

## БИОИНФОРМАТИКА

---

УДК 577.322.5:543.25

©Андрианов

### ИССЛЕДОВАНИЕ КОНФОРМАЦИОННОЙ ГОМОЛОГИИ ПЕТЛИ V3 БЕЛКА GP120 HIV-1. СТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ ВИРУСНЫХ ШТАММОВ HIV-RF И HIV-THAILAND

*А.М. Андрианов*

Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси,  
Республика Беларусь, 220141 Минск, ак. Купревича 5/2, тел.: +37517-264-82-63;  
факс: +37517-224-12-14; эл. почта: andrianov@iboch.bas-net.by

Методами компьютерного моделирования рассчитана (по данным спектроскопии ЯМР) конформация петли V3 белка gp120 HIV-RF – фрагмента, образующего основную антигенную детерминанту вируса, а также детерминанты клеточного тропизма и образования синцития. Определены элементы вторичной структуры петли V3 HIV-RF и конформационные состояния её нерегулярных участков. Путем сравнительного анализа расчетной структуры с конформацией гомологичного участка петли V3 белка gp120 HIV-Thailand идентифицированы структурные элементы, сохраняющиеся в двух штаммах вируса. Консервативные элементы структуры петли V3 HIV-1 рассматриваются как перспективные мишени для получения химически модифицированных форм этой петли с повышенной иммуногенностью и кросс-реактивностью нейтрализующих антител и создания на этой основе эффективных противовирусных препаратов.

**Ключевые слова:** вирус иммунодефицита человека типа 1, белок gp120, петля V3, конформация, вторичная структура, компьютерное моделирование.

**ВВЕДЕНИЕ.** Петля V3 белка gp120 вируса иммунодефицита человека типа 1 (HIV-1) содержит 35 аминокислотных остатков и образует основную антигенную детерминанту вируса, а также детерминанты клеточного тропизма и образования синцития [1]. В центральной области петли расположены аминокислоты, определяющие специфичность связывания белка gp120 с нейтрализующими антителами, а на её N- и C-концевых сегментах локализованы остатки, ответственные за проникновение вируса в клетки иммунной системы и их последующее слияние [1]. Важная роль петли V3 в репликационном цикле HIV-1 объясняет тот факт, что в последние годы она стала объектом пристального внимания со стороны исследователей, занимающихся разработкой противовирусных препаратов [2]. Очевидно, что успешная реализация таких исследований невозможна без наличия данных о тонких деталях её структуры.

Настоящая статья продолжает цикл работ автора по изучению принципов пространственной организации петли V3 HIV-1 в разных штаммах вируса [3-8]. Цель работы заключалась в определении локальной структуры петли V3 вирусного штамма HIV-RF, впервые выделенного у вирусоносителей из Гаити, и в сравнительном анализе её конформационных характеристик с геометрическими параметрами гомологичного фрагмента белка gp120 HIV-Thailand, установленными ранее [4], по данным спектроскопии ЯМР. В результате выполненных расчетов определены общие для двух модификаций HIV-1 структурные элементы петли V3, представляющие перспективные “мишени” для реализации белково-инженерных проектов, направленных на создание лекарственных препаратов для профилактики и терапии СПИДа.

Правомерность выбранной схемы исследования, предусматривающей установление конформационно жестких элементов структуры, подтверждают выводы ряда работ (см., например, сообщения [9, 10]), согласно которым отдельные “точечные” аминокислотные замены в петле V3 HIV-1 могут оказывать заметное воздействие на инфективность вируса, его иммуногенность и кросс-реактивность нейтрализующих антител.

**МЕТОДИКА.** Для определения локальной структуры петли V3 HIV-RF был применён метод [11], использующий вероятностную модель конформации белка и осуществляющий прямой (без построения трехмерной структуры) расчёт по данным спектроскопии ЯМР взвешенных средних значений двугранных углов молекулы, статистический анализ которых проводится с учетом эмпирической функции распределения углов внутреннего вращения. Расчёты выполняли с помощью компьютерной программы CONFNMR-2 [4]. При этом на основе спектральных данных [12] определяли для каждого аминокислотного остатка область его локализации в пространстве ( $\phi$ ,  $\psi$ ), а затем, принимая во внимание дополнительную экспериментальную информацию, вычисляли наиболее вероятные значения двугранных углов и стандартных отклонений [11].

