

©Микурова, Сковцов

СОЗДАНИЕ ОБОБЩЁННОЙ МОДЕЛИ ПРЕДСКАЗАНИЯ ИНГИБИРОВАНИЯ НЕЙРАМИНИДАЗЫ ВИРУСА ГРИППА РАЗЛИЧНЫХ ШТАММОВ

А.В. Микурова, В.С. Сковцов

¹Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, 119121, Москва, ул. Погодинская, д.10; эл. почта: a.mikurova@ibmc.msk.ru

Представлены предварительные результаты универсальной модели предсказания значений IC_{50} ингибиторов нейраминидазы вируса гриппа произвольного штамма. В уравнениях предсказания использовали в качестве независимых переменных энергетические параметры комплексов, полученные в результате моделирования 30 вариантов структур нейраминидаз, с последующим докинггом и симуляцией молекулярной динамики. В качестве лигандов в работе рассмотрены молекулы известных лекарственных средств – ингибиторов нейраминидазы – осельтамивира, занамивира и перамивира, а также субстрат этого фермента – MUNANA. Использование расчётных параметров комплексов ингибиторов с нейраминидазой не дало возможности построить корреляционное уравнение с приемлемыми параметрами ($R^2 \leq 0,3$). Однако, если использовать информацию о связывании с нейраминидазой субстрата, относительно которого были измерены величины IC_{50} , то полученные уравнения предсказания IC_{50} становятся значимыми ($R^2 \geq 0,55$). Делается вывод, что уравнения, объединяющие не только различные лиганды, но и множество вариантов таргетного белка их связывающих, в случае использования как целевого параметра величины IC_{50} должны учитывать и связывание субстрата, относительно которого в эксперименте измеряли величину IC_{50} . В этом случае, использование смоделированных белков оправдано. Предсказательная сила таких моделей критически зависит от качества моделирования комплексов.

Ключевые слова: нейраминидаза вируса гриппа; ингибиторы; вычислительные методы; QSAR

DOI: 10.18097/PBMC20186403247

ВВЕДЕНИЕ

Лечение и профилактика заболеваемости гриппом остаётся в настоящее время актуальнейшей проблемой, затрагивающей сотни миллионов людей в год. На сегодня все белки вируса хорошо изучены, и каждый рассматривается как потенциальная мишень для лекарственных средств. Один из них – нейраминидаза (КФ 3.2.1.18) – играет важную роль в проникновении возбудителя в клетки и в выходе образовавшихся вирионов из клетки [1]. Нейраминидаза отщепляет остаток сиаловой кислоты от полисахаридов мембраны эритроцита, облегчая тем самым высвобождение вновь образованных вирусных частиц с поверхности заражённых клеток, а также, вероятно, помогает вирусным частицам проникать через слизистые оболочки. В настоящее время в качестве лекарственных средств используются ингибиторы 2-го поколения нейраминидазы вирусов гриппа А и В (табл. 1), такие как осельтамивир (TamifluTM), занамивир (RelenzaTM) и перамивир (применяется ограниченно из-за внутривенного способа введения и/или высокой токсичности [2]), а также новый препарат ланинамивир. Однако, благодаря высокой изменчивости, вирус гриппа быстро формирует новые штаммы, резистентные к химиопрепаратам [3]. Современные методы компьютерного моделирования могут помочь преодолеть эту проблему. Так, используя модифицированную с использованием виртуального мутагенеза модель белка мишени, можно предсказать значения оценочных величин, характеризующих

связывание данного лиганда с рецептором (IC_{50} – концентрации, вызывающей 50% торможение активности фермента, K_i – константы ингибирования фермента, или K_d – константы диссоциации лиганд-ферментного комплекса). Данный подход позволяет существенно сузить спектр соединений, требующих экспериментальной проверки.

Компьютерное моделирование в области разработки потенциальных ингибиторов нейраминидазы вируса гриппа широко применяется уже более 20 лет [4, 5]; однако, как правило, такие работы проводят для отдельных вариантов нейраминидазы, считая, что выбранный исследователями штамм наиболее патогенный, либо по каким-то другим причинам [4, 5]. Тот факт, что в человеческой популяции циркулирует множество различных штаммов вируса “компьютерными химиками” часто игнорируется, что, по нашему мнению, принципиально неправильно.

