

Разработанный МЗУ удовлетворяет всем поставленным до этапа проектирования требованиям и обладает следующими характеристиками:

- однополярное аналоговое питание 5В;
- однополярное цифровое питание 3В;
- мощность, потребляемая на канал, порядка 2.2мВт;
- скорость чтения данных до 500кГц;
- время интегрирования 100мкс – 10мс;
- выходное напряжение (0.5 – 4.2)В;
- восемь значений коэффициента преобразования ток-напряжение;
- дифференциальная нелинейность передаточной характеристики (измерялся отдельно один канал, коэффициент усиления 001, время интегрирования 100мкс) менее 100мкВ;

Литература

1. Detection Technology, Inc. Datasheet for X-Card 1.5-32+32DE. Dual-energy linear array X-ray detector card. Document #: DS4205OE, 2006, стр. 8.
2. AustriaMicroSystems. 0.35um HBT BICMOS Process Parameters. Document Number: ENG – 219. Revision #: 4.0

РАСЧЕТНАЯ СТРУКТУРА ПЕТЛИ V3 ВИЧ-1 СУБТИПА А: ИССЛЕДОВАНИЕ КОНФОРМАЦИОННОЙ МОБИЛЬНОСТИ ДЛЯ РАЦИОНАЛЬНОГО КОНСТРУИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВ ПРОТИВ СПИДА

И. В. Анищенко, А. М. Андрианов

1. ВВЕДЕНИЕ

Петля V3 ВИЧ-1, представляющая переменный, гликозилированный фрагмент белка gp120 длиной в 35 аминокислотных остатков, играет ключевую роль в биологии вируса, формируя основную мишень для нейтрализующих антител, а также детерминанту, ответственную за его внедрение в клетки иммунной системы [1].

Высокая переменность аминокислотной последовательности петли V3 ВИЧ-1, наблюдаемая в различных штаммах вируса, является одной из главных причин, обуславливающих специфичность его связывания с антителами [2]. Однако, несмотря на интенсивные мутации, существенно усложняющие исследования структуры петли V3, отдельные аминокислоты, расположенные на ее N- и C- концах, а также в центральной области, консервативны [3]. Данный факт позволяет предположить, что эти инвариантные аминокислотные остатки могут сохранять локальную структуру полипептидной цепи, формируя потенциальные мишени для разработки новых терапевтических агентов противовирусного действия.

В настоящей работе мы провели основанное на компьютерном моделировании исследование трехмерной структуры петли V3 ВИЧ-1 подтипа А (SA-V3), циркулирующего в Восточной Европе, включая Республику Беларусь.

2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Моделирование пространственной структуры петли SA-V3 ВИЧ-1 проводили для ее консенсусной аминокислотной последовательности в несколько последовательных этапов. На первом шаге расчетов использовали методы гомологичного моделирования, базирующиеся на данных о трехмерных структурах петли V3, расшифрованных методами спектроскопии ЯМР и рентгеновской кристаллографии (см. работу [4] и приведенные в ней ссылки). Гомологичное моделирование выполняли с использованием компьютерной программы MODELLER [5]. Для каждого из шаблонов генерировали набор структур, состоящий из 100 моделей, качество которых оценивали с помощью статистического потенциала DOPE, являющегося частью программных средств пакета MODELLER. Затем из каждого набора отбирали 10 лучших по значению энергии структур, которые подвергали процедуре минимизации энергии в силовом поле AMBER и уточнения методом имитационного отжига.

Для оценки качества построенных моделей привлекали программный комплекс PROCHECK [6].

С целью определения элементов вторичной структуры петли SA-V3 ВИЧ-1 анализировали величины двугранных углов ϕ , ψ в расчетных моделях с использованием критериев, предложенных в работе [7]. Классические β -изгибы идентифицировали в соответствии с классификацией Льюиса и соавторов [8]. Для обнаружения нестандартных β -изгибов привлекали дополнительную информацию о межатомных расстояниях $C_i^{\alpha} \dots C_{i+3}^{\alpha}$, вычисленных по координатам атомов построенных структур.