На заключительном этапе расчетов полученные данные об углах внутреннего вращения индивидуальных аминокислотных остатков использовали для идентификации элементов регулярной вторичной структуры,  $\beta$ -изгибов и неупорядоченных сегментов полипептидной цепи.

Для отнесения аминокислотных остатков к различным типам регулярных вторичных структур рассматривали интервалы величин углов  $\phi$ ,  $\psi$ , приведенные в работе [13]. При идентификации  $\beta$ -изгибов применяли классификацию Lewis с сотрудниками [14].

Сопоставление локальных структур петли V3 в вирусных штаммах HIV-RF и HIV-Thailand проводили с привлечением среднеквадратичных отклонений двугранных углов (СКО).

Для расчета величины СКО использовали соотношение:

$$\text{СКО} = (1/M \sum_{m=1}^M (\Theta_m - \Theta'_m)^2)^{1/2},$$

где М общее число двугранных углов,  $\Theta_m$  и  $\Theta'_m$  - их величины в рассматриваемых структурах.

Поскольку точность  $\sigma$  определения углов  $\phi$ ,  $\psi$ , достигаемая с помощью метода [11], составляет  $25^\circ$  [15], отклонения, превышающие  $75^\circ$  ( $3\sigma$ ), рассматривали как статистически значимые для выявления достоверных различий между конформациями аминокислотных остатков в сравниваемых структурах.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** В таблице приведены области конформационного пространства и отвечающие им наиболее вероятные значения двугранных углов  $\phi$ ,  $\psi$  аминокислотных остатков петли V3 HIV-RF, рассчитанные по данным спектроскопии ЯМР [12] в водном растворе.

Таблица. Конформации аминокислотных остатков петли V3 белка gp120 HIV-RF (I) и HIV-Thailand (II) в водном растворе.

Остаток <sup>1</sup>	Область <sup>2,3,4,5</sup>		Двуугловые углы <sup>2,3,4,5</sup> (град.)			
			I		II	
	I	II	φ	ψ	φ	ψ
C-1	P	P	-60	-5	-90	-10
T-2	P	Q	-60	-5	-85	-5
R-3	B	B	-100	135	-115	135
P-4	P	P	-50	-20	-50	20
N-5 (S)	P	P	-60	-5	-90	-10
N-6	P	B	-60	-5	-115	135
N-7	B	P	-100	135	-90	-10
T-8	T	P	-90	20	-90	-10
R-9	B	B	-100	135	-115	135
K-10 (T)	B	B	-100	135	-115	135
S-11	B	B	-100	135	-115	135
I-12	B	B	-100	135	-115	135
T-13	A	B	-105	160	-115	135
K-14 (I)	T	P	-90	20	-90	-10
G-15	Q*	B	100	0	-90	115
P-16	B	B	-70	85	-79	89
G-17	B*	R	90	-115	-100	-45
R-18 (Q)	T	T	-90	20	-95	20
V-19	T	B	-90	20	-115	135
I-20 (F)	T	P	-90	20	-90	-10
Y-21	B	P	-100	135	-90	-10
A-22 (R)	K	P	-75	-10	-90	-10
T-23	K	B	-75	-10	-115	135
G-24	R*	A	100	45	-115	180
Q-25 (D)	Q	B	-85	-5	-115	135
I-26	B	B	-100	135	-115	135
I-27	T	B	-90	20	-115	135
G-28	R*	A	100	45	-115	180
D-29	T	A	-90	20	-115	135
I-30	T	B	-90	20	-115	135
R-31	T	R	-90	20	-65	-35
K-32	T	R	-90	20	-65	-35
A-33	B	R	-100	135	-65	-35
H-34 (Y)	B	P	-100	135	-60	-10
C-35	—	—	—	—	—	—

## КОНФОРМАЦИОННАЯ ТОПОЛОГИЯ ПЕТЛИ V3 БЕЛКА GP120 HIV-1

Примечание: <sup>1</sup>Приведена нумерация аминокислотной последовательности “изолированной” петли V3 HIV-RF. В скобках указаны остатки, занимающие соответствующие позиции в первичной структуре петли V3 HIV-Thailand.