Основой для данной работы служит гипотеза о минимизации вероятности возникновения резистентности в случае, если ингибитор не обладает узкой специфичностью к какому-то отдельному серотипу, а связывается примерно в равной степени с нейраминидазами всех (или большинства) штаммов, пусть и с меньшим сродством. При этом, желательно, чтобы взаимодействия ингибитора с аминокислотными остатками не имели явно выраженных детерминант. Вероятность же нескольких одновременных мутаций существенно ниже; кроме того, фермент при этом может потерять свою специфичность.

* - адресат для переписки

Для проверки указанной гипотезы требовалось построить математическую модель (или комплекс моделей) для предсказания величины ингибиторной силы лиганда. Стоит заметить, что использование данных рентгеноструктурного анализа белковых молекул мутантных штаммов не было возможным в виду их отсутствия. В данной ситуации, как было показано ранее [6], сведения о трёхмерной структуре рецептора могут быть получены путём моделирования по гомологии, а смоделированные структуры можно успешно применять для создания предсказательных моделей активности ингибиторов нейраминидазы вируса гриппа. В отличие от предыдущей работы, помимо моделирования третичной структуры белка конкретного штамма, нами также были учтены одиночные мутации, внесение которых в имеющуюся структуру значительно более простая процедура. Стоит упомянуть, что для создания общей универсальной модели одной из предпосылок стало обилие литературных данных об активности занамивира, осельтамивира и перамивира (рисунок) на широком спектре штаммов. Как и ожидалось, трёхмерные структуры нейраминидаз этих штаммов, полученные рентгеноструктурным анализом, в основном не доступны. Однако, в ряде случаев имеются близкие гомологи, имеющие высокую идентичность аминокислотной последовательности с белками целевых штаммов, то есть для таких белков можно построить достоверные модели трёхмерной структуры.

МЕТОДИКА

Как и в предыдущей работе [6], создание предсказательных моделей проводили на основании параметров комплексов, рассчитанных методом ММ-PBSA (ММ-GBSA) [7]. Подготовку данных, докинг и молекулярную динамику выполняли средствами программ Dock 6.7 [8] и Amber 16.0 [9] (поля сил FF14SB и GAFF2) по схеме, описанной ранее [10]. Время симуляции для молекулярной динамики было по 0,5 нс для каждого из подготовительных этапов (разогрев системы с использованием полноатомной модели воды и кубических периодически граничных условиях, выравнивание давления и уравнивание системы). Конечную симуляцию выполняли для отрезка в 1 нс и записывали 25 состояний системы, по которым получали усреднённые значения энергетических вкладов, рассчитанных методом

ММ-PBSA (ММ-GBSA). В уравнениях использовали следующий набор независимых переменных – молекулярная масса ингибитора; изменение величины электростатического взаимодействия (ELE); изменение величины ван-дер-ваальсовых взаимодействий (VDW) а также гидрофобный (PBSUR) и сольватационный (PBCAL) вклады в изменение свободной энергии, рассчитанной методом Пуассона-Больцмана (PB), аналогичные вклады, рассчитанные обобщенным методом Борна (GB) (GBSUR и GB); рассчитанные модулем NMODE [9] значения трансляционного (TSTRA), ротационного (TSROT) и колебательного (TSVIB) энтропийных вкладов. Уравнения линейной регрессии оценивали по величине Q^2 в процедуре скользящего контроля методом исключения по одному.

Данные по ингибиторной активности (IC_{50} , табл. 1) используемых соединений были взяты из работ [11, 12]. Для исследования нейраминидазы вируса гриппа использованы данные только для тех штаммов, для которых имелись высокоомологичные аналоги (идентичность по последовательности 90% и выше) с известной трёхмерной структурой. Таким образом, были отобраны 30 вариантов нейраминидазы вируса гриппа А (7 серотипов), для каждого из которых были известны значения IC_{50} для трёх ингибиторов. Варианты фермента из работы [12] представляют собой мутированные белки из двух штаммов вируса гриппа, отличающиеся от нейраминидазы “дикого” типа всего одной аминокислотной заменой. Во всех случаях, включенных в данное исследование, активность нейраминидазы (и её торможение) измеряли с одним и тем же субстратом – 2'-(4-метил-умбеллиферил)-альфа-D-N-ацетилнейраминовой кислотой (MUNANA, рисунок). Для регуляризации ошибки в уравнениях использовали величину pIC_{50} с общим диапазоном значений от 4,55 до 10,22. С учётом выброса трёх сильно выпадающих значений для осельтамивира, нижняя граница диапазона pIC_{50} составила 6,6.

