

3. Сохранение секреторной и экскреторной активности, дифференцировка протоковых микроворсинок положительно коррелируют с выживаемостью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Looi C., Chung F. F., Leong C. et al. Therapeutic Challenges and Current Immunomodulatory Strategies in Targeting the Immunosuppressive Pancreatic Tumor Microenvironment // J. Exp. Clin. Cancer Res. 2019. V. 38, №1. P. 162–185.
2. Foucherm E. D., Ghigo C., Chouaib S. et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Strong Imbalance of Good and Bad Immunological Cops in the Tumor Microenvironment // Front. Immunol. 2018. V. 9. P. 1–8.
3. Weinstein J. N., Collisson E. A., Mills G. B. et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer Analysis Project // Nat Genet. 2013. V. 45, №10. P. 1113–1120.
4. Bailey P., Chang D. K., Nones K. et al. Genomic Analyses Identify Molecular Subtypes of Pancreatic Cancer // Nature. 2016. V. 531, №7592. P. 47–52.
5. Bauer A. S., Nazarov P. V., Giese N. A. et al. Transcriptional Variations in the Wider Peritumoral Tissue Environment of Pancreatic Cancer // Int. J. Cancer. 2016. V. 142, №5. P. 1011–1021.
6. Nazarov P. V., Wienecke-Baldacchino A. K., Zinovyev A. et al. Deconvolution of Transcriptomes and miRNomes by Independent Component Analysis Provides Insights Into Biological Processes and Clinical Outcomes of Melanoma Patients // BMC Med Genomics. 2019. V. 12. P. 132.
7. Johnson W. E., Li C., Rabinovic A. Deconvolution of Transcriptomes and miRNomes by Independent Component Analysis Provides Insights Into Biological Processes and Clinical Outcomes of Melanoma Patients // Biostatistics. 2007. V. 8, №1. P. 118–127.
8. Kuleshov M. V., Jones M. R., Rouillard A. D. et al. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update // Nucleic Acids Research. 2016. №44. P. 90–97.

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ВИЧ-1 НА ОСНОВЕ НЕЙТРАЛИЗУЮЩЕГО АНТИТЕЛА N6

¹А. М. Андрианов, ¹Ю. В. Корноушенко, ²Г. И. Николаев,
²А. Д. Карпенко, ²А. В. Тузиков

¹Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

²Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси,
Минск, Беларусь

E-mail: alexande.andriano@yandex.ru

Методами виртуального скрининга и молекулярного моделирования идентифицированы 6 потенциальных пептидомиметиков кросс-реактивного нейтрализующего анти-ВИЧ-1 антитела N6, способных имитировать фармакофорные свойства этого иммуноглобулина путем специфических и эффективных взаимодействий с CD4-связывающим сайтом белка gp120 оболочки вируса. Показано, что ключевую роль

во взаимодействии этих соединений с белком gp120 играют многочисленные вандер-ваальсовы контакты с консервативными остатками Phe43-полости гликопротеина, критическими для связывания ВИЧ-1 с клеточным рецептором CD4, а также водородные связи с остатком Asp-368gp120, образование которых увеличивает химическое сродство без активации нежелательного аллостерического эффекта. Согласно данным молекулярной динамики, комплексы обнаруженных лигандов с белком gp120 энергетически стабильны и характеризуются низкими значениями свободной энергии связывания. Идентифицированные соединения могут быть использованы в работах по созданию новых противовирусных препаратов – ингибиторов проникновения ВИЧ-1, блокирующих ранние стадии развития ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: компьютерное моделирование; ВИЧ-1; gp120; виртуальный скрининг; молекулярный докинг.

Введение. На сегодняшний день стандартным методом лечения ВИЧ-инфицированных пациентов является высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ), которая предполагает совместное использование нескольких препаратов, блокирующих разные стадии жизненного цикла вируса. Применение методов ВААРТ привело к существенному снижению уровня заболеваемости и смертности от ВИЧ-инфекции, и в настоящее время она является главным средством борьбы против вируса. Тем не менее, методы ВААРТ по-прежнему остаются паллиативным средством и неспособны остановить пандемию ВИЧ-1. Кроме того, токсичность и высокая стоимость используемых в ВААРТ препаратов являются существенными факторами, ограничивающим их повсеместное использование, что обуславливает необходимость в разработке более эффективных анти-ВИЧ препаратов, обладающих широким спектром активности в отношении различных вариантов вируса и улучшенными фармакологическими свойствами. В связи с этим представляется целесообразной идентификация химических соединений, способных имитировать структурные и фармакофорные свойства антител широкого спектра действия против ВИЧ-1.

В данной работе осуществлен виртуальный скрининг пептидомиметиков антитела N6, способного нейтрализовать до 98% протестированных штаммов ВИЧ-1, включая 16 из 20 штаммов, резистентных к другим антителам, блокирующим CD4-связывающий участок вирусного белка gp120 [1], выполнена оценка их потенциальной нейтрализующей активности и идентифицированы молекулы, перспективные для создания новых эффективных противовирусных препаратов широкого спектра действия.