<sup>2</sup>Области пространства ( $\phi$ ,  $\psi$ ) и отвечающие им взвешенные средние значения двугранных углов основной цепи, вычисленные программой CONFNMR-2 [4]. Классификация областей конформационного пространства и способ их определения по данным спектроскопии ЯМР описаны в работе [11].

<sup>3</sup>Данные для петли V3 белка gp120 HIV-Thailand заимствованы из работы [4].

<sup>4</sup>Для аминокислот Gly-15, Pro-16 и Gly-17 приведены величины двугранных углов в предпочтительных структурах фрагментов Gly-Pro-Gly-Arg-Val-Ile (HIV-RF) и Gly-Pro-Gly-Gln-Val-Phe (HIV-Thailand), рассчитанных с помощью методов молекулярной механики и квантовой химии [5, 7].

<sup>5</sup>Конформация С-концевого остатка Cys-35 не установлена из-за отсутствия необходимой спектральной информации [12].

Анализ двугранных углов петли V3 HIV-RF позволяет выделить на её N-конце два перекрывающихся  $\beta$ -изгиба III (остатки 3-7) (рис. 1), переходящих в “вытянутый” сегмент 9-14, который, однако, не участвует в образовании элементов супервторичной структуры  $\beta$ -листов, характерных для данного конформационного состояния полипептидной цепи. Об этом свидетельствует отсутствие в спектрах ядерного эффекта Оверхаузера [12] специфического для них набора межпротонных контактов. Ранее [3-7] автором было показано, что в центральной области петли (остатки 15-20), в пределах которой расположена иммуногенная “корона” HIV-1 [1], наиболее вероятна реализация нескольких конформеров, имеющих свернутую форму полипептидного остова. Согласно данным работы [7], рассматриваемый участок петли V3 HIV-RF обладает свойствами метастабильного олигопептида, образующего ансамбль структур, в состав которого, наряду с доминирующей конформацией (комбинация инверсного  $\gamma$ -изгиба с  $\beta$ -изгибом IV; рис. 1), входят и минорные конформации. Величины углов внутреннего вращения аминокислотных остатков в С-концевой области петли V3 HIV-RF (остатки 29-33) свидетельствуют о том, что в водном растворе этот фрагмент формирует “свернутую” структуру (рис. 1).

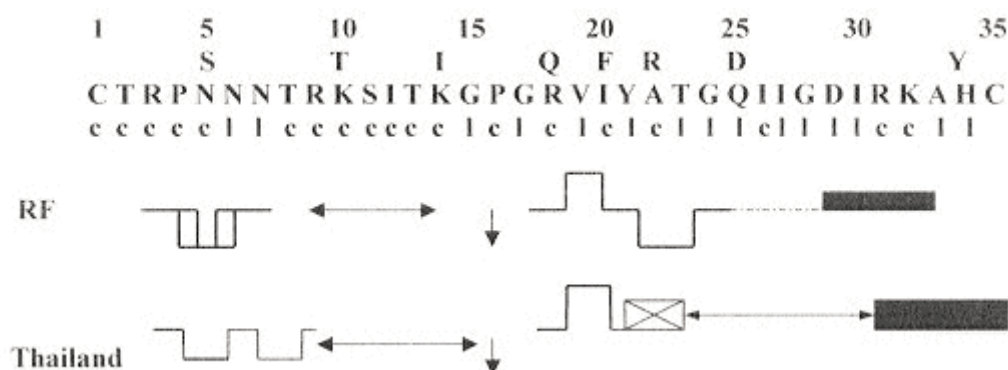


Рисунок 1.

Вторичные структуры петли V3 белка gp120 в вирионах HIV-RF и HIV-Thailand. Условные обозначения: двойная стрелка - “вытянутая” конформация; “башня” -  $\beta$ -изгиб IV; “колодец” -  $\beta$ -изгиб III; вертикальная стрелка - центральный остаток инверсного  $\gamma$ -изгиба; перечеркнутый прямоугольник - спираль  $3_{10}$ ; заштрихованный прямоугольник - искаженная  $\alpha$  спираль; пунктирная линия - нерегулярная конформация. Буквами с и l отмечены соответственно структурно консервативные и лабильные остатки. Над аминокислотной последовательностью петли V3 HIV-RF указаны аминокислоты, занимающие соответствующие позиции в первичной структуре петли V3 HIV-Thailand.