Прототипы для моделирования трёхмерной структуры различных вариантов нейраминидазы (табл. 1) были взяты из ProteinDataBank [13]. Трёхмерную структуру моделировали виртуальным мутагенезом с использованием средств пакета SybylX [14], осуществляя необходимые аминокислотные замены с последующей минимизацией радикалов аминокислотных остатков при фиксированной конформации основной.

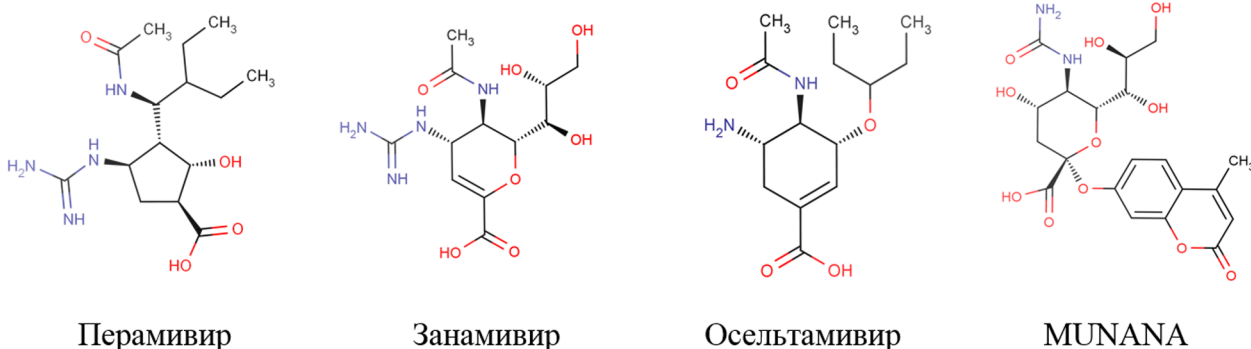


Рисунок. Структуры ингибиторов нейраминидазы вируса гриппа и субстрата MUNANA, использованные в работе.

Таблица 1. Исходные данные для моделирования вариантов нейраминидазы, значения IC₅₀ трёх ингибиторов, и результаты отбора вариантов докирования