Для решения поставленной задачи были выполнены исследования, включающие следующие этапы:

1) Построение модели фармакофора, описывающей совокупность структурно-функциональных свойств анти-ВИЧ антитела N6, обеспечивающих специфичность его взаимодействия с CD4-связывающим участком белка gp120 оболочки вируса;

2) Виртуальный скрининг молекулярных библиотек веб-сервера Pharmit [2], позволяющего проводить интерактивное исследование химического пространства с целью поиска потенциальных лекарств на основе их структурно-функционального сходства с высокоаффинными лигандами белка-мишени;

3) Молекулярный докинг белка gp120 ВИЧ-1 с соединениями, согласующимися с заданной фармакофорной моделью моноклонального антитела (МКА) N6;

4) Молекулярную динамику комплексов потенциальных N6-миметиков с белком gp120, расчет свободной энергии их образования и отбор молекул, перспективных для тестирования на анти-ВИЧ активность против широкого набора модификаций вируса.

Материалы и методы. Для построения модели фармакофора анти-ВИЧ антитела N6 использовали программное обеспечение веб-сервера «Pharmit» (<http://pharmit.csb.pitt.edu>) [2] с привлечением в качестве входных данных структуры комплекса N6/gp120 в кристалле (Банк данных белков; код 5TE7; <https://www.rcsb.org>) [1]. Оценку эффективности взаимодействия этих соединений с белком gp120 ВИЧ-1 проводили методами молекулярного докинга (программа QuickVina 2 [3]) и молекулярной динамики (программный пакет Amber 16 (<http://ambermd.org/>) [4], силовое поле Amber (набор параметров ff10) с явным заданием растворителя (трехточечная модель воды TIP3P)). В качестве положительного контроля использовали ингибиторы проникновения ВИЧ-1 NBD-11021 [9] и DMJ-II-121 [10], представляющие новый класс полных функциональных антагонистов клеточного рецептора CD4. Межмолекулярные взаимодействия в структурных комплексах потенциальных лигандов с белком gp120 ВИЧ-1 определяли с помощью программы BINANA (<http://nbcrc.ucsd.edu/data/sw/hosted/binana/>). Ван-дер-ваальсовы взаимодействия визуализировали средствами программы Ligplot (<http://ebi.ac.uk/thornton-srv/software/LIGPLOT/>).

Результаты и обсуждение. Виртуальный скрининг молекулярных библиотек веб-сервера «Pharmit» позволил идентифицировать 58 соединений, согласующихся с построенной моделью фармакофора МКА N6 и характеризующихся отрицательными значениями энергии связывания. В результате уточнения комплексов этих соединений с белком gp120, выполненного методом молекулярной динамики во временной интервале 1 нс, были отобраны 15 надмолекулярных структур с более низкими зна-

чениями энтальпии связывания по сравнению с контрольными ингибиторами ВИЧ-1 NBD-11021 и DMJ-II-121, а последующие молекулярно-динамические расчеты длительностью 30 нс, проведенные для этих комплексов, выявили 6 соединений (см. рис), более предпочтительных (относительно контрольных ингибиторов ВИЧ NBD-11021 и DMJ-II-121) в терминах свободной энергии их образования.

Анализ полученных результатов показывает, что 6 химических соединений (см. рис.),