Сравнительный анализ вторичных структур петли V3 в штаммах HIV-RF и HIV-Thailand показывает (таблица), что вариабельность аминокислотного состава белка gp120 не вызывает её существенной структурной реорганизации. Из данных, приведенных на рисунке 1, видно, что элементы вторичной структуры, обнаруженные на N-конце петли V3 HIV-RF и в её центральной области, практически сохраняются на анализируемом участке белка gp120 HIV-Thailand. Наблюдаемые на этом участке минорные изменения, связанные с трансформацией перекрывающихся  $\beta$ -изгибов III-III (HIV-RF) в последовательность из двух  $\beta$ -поворотов (HIV-Thailand) и незначительным расширением “вытянутого” сегмента, не оказывают влияния на структуру иммуногенной “короны” вируса 15-20, подобие которой в двух рассматриваемых модификациях HIV-1 было постулировано автором в работе [7] в результате изучения её конформационных свойств методами молекулярной механики и квантовой химии. Близкие пространственные укладки основной цепи наблюдаются и на примыкающем к “короне” с С-конца сегменте 21-23, который, согласно проведенным расчетам, образует в вирусном штамме HIV-Thailand виток спирали  $3_{10}$ , а в вирионах HIV-RF на данном участке петли V3 реализуется структура  $\beta$ -изгиба III, представляющего собой фрагмент искаженной  $\alpha$ -спирали. В связи с этим отметим, что входящий в состав иммуногенной “короны” HIV-1 трипептид Gly-Pro-Gly формирует консервативный участок петли V3, встречающийся в подавляющем большинстве исследованных вирионов HIV-1 [16]. Структурный анализ иммуногенной “короны” петли V3, выполненный для разных штаммов вируса [3-7], позволил идентифицировать на участке Gly-Pro-Gly различающихся вирионов HIV-1 подобные наборы предпочтительных конформаций, включающие структуры инверсного  $\gamma$ -изгиба,  $\beta$ -изгиба II и нестандартного  $\beta$ -поворота IV. При этом было установлено, что в зависимости от условий окружения фрагмента, каждое из предпочтительных конформационных состояний может быть доминирующим в растворе. В работе [4] автором был предложен следующий сценарий событий, которые могут иметь место на одном из важных этапов жизненного цикла вируса. В свободном состоянии иммуногенная “верхушка” Gly-Pro-Gly петли V3 HIV-1 проявляет повышенную подвижность, и только один из конформеров (вероятно, доминирующий при данных условиях окружения) принимает участие в формировании комплекса “вирусный антиген-антитело”. При этом изменения силового поля фрагмента, инициированные взаимодействием с антителом, могут приводить к перераспределению статистических весов конформеров, сдвигая максимум заселенности в направлении одного из них, который и представляет иммунореактивную конформацию иммуногенной “верхушки” вируса. Правомерность этого сценария впоследствии была подтверждена методами спектроскопии ЯМР [17] и рентгеновской кристаллографии [18] при изучении структуры пептидов петли V3 HIV-1, связанных с Fab-фрагментом моноклонального антитела 447-52D: в первом случае (в растворе) на рассматриваемом участке белка gp120 была обнаружена конформация инверсного  $\gamma$ -изгиба, а во втором (в кристалле)  $\beta$ -изгиба II.

Из сравнительного анализа вторичных структур петли V3 в двух штаммах вируса следует, что наибольшие расхождения наблюдаются в С-концевой области, в которой нерегулярный участок 24-28 (HIV-RF) преобразуется в “вытянутый” сегмент (HIV-Thailand), а искаженная  $\alpha$ -спираль 29-33 смещается на участок 31-35 (рис. 1). Как видно из рисунка 1, в обоих случаях С-концевая область петли V3 обнаруживает склонность к формированию  $\alpha$ -спиральных структур, которая была отмечена автором ранее [3] при изучении конформационных свойств петли V3 HIV-MN.