№ структуры	Серотип	Штамм	Наличие мутаций в "дином" штамме	Unprot ID	PDB ID	Идентичность с прототипом	Внесённые изменения	IC ₅₀ , нМ				№ варианта при докировании			
								Перамивир	Занамивир	Осельтамивир	Ссылка	Перамивир	Занамивир	Осельтамивир	MUNANA
1	N1	A/teal/Hong Kong/W312/97	WT	Q9IGN8	2HU0	94%	K2T N13S V17I I35M I40V H73Y T106I G167E M176I D188N N202D N243S S258L A26IE N273D N284S S304N V307L V312I T315P D334N I336M S352K L381V	2,6	19,7	36,1	[11]	3	1	OUT	3
2	N1	A/duck/Alberta/35/76	WT	Q9IGQ1	2HU0	96%	K2T N13G V17I S23G H73Y T106I V152I M176I D188N N202D I206V T207M N284S S303N I336M S352N	3,4	5,8	53,2	[11]	1	1	OUT	ND
3	N3	A/duck/Singapore/3/97	WT	Q6XV66	4HZW	93%	R2K P3H P7S N47G A54S I96V A123G G128A R130K Y172H V174I I177V K181R I182V V188I I210V A248V M253V A274T D276N I311V K331E A332N K333N D334G V342I	3,8	4,9	2,9	[11]	1	1	1	OUT
4	N3	A/duck/Germany/1215/73	WT	Q6XV54	4HZW	94%	F1E P3H S6P P7S D46N K62Q G128A R130K K140R Y172H I182V V188I I210V M253V A274S D276N N306S V308A I311V K331E A332N K333N D334G V342I	3,1	5,9	3,3	[11]	1	1	1	OUT
5	N4	A/turkey/Ontario/6118/68	WT	P03477	2HTW	95%	I2V K8R N46S I82M I112L D167N K178R D189N P191T E205T N206D V240I M248V S250G T251I I258V D318N G331W	3,2	2,2	5,5	[11]	1	1	1	ND
6	N5	A/shearwater/Australia/1/72	WT	Q0A467	3SAN	89%	N12D V33I T46S A97G L110M V112I I114V M130V V135I M153I N154K N156E S168N H178Q E179K T183V N184D R186K V188I L204M D228K D230E V287I I289V I297V T307P V312S I34T T335A Q340N L342I	1,2	29,7	33,2	[11]	ND	ND	ND	ND
7	N6	A/duck/Czechoslovakia/56	WT	A3KF10	1W1X	96%	I78V T91A R92K M107I I132V N167I A189T N191K M229I I306T N313H V315M K371R K372E E389K	3,1	3,4	3,2	[11]	1	1	1	1
8	N8	A/quail/Italy/1117/65	WT	Q07584	2HT7	95%	A12V I32V I45K V111I V134I T185I I187V G213N V221I I239L E247V T249A T275S I308V R309G K310R L332M K335R E371K S376I	1,1	5,3	29,7	[11]	1	3	1	ND
9	N9	A/duck/Memphis/546/74	WT	B1A889	1BJI	97%	K8R Y19F P39S T108A I182T A189T C200S E206G R224Q V277S I287T K306R D377N	1,6	10,4	9,5	[11]	1	1	1	2
10	N3	A/turkey/Minnesota/916/1980	WT	Q6XV62	4HZW	92%	F1E P3H S6P P7S D46N K62Q G128A R130K K140R Y172H I182V V188I I210V M253V A274S D276N N306S V308A I311V K331E A332N K333N D334G V342I	0,27	0,5	0,18	[12]	1	1	1	1
11	N9	A/duck/Memphis/546/74	WT	B1A889	1BJI	97%	K8R Y19F P39S T108A I182T A189T C200S E206G R224Q V277S I287T K306R D377N	3,68	261,59	4,41	[12]	1	1	1	1
12	N3	A/turkey/Minnesota/916/1980	E119G	Q6XV62	4HZW	92%	"Структура 10" + E119G	0,14	0,32	0,15	[12]	1	1	1	2
13	N3	A/turkey/Minnesota/916/1980	D125A	Q6XV62	4HZW	92%	"Структура 10" + D125A	0,14	0,32	0,15	[12]	1	1	1	2
14	N3	A/turkey/Minnesota/916/1980	Q136L	Q6XV62	4HZW	92%	"Структура 10" + Q136L	0,20	0,49	0,17	[12]	1	1	1	2
15	N3	A/turkey/Minnesota/916/1980	I149F	Q6XV62	4HZW	92%	"Структура 10" + I149F	0,21	0,58	0,21	[12]	2	1	1	3
16	N3	A/turkey/Minnesota/916/1980	N268Y	Q6XV62	4HZW	92%	"Структура 10" + N268Y	0,20	1,01	2201,25	[12]	1	1	1	ND
17	N3	A/turkey/Minnesota/916/1980	H274Y	Q6XV62	4HZW	92%	"Структура 10" + H274Y	11,11	11,24	3232,75	[12]	1	1	1	1
18	N3	A/turkey/Minnesota/916/1980	R292K	Q6XV62	4HZW	92%	"Структура 10" + R292K	0,20	0,58	0,22	[12]	1	1	1	2
19	N3	A/turkey/Minnesota/916/1980	A329V	Q6XV62	4HZW	92%	"Структура 10" + A329V	0,13	0,50	0,13	[12]	1	1	1	1
20	N3	A/turkey/Minnesota/916/1980	I427L	Q6XV62	4HZW	92%	"Структура 10" + I427L	0,06	0,59	0,40	[12]	ND	1	1	1
21	N9	A/duck/Memphis/546/74	E119V	B1A889	1BJI	97%	"Структура 11" + E119V	0,08	1,79	20,01	[12]	1	1	1	1
22	N9	A/duck/Memphis/546/74	P120S	B1A889	1BJI	97%	"Структура 11" + P120S	0,06	0,73	0,40	[12]	1	1	1	2
23	N9	A/duck/Memphis/546/74	Q136K	B1A889	1BJI	97%	"Структура 11" + Q136K	3,23	71,48	0,20	[12]	1	1	1	3
24	N9	A/duck/Memphis/546/74	G147R	B1A889	1BJI	97%	"Структура 11" + G147R	0,08	1,03	0,26	[12]	1	1	1	3
25	N9	A/duck/Memphis/546/74	I222M	B1A889	1BJI	97%	"Структура 11" + I222M	0,24	2,37	7,32	[12]	OUT	1	1	1
26	N9	A/duck/Memphis/546/74	A246I	B1A889	1BJI	97%	"Структура 11" + A246I	0,43	15,01	2,47	[12]	OUT	1	1	2
27	N9	A/duck/Memphis/546/74	E259D	B1A889	1BJI	97%	"Структура 11" + E259D	0,13	0,75	0,41	[12]	OUT	1	1	2
28	N9	A/duck/Memphis/546/74	H274Y	B1A889	1BJI	97%	"Структура 11" + H274Y	0,67	1,41	36,13	[12]	1	1	1	1
29	N9	A/duck/Memphis/546/74	R292K	B1A889	1BJI	97%	"Структура 11" + R292K	116,43	30,27	27832	[12]	1	1	1	3
30	N9	A/duck/Memphis/546/74	D339G	B1A889	1BJI	97%	"Структура 11" + D339G	0,10	0,63	0,38	[12]	1	1	1	3