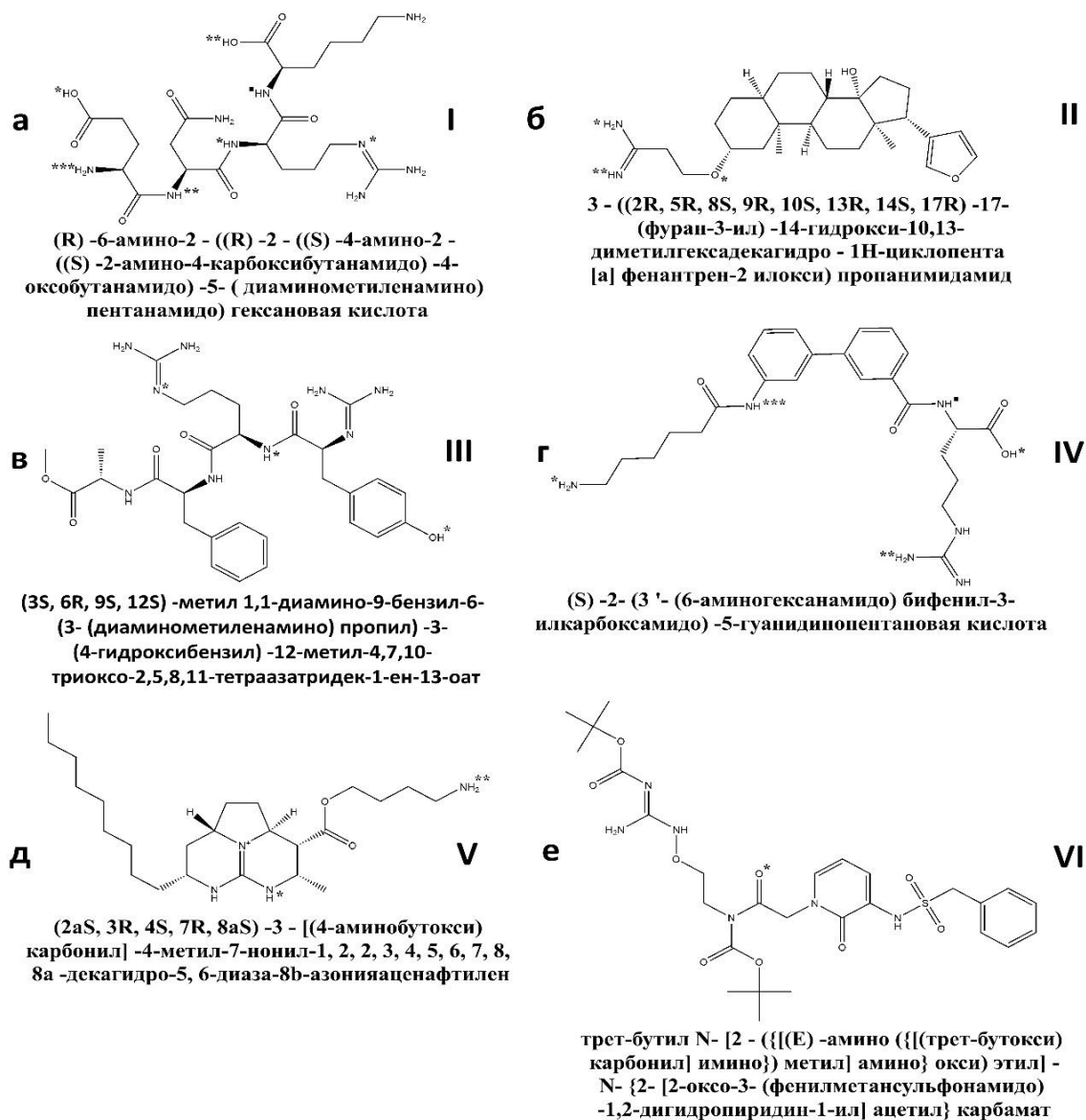


Рис. Химические структуры потенциальных пептидомиметиков нейтрализующего анти-ВИЧ-1 антитела N6. Приведены систематические названия соединений. С помощью надстрочных символов *, **, *** и ■ отмечены функциональные группы лигандов, участвующие в образовании водородных связей с белком gp120 ВИЧ-1

обнаруженных в молекулярных библиотеках веб-сервера «Pharmit», способны имитировать фармакофорные свойства Fab-фрагмента МКА N6 путем специфических и эффективных взаимодействий с участком белка gp120 ВИЧ-1, критическим для связывания вируса с клеточным рецептором CD4. При этом ключевую роль играют многочисленные ван-дер-ваальсовы контакты лигандов с остатками Phe⁴³–полости gp120, ответственными за взаимодействие ВИЧ-1 с Phe-43_{CD4}, а также водородные связи с остатком Asp-368_{gp120}, образование которых увеличивает аффинность связывания без активации нежелательного аллостерического эффекта [5].

Идентифицированные соединения могут быть использованы в работах по созданию новых противовирусных препаратов – ингибиторов проникновения ВИЧ-1, блокирующих ранние стадии развития ВИЧ-инфекции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Huang J., Kang B. H., Ishida E. et. al. Identification of a CD4-Binding-Site Antibody to HIV That Evolved Near-Pan Neutralization Breadth // Immunity. 2016. Mol. 45, № 5. P. 1108–1121.
2. Sunseri J., Koes D. R. Identification of a CD4-Binding-Site Antibody to HIV That Evolved Near-Pan Neutralization Breadth // Nucleic Acids Research. 2016. Vol. 44. P. 442–448.
3. Alhossary A., Handoko S. D., Mu Y. et al. Fast, Accurate, and Reliable Molecular Docking With QuickVina 2 // Bioinformatics. 2015. Vol. 31, № 13. P. 2214–2216.
4. Case D. A., Daren T. A., Cheatham T. E. et al. AMBER 11. User Manual. 2010. Univ. California, San Fr.
5. Courter J. R., Madani N., Sodroski J. Structure-based Design, Synthesis and Validation of CD4-mimetic Small Molecule Inhibitors of HIV-1 Entry: Conversion of a Viral Entry Agonist to an Antagonist // Accounts of Chemical Research. 2014. Vol. 47, №. 4. P. 1228–1237.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ РНК С ПОМОЩЬЮ СВЕРТОЧНЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

И. В. Климук, В. В. Гринев, В. В. Скакун, Н. Н. Яцков

*Кафедра системного анализа и компьютерного моделирования,
кафедра генетики, Белорусский государственный университет,
Минск, Беларусь*

E-mail: ivanklimuk96@gmail.com, {grinev_vv, skakun, yatskou}@bsu.by

Предложена модель для классификации молекул РНК человека. Модель построена на основе многоканальной одномерной сверточной сети и применяет метод бинарного кодирования для геномных последовательностей. Разработанный подход