Таким образом, согласно проведенным исследованиям, петля V3 белка gp120 образует в вирусных штаммах HIV-RF и HIV-Thailand сходные вторичные структуры (рис. 1). Этот вывод представляет значительный интерес в связи с данными литературы (см., например, обзор [1]), согласно которым петля V3 HIV-1



обладает высокой конформационной лабильностью, проявляющейся в результате мутаций первичной структуры белка gp120. В частности, в работе [8] было установлено, что анализируемый участок белка gp120 образует разные вторичные структуры в вирусных штаммах HIV-MN и HIV-Thailand, что может быть объяснено существенным (40%) расхождением её аминокислотных последовательностей в указанных модификациях вируса. В то же время, в рассматриваемом случае гомология первичных структур основной антигенной детерминанты составляет 77%, что, по-видимому, и обуславливает высокий процент её структурного подобия в вирусных штаммах HIV-RF и HIV-Thailand. Эти результаты позволяют предположить, что структура петли V3 HIV-1 в значительной степени определяется взаимодействиями между входящими в её состав аминокислотными остатками и подобна в вирусных модификациях с высокой гомологией её первичных структур. В пользу этого предположения свидетельствуют данные рентгеновской кристаллографии белка gp120 [19], согласно которым основная антигенная детерминанта вируса расположена на поверхности белковой глобулы и, поэтому, слабо взаимодействует с остальной частью молекулы.

Итак, полученные результаты расходятся с данными литературы о конформационной гипервариабельности петли V3 в водном растворе (см., например, обзор [1]) и указывают на возможность консервации отдельных элементов её вторичной структуры в различающихся вирионах HIV-1. Среди элементов вторичной структуры, общих для вирусных штаммов HIV-RF и HIV-Thailand, выделим  $\beta$ -изгиб III, расположенный на участке 4-7 петли V3 и включающий один из потенциальных сайтов N-гликозилирования белка gp120, используемого вирусом для усиления инфективности и защиты от нейтрализующих антител [20, 21]. Следует отметить, что структура  $\beta$ -изгиба III на анализируемом участке белка gp120 была обнаружена в работе [3] при изучении конформационных свойств петли V3 в вирусном штамме HIV-MN. Наличие в трех модификациях вируса  $\beta$ -изгиба на участке, содержащем сайт N-гликозилирования белка gp120, дает основание предположить, что именно эта конформация выполняет роль “сигнальной структуры”, узнаваемой гликозилтрансферазой. Среди консервативных сегментов петли V3 отметим также структурный “ансамбль”, образованный остатками 15-20, на долю которых, согласно данным рентгеноструктурного анализа [22], приходится подавляющее число контактов с нейтрализующими антителами.

Значительный интерес для информационного обеспечения работ по дизайну противовирусных препаратов представляют также данные о конформационной подвижности индивидуальных остатков исследуемого фрагмента. Очевидно, что на основе этой информации возможно определение структурно консервативных аминокислот фрагмента перспективных “мишеней” для получения химически модифицированных форм петли V3 с повышенной иммуногенностью и кросс-реактивностью нейтрализующих антител.

Сравнительный анализ конформаций индивидуальных аминокислот петли V3 в вирусных штаммах HIV-RF и HIV-Thailand показывает (рис. 2), что, несмотря на локальные различия в структурах (величина СКО составляет 75°), около 60% остатков сохраняют двугранные углы в двух модификациях вируса. В связи с этим возникает следующий вопрос: какова степень конформационной подвижности аминокислот, входящих в функционально активные участки основной антигенной детерминанты HIV-1? Как видно из рисунков 1 и 2, на центральном сегменте Gly-Pro-Gly-Arg/Gln-Val-Ile/Phe, образующем иммунодоминантный эпитоп HIV-1, остатки Pro, Arg/Gln и Ile/Phe характеризуются близкими величинами углов внутреннего вращения, в то время как для остальных трех аминокислот наблюдаются статистически значимые расхождения. Тем не менее, конформационные перестройки этих аминокислотных остатков не приводят к изменению пространственной формы гексапептида: как было отмечено выше,