Примечание. ND - процедура докирования не нашла решения. OUT - найденное среди трёх "лучших" вариантов решение не соответствует предполагаемому положению лиганда.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении процедуры докирования мы не ставили перед собой цели “получить комплекс любой ценой”, и в 5 случаях из 90 процедура не нашла решения. Первоначальная модель (модель №1, табл. 2) не показала удовлетворительного результата. Также стоит отметить, что из 10 независимых параметров, рассчитанных для каждого комплекса “рецептор-лиганд”, во всех уравнениях использовали только 9, так как вклад величины колебательного (TSVIB) энтропийного компонента во всех вариантах фактически обнулялся.

Полный цикл симуляции молекулярной динамики проводили для трёх вариантов фермент-лигандного комплекса, полученных после докирования. Используемая нами схема отбора вариантов комплексов для каждого из лигандов предполагала отбор лучших по совокупной энергии комплексов фермент-лиганд, рассчитанной методом РВ, из трёх вариантов наилучших по оценочной функции процедуры докирования. Этот подход не всегда даёт результат, согласующийся с данными рентгеноструктурного анализа. Однако, в данном случае для всех трёх ингибиторов известно, как каждый ингибитор обычно расположен в месте связывания. Таким образом, можно отобрать только те варианты, которые не противоречат обычной ориентации ингибитора (табл. 1). Пять вариантов комплексов (из 3-х лучших, сохранённых после докирования) не удовлетворяли этому условию. Но и это не дало какого-либо значимого улучшения результата (модель 2, табл. 2). Необходимо отметить, что лиганды нейраминидазы вируса гриппа, исключая группу ароматических ингибиторов, имеют в своей структуре центральный цикл (рисунок), при котором заместители могут занимать как экваториальное,

так и аксиальное положение относительно плоскости цикла. Процедуры докирования (в частности, это однозначно справедливо для программы Dock) не могут изменить конформацию центрального цикла и перевести аксиальные заместители в экваториальные и наоборот, хотя в реальных условиях эти перестроения легко происходят. В случае небольших заместителей симуляция молекулярной динамики может выполнить подобное перестроение, но не гарантировано. В случае же объёмных по структуре заместителей этого не стоит ожидать совсем. В нашем случае ориентация заместителей при центральном кольце относительно его плоскости изначально соответствовала той, что наблюдается в комплексах нейраминидазы вируса гриппа с её лигандами в разрешённых рентгеноструктурным методом структурах. Однако, в случае, если лиганды не будут иметь известных аналогов, эту проблему необходимо учитывать, либо использовать при докировании несколько вариантов конформаций молекул.

Зависимая величина, для предсказания которой были построены представленные уравнения, – IC_{50} – не самый лучший параметр для предсказания, в отличие, например, от K_d , которая полностью определяется парой лиганд/белок. Величина IC_{50} зависит также и от параметров субстрата, относительно которого она измеряется. Наши расчёты были произведены с использованием данных, полученных для одного субстрата – MUNANA. Но в отличие от случая, когда имеется большой ряд низкомолекулярных соединений и один белок в качестве мишени (вклад субстрата при этом можно считать постоянным), в нашем исследовании параметры взаимодействия субстрата с нейраминидазой отличаются в зависимости от того, какой вариант белка использован для анализа.

