

## Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

**Возможно ли моделированием белков ВИЧ определить «горячие точки» мутаций устойчивости к лекарственным препаратам?**

**Мионов Павел Владимирович**

*Студент*

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Физический факультет, Москва, Россия  
E-mail: gyrocotylicidea@gmail.com*

**Возможно ли моделированием белков ВИЧ определить «горячие точки» мутаций устойчивости к лекарственным препаратам?**

**Мионов П.В., Годзи М.Г.**

*Аспиранты Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН*

*E-mail: gyrocotylicidea@gmail.com, mzx@mail.ru*

В настоящее время вирус иммунодефицита не поддается полному излечению с помощью современных лекарственных препаратов. Благодаря своей высокой мутационной изменчивости вирус с течением времени спешно адаптируется к принимаемым лекарствам, так что спустя некоторое время пациент перестает отвечать на лечение, и неизбежно наступает стадия СПИД.

Большинство лекарств воздействует на один из белков-ферментов вируса, кодируемых определенным регионом вирусного генома. В этом регионе известны так называемые «горячие точки» нуклеотидной последовательности, мутации в которых приводят к увеличению устойчивости вирусного белка к лекарственному препарату. Эти точки хорошо известны и установлены путем секвенирования вирусного генома и поиска корреляции между появлением устойчивости и наблюдаемым мутациям. Современные исследования [1] убедительно показывают, что многие задачи анализа эволюции вируса, сводятся именно к построению деревьев мутаций в горячих точках, поскольку другие участки последовательности обладают высокой консервативностью.

Поскольку разработка современных противовирусных препаратов для лечения ВИЧ и гепатитов во многом сводится к компьютерному моделированию вирусных белков и анализу их взаимодействия с потенциальными ингибиторами, то высокую ценность имеют исследования по компьютерному моделированию изменений в белковой структуре, позволяющих проследить связь между конкретной вирусной мутацией и приобретенной устойчивостью к препарату-ингибитору. Успехи в этой области позволяют поставить вопрос: может ли анализ динамической модели белка или белкового комплекса с ингибитором, позволить однозначно определить соответствующие аминокислотные остатки в структуре белка, как горячие точки?

Постановка такого вопроса поднимает гипотезу о связи двух, ранее не связанных понятиях горячих точек, поскольку в структурной протеомике под горячими точками понимают те аминокислотные остатки, которые вносят наибольший вклад в энергию формирования интерфейса белок-белок или белок-лиганд. Таким образом, замена аминокислоты в таких точках приводит к существенному изменению свободной энергии.

Цель данной работы – сопоставление двух ранее независимых типов «горячих точек», пришедших из геномики и структурной протеомики, постановка и проверка гипотезы о том, что эти два определения «горячих точек» связаны между собой эквивалент-

ны, и, таким образом, возможен поиск потенциальных, еще не установленных позиций в геноме, мутации в которых приводят к развитию устойчивости к лекарствам, а также анализ развития устойчивости вирусными белками со структурной точки зрения путем компьютерного моделирования.

В рамках исследования нами была проведена работа, над атомной моделью структуры протеазы ВИЧ, в ходе которой каждый аминокислотный остаток подвергался анализу на его вклад в энергию всей белковой молекулы. Для этого аминокислотный остаток в последовательности белка заменялся на аланин (в ходе второй стадии эксперимента - на валин), производилось моделирование новой структуры по гомологии с исходной структурой, и оптимизация структуры. После поправок, связанных с условием сохранения равновесия по химическим элементам в системе, проводилась оценка новой энергии. Полученный набор значений для каждого остатка сопоставлялся с известными данными о его принадлежности к горячим точкам с целью выявления корреляций.

Результаты проведенного исследования будут представлены на конференции.

### **Литература**

1. Литература
2. 1. He-Jun Yuan, William M. Lee (2007) Molecular Mechanisms of Resistance to Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B // Current Molecular Medicine, 7, 185-197
3. 2. Tuncbag N, Keskin O, Gursoy A. (2010) HotPoint: hot spot prediction server for protein interfaces // Nucleic Acids Research, Vol. 38.
4. 3. Akbar Ali et al, (2010) Molecular basis for drug resistance in HIV-1 protease // Viruses, 2, 2509-2535.