Значение среднеквадратичных отклонений (RMSD) декартовых координат атомов (cRMSD) использовали в качестве меры подобия трехмерных структур, а для оценки их локального сходства привлекали величину RMSD между соответствующими двугранными углами (aRMSD). Во всех случаях значения RMSD вычисляли как для структур интактной петли V3, так и для ее отдельных фрагментов, варьирующих от 4 до 9 остатков.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Используя методы, изложенные выше, мы получили набор из четырех моделей, описывающий предпочтительные структуры петли SA-V3 ВИЧ-1. Сравнительный анализ структур, проведенный в геометрических



Рис. 1. Совмещенные трехмерные структуры индивидуальных фрагментов петли V3 ВИЧ-1 субтипа А:

иллюстрации а, б и в относятся соответственно к участкам 3-7, 15-19 и 28-32; для каждого случая приведены максимальные значения cRMSD в наборе из всех возможных структурных пар

пространства декартовых координат атомов и углов внутреннего вращения, свидетельствует о значительных различиях между ними: величины cRMSD, вычисленные путем попарного сопоставления расчетных конформеров, варьируют в интервале от 5.6 до 8.6 Å, а значения aRMSD располагаются в интервале от 88 до 101°. Однако сравнение структур отдельных фрагментов различной длины в сгенерированном ансамбле конформаций позволяет выделить 3 участка петли SA-V3, имеющих близкую пространственную укладку остова во всех моделях анализируемого набора (рис. 1).

Существенный интерес представляет тот факт, что, согласно данным литературы, обнаруженные нами структурно инвариантные сегменты V3-домена (рис. 1) содержат функционально значимые аминокислоты белка gp120 ВИЧ-1, играющие важную роль в его патогенезе. Кроме того, в их состав входят консервативные аминокислоты вариабельных петель V3 ВИЧ-1 [3], которые, по-видимому, выступают в роли ключевых элементов, способствующих сохранению пространственной структуры соответствующих участков петли V3 в различных штаммах вируса и в разных средах.

На рис. 2 показана «глобальная» структура петли V3 ВИЧ-1 субтипа А, рассчитанная с помощью методов гомологичного моделирования белковых молекул.

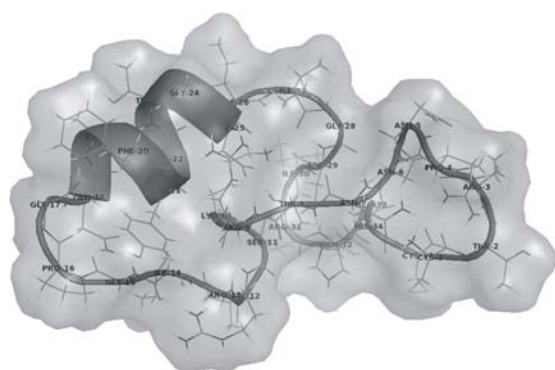


Рис. 2. Наиболее вероятная пространственная структура петли SA-V3 ВИЧ-1

Согласно критериям, используемым процедурой PROCHECK, эта структура, обладающая наименьшим значением потенциальной энергии, представляет собой наиболее корректную конформацию в наборе построенных конформеров. Кроме того, детальное изучение расчетных структур показывает, что она образует структурные элементы, найденные в экспериментальных исследованиях петель V3 из различных

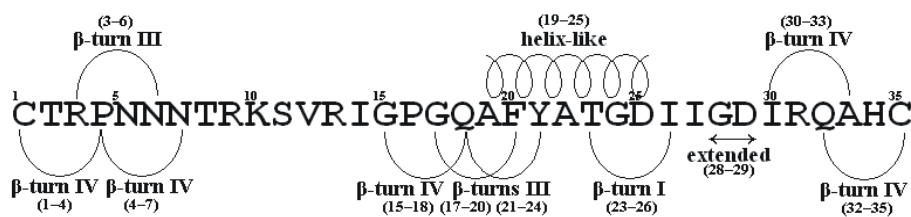


Рис. 3. Элементы вторичной структуры, идентифицированные в расчетной конформации петли V3 ВИЧ-1 субтипа А

штаммов ВИЧ-1.

Анализ данных о вторичной структуре, реализующейся в лучшей по значению энергии конформации петли SA-V3 (рис. 3), позволяет заключить, что они в значительной степени совпадают с результатами экспериментальных исследований переменных петель V3 из различных штаммов вируса.

Согласно результатам компьютерного моделирования, фрагменты 19-25 и 30-35 петли SA-V3 формируют свернутые конформации (рис. 3), что согласуется с более ранними теоретическими исследованиями [9] и подтверждается данными спектроскопии ЯМР и кругового дихроизма [10], указывающими на высокую вероятность реализации спиральных структур в С-концевой области петли V3.