в обоих случаях он образует комбинацию инверсного  $\gamma$ -изгиба с  $\beta$ -поворотом IV (рис. 1). Среди аминокислот, сохраняющих конформации, выделим консервативный остаток Pro-16. Как было показано в работе [7], в водном растворе он может способствовать определенной гибкости пептидной цепи, реализующейся в структурных переходах между двумя соседними минимумами, один из которых соответствует “вытянутой” конформации (штаммы HIV-MN и HIV-Haiti), а другой конформации M (HIV-Thailand и HIV-RF). Высокую вероятность нахождения остатка Pro в конформации M, обеспечивающей структуру инверсного  $\gamma$ -изгиба, подтверждают данные спектроскопии ЯМР для пептидов петли V3, связанных с Fab-фрагментом моноклонального антитела 447-52D [17]. Конформационные приоритеты остатка Pro-16 и высокая частота его появления в соответствующей позиции петли V3 HIV-1 [16] дают основание полагать, что он является неординарным участником событий, происходящих в течение жизненного цикла вируса. Безусловно, важная роль в этих событиях принадлежит и инвариантным остаткам Gly-15 и Gly-17, повышенная конформационная лабильность которых (рис. 1 и 2) позволяет фрагменту, образующему иммуногенную “верхушку” вируса, адекватно реагировать на изменения окружающей среды.

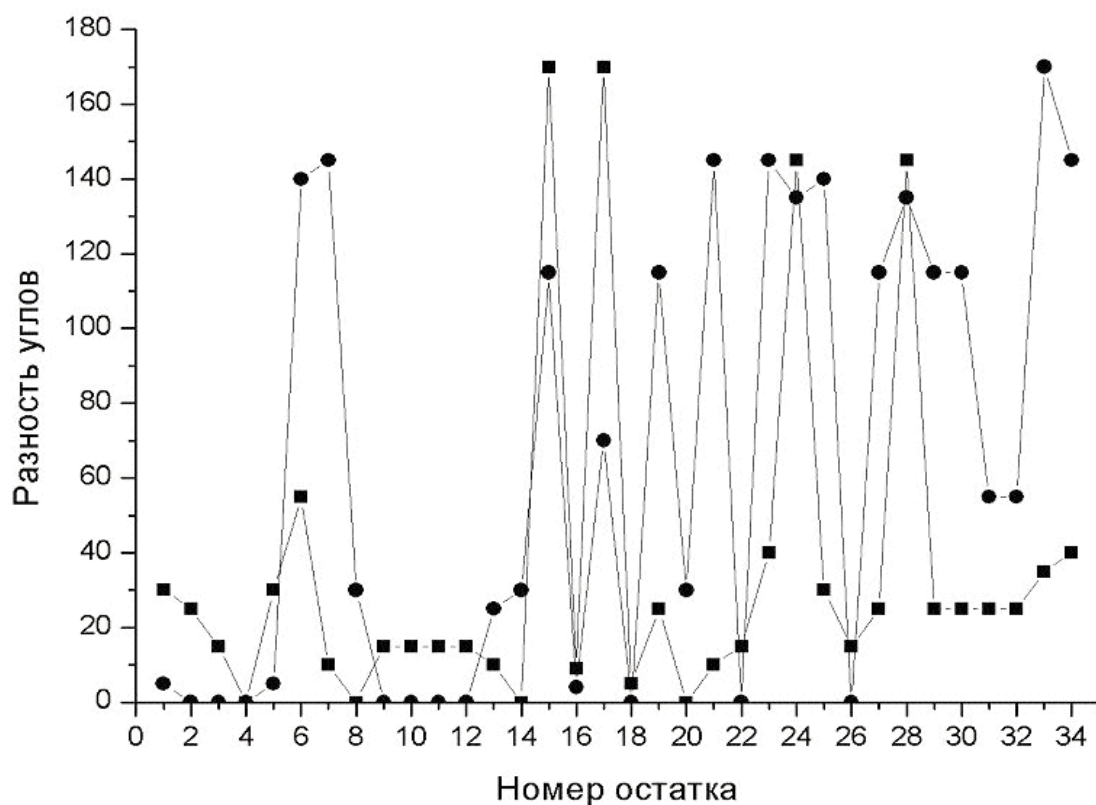


Рисунок 2.

Разности двугранных углов (град.)  $\phi$  (квадрат) и  $\psi$  (круг) для аминокислотных остатков петли V3 белка gp120 в вирионах HIV-RF и HIV-Thailand.

Среди аминокислотных остатков, способствующих проникновению вируса в клетку [10], сохраняют локальную структуру Arg-3, Ser-11, Thr-13, Lys-32, в то время как Val-19, Thr-23, Gly-24 и Gln/Asp-25 проявляют повышенную лабильность пептидной цепи (рис. 1). В списке структурно консервативных аминокислотных остатков выделим Arg-3, играющий ключевую роль при связывании HIV-1 с корецептором CCR-5 и с протеогликанами гепарансульфата [23].

