

Молекулярно-генетические механизмы эволюции лекарственной устойчивости *Plasmodium falciparum***Научный руководитель – Гринев Александр Борисович****Фокина Наталья Юрьевна**

Аспирант

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,
Москва, РоссияE-mail: retrospector@yandex.ru

Малярия является одним из наиболее опасных протозойных заболеваний. По состоянию на 2019 год, в мире насчитывалось 229 млн больных малярией, 409 тысяч человек умерло [1]. Наиболее агрессивным является возбудитель тропической малярии *Plasmodium falciparum*; в значительной степени трудность борьбы с ним обусловлена стремительным развитием лекарственной устойчивости. Для изучения данного явления необходимо проследить молекулярно-генетические пути эволюции генов, ассоциированных с устойчивостью к различным химиотерапевтическим препаратам.

В настоящей работе была исследована филогения 9 генов, ассоциированных с устойчивостью к следующим препаратам (здесь и далее указаны международные непатентованные наименования): *pfk13* – артемизинин, артезунаат, ди-гидроартемизинин; *pfdhfr* – пириметамин; *pfdhps* – сульфадоксин; *pfcr1* – артемизинин, артезунаат, ди-гидроартемизинин, амодиахин, лумефантрин, мефлохин, хинин; *pfmdr1* – артемизинин, артезунаат, ди-гидроартемизинин, мефлохин, хинин; *plasmepsin 2*, *plasmepsin 3* – мефлохин; *pfhhe-1* – хинин, пипераквин; *pftetQ* – клиндамицин, доксициклин [2]. Проведен анализ данных генов у изолятов *P. falciparum* 3D7, 7G8, CD01, Dd2, GA01, GB4, GN01, HB3, IT, KE01, KH01, KH02, ML01, SD01, SN01, TG01; геномы взяты из базы данных PlasmoDB [3]. Деревья были построены с помощью инструмента MEGA версии 10.2.4 [4] методом максимального правдоподобия с использованием модели замен General Time Reversible (GTR). Для оценки качества построенных деревьев применен метод bootstrap.

Проведенный анализ показал, что деревья содержат большое количество полиномичных узлов, что свидетельствует о выраженном сходстве изученных изолятов. Среднее количество полиномичных узлов на геном составляет 1.67 (от 0 у *pfhhe-1* и *pftetQ* до 4 у *pfcr1*). Средняя степень нелистового узла в графе составляет 2.87 (от 2 у *pfhhe-1* и *pftetQ* до 8 у *plasmepsin 3*). Наблюдается отсутствие выраженного изоморфизма подграфов (с мощностью множества узлов более 1), в т.ч. у генов, ассоциированных с устойчивостью к одинаковым лекарственным средствам, что свидетельствует о независимой эволюции данных генов. У изолятов CD01, Dd2, GB4, GN01, HB3, IT, KE01, KH01, KH02, SN01 имеются по 2 паралогичных гена *plasmepsin 2*. Отсутствие полиномии у *pfhhe-1* и *pftetQ* позволяет рассматривать данные гены или их участки в качестве возможных маркеров для определения штамма *P. falciparum*.

Источники и литература

- 1) World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges. Geneva: World Health Organization, 2020.
- 2) Genetic diversity and drug resistance surveillance of *Plasmodium falciparum* for malaria elimination: is there an ideal tool for resource-limited sub-Saharan Africa? / Apinjoh T., Ouattara A., Titanji V., Djimde A., Amambua-Ngwa A. // *Malaria Journal*, 2019. Vol. 18, 217.

- 3) PlasmoDB. Release 50: <https://plasmodb.org/plasmo/>
- 4) MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across computing platforms / Kumar S., Stecher G., Li M., Knyaz C., Tamura K. // Molecular Biology and Evolution, 2018. Vol. 35. P. 1547–1549.