4. ВЫВОДЫ

На примере подтипа А ВИЧ-1 разработан оригинальный подход к предсказанию пространственной структуры петли V3 белка gp120 оболочки вируса в отсутствии экспериментальных данных. Анализ полученных результатов позволяет обратить особое внимание на отдельные участки петли V3 ВИЧ-1, формирующие ее функционально активные сайты и сохраняющие пространственные укладки во всех рассмотренных случаях. Очевидно, что эти структурно консервативные сегменты петли V3 могут рассматриваться в качестве перспективных мишеней для создания новых эффективных противовирусных препаратов.

Литература

1. Sirois S., Sing T. and. Chou K.C. HIV-1 gp120 V3 Loop for Structure-Based Drug Design // Curr. Protein Pept. Sci. 2005. Vol. 6, No. 5. P. 413–422.
2. Hartley O., Klasse P.J., Sattentau Q.J. and Moore J.P. V3: HIV's switch-hitter // AIDS Res. Hum. Retroviruses. 2005. Vol. 21, No. 2. P. 171–189.
3. LaRosa G.J. et al. Conserved sequence and structural elements in the HIV-1 principal neutralizing determinant // Science. 1990. Vol. 249, No. 497. P. 932–935.
4. Andrianov A.M. Determining the Invariant Structure Elements of the HIV-1 Variable V3 Loops: Insight into the HIV-MN and HIV-Haiti Isolates // J. Biomol. Struct. Dynam. 2008. Vol. 26, No. 2. P. 247–254.

5. *Sali A. and Blundell T.L.* Comparative protein modelling by satisfaction of spatial restraints // J. Mol. Biol. 1993. Vol. 234, No. 3. P. 779–815.
6. *Laskowski R.A. et al.* PROCHECK: A Program To Check the Stereochemical Quality of Protein Structures // J. Appl. Cryst 1993. Vol. 26, Part 2. 283–291.
7. *Smith L.J. et al.* Analysis of main chain torsion angles in proteins: prediction of NMR coupling constants for native and random coil conformations // J. Mol. Biol. 1996. Vol. 255, No. 3. P. 494–506.
8. *Lewis P.N., Momany F.A. and Scheraga H.A.* Chain reversals in proteins // Biochim. Biophys. Acta. 1973. Vol. 303, No. 2. P. 211–229.
9. *Andrianov A.M.* Global and Local Structural Properties of the Principal Neutralizing Determinant of the HIV-1 Envelope Protein gp120 // J. Biomol. Struct. Dynam. 1999. Vol. 16. P. 931–953.
10. *Chandrasekhar K., Profy A.T. and Dyson H.J.* Solution Conformational Preferences of Immunogenic Peptides Derived from the Principal Neutralizing Determinant of the HIV-1 Envelope Glycoprotein gp120 // Biochemistry. 1991. Vol. 30. P. 9187–9194.

ВЛИЯНИЕ ПЛОТНОСТИ ЭНЕРГИИ СИЛЬНОТОЧНОГО ЭЛЕКТРОННОГО ПУЧКА НА ФАЗОВО-СТРУКТУРНОЕ СОСТОЯНИЕ И ТВЁРДОСТЬ СПЛАВА T15K6

М. В. Карабовский, А. К. Кулешов

Воздействие сильноточными электронными пучками является перспективным направлением повышения износостойкости, прочности металлообрабатывающего инструмента из твёрдых сплавов. Упрочнение металлов и сплавов воздействием концентрированных потоков энергии основано на локальном нагреве поверхностного слоя, в том числе и выше температуры плавления и последующем охлаждении этого поверхностного слоя со сверхкритическими скоростями (выше $\sim 10^4$ К/с). В результате таких воздействий на рабочей кромке инструмента может образовываться упрочненная зона с высокой плотностью дефектов, измененным фазовым составом, дисперсной структурой, что способствует повышению твердости и износостойкости модифицированного инструмента.[2]

В качестве объекта исследования использовался спеченный твердый сплав T15K6, имеющий по данным рентгеноспектрального анализа следующий усредненный элементный состав: W – 46 ат. %, Ti – 12 % ат. %, Co – 5 ат. %. С.

В данной работе исследовано изменение морфологии поверхности, фазового состава и твердости поверхностных слоев сплава T15K6 в зависимости от плотности энергии при обработке сильноточными электронными пучками (СЭП). Обработка сплава проводилась 5 импульсами с длительностью ~ 100 мкс. Плотность падающей энергии при воздействии одним импульсом СЭП составляла значения 10, 30, 40 и 50 Дж/см².