67N. МД-моделирование показало, что мутации увеличивают расстояние между остатками ASP110, ASP185 и ASP186. Докинг выявил, что NVP и EFV связываются в областях ладони и коннектора, образуя гидрофобные, водородные и π - π стэкинг взаимодействия с остатками LYS101, LYS103, VAL106 и др. Мутации приводят к исчезновению π - π стэкинг взаимодействий у EFV. Мутации K101E, Y181C, G190S снижают аффинность NVP (медиана ΔG -3,3 ккал/моль vs -4,1 ккал/моль, $p = 0,001$). Мутации E138K, V106I снижают аффинность EFV (медиана ΔG -8,3 ккал/моль vs -9 ккал/моль, $p = 0,003$), а K101E, Y181C, G190S - (медиана ΔG -8,6 ккал/моль vs -9 ккал/моль, $p = 0,0009$). При расчете IC_{50} были получены совпадения с экспериментальными IC_{50} для NVP, для остальных лигандов наблюдалось снижение расчетных значений.

Вывод: Разработанный подход может послужить основой для коррекции схем лечения у пациентов с устойчивостью.