Таблица 2. Характеристики полученных уравнений предсказания pIC_{50}

Модель	R^2	Станд. ошибка	Критерий Фишера (F)	Значимость критерия F (p)	Число наблюдений	Описание
Модель 1	0,16	1,065	1,540	0,148	85	Отбор лучших вариантов докирования по параметру РВТОТ
Модель 2	0,19	0,880	1,816431	0,080	80	Отбор с учётом положения лигандов после докирования
Модель 3	0,26	0,909	1,681349	0,120	67	Отбор с учётом положения лигандов после докирования и наличие модели комплекса с субстратом
Модель 4	0,55	0,578	5,377876	8,77E-005	67	Отбор с учётом положения лигандов после докирования и наличие модели комплекса с субстратом, независимые переменные – разность величин для лиганда и субстрата
Модель 5	0,30	0,715	1,666052	0,140	62	Отбор с учётом положения лигандов после докирования и наличие модели комплекса с субстратом (диапазон 7,15 до 10,22)
Модель 6	0,65	0,490	8,743755	8,15E-007	62	Отбор с учётом положения лигандов после докирования и наличие модели комплекса с субстратом, независимые переменные – разность величин для лиганда и субстрата (диапазон 7,15 до 10,22)

В PDB не нашлось кристаллической структуры комплекса MUNANA с нейраминидазой вируса гриппа, поэтому был применён немного другой подход. Предположим, что “правильным” будет тот вариант ориентации молекулы, который, с одной стороны, энергетически выгоден, а с другой, повторяется максимально часто при варьировании места связывания. Результаты докирования были проанализированы с учётом этого допущения. В конечном итоге, всего было отобрано 24 из 30 возможных комплексов (табл. 1) MUNANA с нейраминидазами, что в сумме с имеющимися вариантами для ингибиторов дало 67 наблюдений. В этом случае, в качестве независимых переменных при построении уравнений была использована разность величин параметров для комплексов MUNANA/текущий вариант нейраминидазы и ингибитор/текущий вариант нейраминидазы. Такой вариант позволяет существенно улучшить качество построенных уравнений (модель 4, табл. 2); при этом улучшение именно качественное, а не за счёт удаления части наблюдений (для сравнения приведены параметры модели №3 для того же набора из 67 комплексов, но без учёта данных по комплексам с MUNANA).

Полученная для модели 4 величина R^2 , равная 0,55, может быть признана удовлетворительной, учитывая сложность моделирования комплексов, усреднённый характер независимых переменных и неоднозначность в выборе использованных вариантов комплексов для MUNANA. При детальном анализе всех 67 комплексов, наибольшие сложности возникают с 5 наблюдениями, pIC_{50} которых меньше 7 (то есть в данном случае – наиболее плохо ингибирующими вариантами). Отчасти, это может быть обусловлено тем, что плотность наблюдений в диапазоне от 4,55 до 6,94 драматически отличается от диапазона от 7,15 до 10,22 (5 наблюдений в первом интервале, и 62 наблюдения во втором, соответственно), где распределение наблюдений относительно равномерно по величине pIC_{50} . Если при построении корреляционных уравнений ограничиться вторым диапазоном (модели №№ 5 и 6, табл. 2) результат существенно улучшается. Кроме того, лишний раз подтверждается, что использование варианта с привлечением данных по субстрату даёт качественное улучшение, не связанное с “подгонкой” выборки. А недостаточное качество уравнений, связанное с неравномерностью имеющихся данных, может быть исправлено путём добавления данных из других источников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги выполненной работы, стоит ещё раз подчеркнуть значимость использования параметров связывания субстрата для предсказания такой величины как IC_{50} , относительно которой проводятся измерения в эксперименте. Моделирование трёхмерной структуры белка в случае отсутствия