Наряду с Arg-3, среди конформационно жестких аминокислотных остатков присутствует Pro-4 и Thr-8, встречающиеся практически во всех расшифрованных первичных структурах вирионов, использующих для проникновения в клетку корецептор CCR-5 [16]. Среди структурно консервативных аминокислот отметим также остатки в десятой, двенадцатой и четырнадцатой позициях петли V3 HIV-1 (рис. 1 и 2), которые вносят важный вклад во взаимодействие вируса с моноклональным антителом 447-52D – антителом, проявляющим широкий спектр нейтрализующей активности [17]. Вероятно, структурная жесткость этих остатков представляет собой одну из причин, объясняющих его способность к нейтрализации различающихся вирусных частиц.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ.** На основе полученных результатов можно сделать следующие выводы относительно основных закономерностей пространственной организации петли V3 белка gp120 HIV-1:

1. Петля V3 белка gp120 HIV-RF формирует на N-конце два перекрывающихся  $\beta$ -изгиба III, переходящих в “вытянутый” сегмент 9-14, который разделен с С-концевой областью, склонной к образованию “свернутой” конформации, структурным “ансамблем”, составленным из инверсного  $\gamma$ -изгиба и двух последовательных  $\beta$ -поворотов IV-III.

2. В вирусных штаммах HIV-RF и HIV-Thailand анализируемый фрагмент образует подобные элементы вторичные структуры, среди которых присутствуют  $\beta$ -изгиб III, включающий один из потенциальных сайтов N-гликозилирования белка gp120, а также инверсный  $\gamma$ -изгиб, представляющий иммуногенную “верхушку” вируса.

3. Несмотря на локальные структурные различия, около 60% аминокислот петли V3 HIV-1, большая часть которых входит в его функционально активные участки, сохраняют конформационные состояния в двух модификациях вируса.

4. Список структурно консервативных аминокислот включает инвариантный остаток Arg-3, играющий ключевую роль в процессе связывания вируса с корецептором CCR-5 клеточной мембраны и с протеогликанами гепарансульфата.

Полученные результаты указывают на наличие структурных предпосылок к созданию лекарственных средств, обладающих селективным действием на отдельные группы HIV-1, включающие штаммы вируса с близкими аминокислотными последовательностями петли V3. Разумеется, при выборе терапевтических “мишеней” в центре внимания исследователей, занимающихся разработкой противовирусных препаратов, должны находиться не только консервативные элементы структуры, входящие в биологически активные участки петли V3, но и те из них, функциональная роль которых к настоящему времени не установлена. В пользу этого утверждения свидетельствуют результаты последних работ, указывающие на причастность петли V3 к формированию нейтрализующего эпитопа, отличного от главного иммуногенного участка вируса [24], а также к образованию центра связывания HIV-1 с агглютинином слюны человека – ингибитором вирусной инфекции [25].

Предложенная модель обеспечивает продуктивный базис для более глубокого понимания механизмов функционирования вируса и может быть использована в дальнейших исследованиях для изучения взаимосвязи между структурой и функцией фрагмента, его динамикой и окружающей средой, что является необходимой основой для информационного обеспечения работ по конструированию эффективных противовирусных препаратов.

В заключение отметим, что результаты настоящего исследования показывают, что знание локальной структуры основной цепи белковой молекулы содержит важную информацию о структурно-функциональных связях белков даже в тех случаях, когда их полная пространственная структура в растворе неизвестна.

Работа поддержана Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (X04-058).