сведений о кристалле даёт приемлемые результаты. Однако, стоит отметить, что предсказательная сила моделей, основанных на смоделированных структурах, критически зависит от качества моделирования комплексов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы. Для выполнения расчётов были использованы ресурсы ЦОД ФИЦ ИУ РАН [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Air G.M., Laver W.G. (1989) Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, **6**(4), 341-356.
2. Mishin V.P., Hayden F.G., Gubareva L.V. (2005) Antimicrob. Agents Chemother., **11**, 4515-4520.
3. Бреслав Н.В., Шевченко Е.С., Абрамов Д.Д., Прилипов А.Г., Журавлева М.М., Оскерко Т.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю., Бурцева Е.И., Львов Д.К. (2013) Вопросы вирусологии, **58**(1), 28-32.
4. Babu Y.S., Chand P., Bantia S., Kotian P., Dehghani A., El-Kattan Y., Lin T.H., Hutchison T.L., Elliott A.J., Parker C.D., Ananth S.L., Horn L.L., Laver G.W., Montgomery J.A. (2000) J. Med. Chem., **43**(19), 3482-3486.
5. Whittington A., Bethell R. (1995) Exp. Opin. Ther. Patents, **5**(8), 793-803.
6. Микурова А.В., Рыбина А.В., Скворцов В.С. (2016) Биомед. химия, **62**, 691-703. DOI: 10.18097/PBMC20166206691
7. Kollman P.A., Massova I., Reyes C., Kuhn B., Huo S., Chong L., Lee M., Lee T., Duan Y., Wang W., Donini O., Cieplak P., Srinivasan J., Case D.A., Cheatham T.E., 3rd (2000) Acc. Chem. Res., **33**, 889-897.
8. Allen W.J., Balias T.E., Mukherjee S., Brozell S.R., Moustakas D.T., Lang P.T., Case D.A., Kuntz I.D., Rizzo R.C. (2015) J. Comput. Chem., **36**(15), 1132-1156.
9. Case D.A., Darden T., Cheatham III T.E., Simmerling C., Wang J., Duke R.E., Luo R., Merz K.M., Pearlman D.A., Crowley M. (2006) AMBER 9. University of California, San Francisco, 45.
10. Щербаков А.М., Левина И.С., Куликова Л.Е., Федюшкина И.В., Скворцов В.С., Веселовский А.В., Кузнецов Ю.В., Заварзин И.В. (2016) Биомед. химия, **62**, 290-294. DOI: 10.18097/PBMC20166203290
11. Govorkova E.A., Leneva I.A., Goloubeva O.G., Bush K., Webster R.G. (2001) Antimicrob. Agents Chemother., **45**(10), 2723-2732.
12. Song M.S., Marathe B.M., Kumar G., Wong S.S., Rubrum A., Zanin M., Choi Y.K., Webster R.G., Govorkova E.A., Webby R.J. (2015) J. Virology, **89**(21), 10891-10900.
13. <https://www.rcsb.org/>
14. SYBYL-X, Tripos, St. Louis, MO, USA.
15. Федеральный исследовательский центр Информатика и управление РАН [Электронный ресурс]: сайт. – Москва: ФИЦ ИУ РАН. – URL: <http://frccsc.ru> (дата обращения: 11.05.2018).

Поступила: 24. 03. 2018.
Принята к печати: 16. 05. 2018.

CREATION OF A GENERALIZED MODEL PREDICTION OF INHIBITION
OF NEURAMINIDASE OF INFLUENZA VIRUS OF VARIOUS STRAINS

A.V. Mikurova, V.S. Skvortsov

Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; e-mail: a.mikurova@ibmc.msk.ru

Preliminary results of construction of overall model for prediction of IC_{50} value of ligands of influenza virus neuraminidase of any strain are presented. We used MM-PBSA (MM-GBSA) energy terms calculated for the complexes obtained after modeling of 30 variants of neuraminidase structures, subsequent docking and simulation of molecular dynamics as independent variables in prediction equations. The structures of known neuraminidase-inhibiting drugs (oseltamivir, zanamivir and peramivir) and a neuraminidase substrate (MUNANA) were used as ligands. The correlation equation based on calculated energetic parameters of inhibitor complexes with neuraminidase did not result in the prediction of IC_{50} with acceptable parameters ($R^2 \leq 0.3$). However, if information about binding energy of the substrate used for neuraminidase assay (and IC_{50} detection) is included the resulting IC_{50} prediction equations become significant ($R^2 \geq 0.55$). It is concluded that models based on IC_{50} values as a predictable variable and combining information about binding of different ligands to different variants of the target proteins must take into account the binding properties of the substrate (used for IC_{50} determination). The predictive power of such models depends critically on the quality of the modeling of the ligand-protein complexes.

Key words: influenza virus neuraminidase; inhibitors; computational methods; QSAR