## ЛИТЕРАТУРА

1. Hartley O., Klasse P.J., Sattentau Q.J., Moore J.P. (2005) *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **21**, 171-189.
2. Sirois S., Sing T., Chou K.-C. (2005) *Curr. Protein and Peptide Sci.*, **6**, 413-422.
3. Andrianov A.M. (1999) *J. Biomol. Struct. Dynam.*, **16**, 931-953.
4. Andrianov A.M. (2002) *J. Biomol. Struct. Dynam.*, **19**, 973-990.
5. Andrianov A.M., Sokolov Yu. A. (2003) *J. Biomol. Struct. Dynam.*, **20**, 603-614.
6. Andrianov A.M., Sokolov Yu. A. (2004) *J. Biomol. Struct. Dynam.*, **21**, 577-590.
7. Andrianov A.M. (2004) *J. Biomol. Struct. Dynam.*, **22**, 159-170.
8. Andrianov A.M. (2005) *J. Biomol. Struct. Dynam.*, **23**, 159-170.
9. Ivanoff L.A., Looney D.J., McDanal C., Morris J.F., Wong-Staat F., Lang A.J., Petteway S.R.Jr., Matthews T.J. (1991) *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **7**, 595-603.
10. Shioda T., Levy J.A., Cheng-Mayer C. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 9434-9438.
11. Sherman S.A., Andrianov A.M., Akhrem A.A. (1987) *J. Biomol. Struct. Dynam.*, **4**, 869-884.
12. Catasti P., Bradbury E.M., Gupta G. (1996) *J. Biol. Chem.*, **271**, 8236-8242.
13. Smith L.J., Bolin K.A., Schwalbe H., McArthur M.W., Thornton J.M., Dobson C.M. (1996) *J. Mol. Biol.*, **255**, 494-506.
14. Lewis P.N., Momany F.A., Scheraga H.A. (1973) *Biochim. Biophys. Acta*, **303**, 211-229.
15. Sherman S.A., Johnson M.E. (1993) *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **59**, 285-339.
16. LaRosa G.J., Davide J.P., Weinhold K., Waterbury J.A., Profy A.T., Lewis J.A., Langlois A.J., Dressman G.R., Boswell R.N., Shadduk P., Holley L.H., Karplus M., Bolognesi D.P., Matthews T.J., Emini E.A., Putney S.D. (1990) *Science*, **249**, 932-935.
17. Sharon M., Kessler N., Levy R., Zolla-Pazner S., Gorlach M., Anglister J. (2003) *Structure*, **11**, 225-236.
18. Stanfield R.L., Gorny M.K., Williams C., Zolla-Pazner S., Wilson I.A. (2004) *Structure*, **12**, 193-204.
19. Huang C.C., Nang M., Zhang M.Y., Majeed S., Montabana E., Stanfield R.L., Dimitrov D.S., Korber B., Sodroski J., Wilson I.A., Wyatt R., Kwong P.D. (2005) *Science*, **310**, 1025-1028.
20. McCaffrey R.A., Saunders C., Hensel M., Stamatatos L. (2004) *J. Virol.*, **78**, 3279-3295.
21. Li Y., Rey-Cuille M.A., Hu S.L. (2001) *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **17**, 1473-1479.
22. Ghiara J.B., Stura E.A., Stanfield R.L., Profy A.T., Wilson I.A. (1994) *Science*, **264**, 82-85.
23. de Parseval A., Bobardt M.D., Chatterji U., Elder J.H., David G., Zolla-Pazner S., Farzan M., Lee T.H., Galloway P.A. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 39493-39504.
24. Lusso P., Earl P.L., Sironi F., Santoro F., Ripamonti C., Scarlatti G., Longhi R., Berger E.A., Burastero S.E. (2005) *J. Virol.*, **79**, 6957-6968.
25. Wu Z., Golub E., Abrams W.R., Malamud D. (2004) *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **20**, 600-607.

Поступила: 31. 01. 2006.

**STUDY OF CONFORMATIONAL HOMOLOGY FOR THE HIV-1 GP120 V3 LOOP.  
STRUCTURAL ANALYSIS OF THE HIV-RF AND HIV-THAILAND VIRAL STRAINS**

*A.M. Andrianov*

Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Kuprevicha ul., 5/2,  
Minsk, 220141 Republic of Belarus, tel.: +37517-264-82-63; fax: +37517-224-12-14;  
e-mail: andrianov@iboch.bas-net.by

A conformation of the HIV-RF gp120 V3 loop giving rise to the virus principal neutralizing determinant as well as determinants of cell tropism and syncytium formation was built by computer modeling methods using NMR spectroscopy data. The elements of the HIV-RF V3 loop secondary structure and conformational states of its irregular stretches were determined. The structural elements preserved in two viral strains, were identified using the comparative analysis of simulated structure with that of homologous site for the HIV-Thailand gp120 V3 loop. Conservative structure elements of the HIV-1 V3 loop are considered to be promising targets for deriving its chemically modified forms characterized by the enhanced immunogenicity and cross-reactivity of neutralizing antibodies, as well as for the antiviral drug design resulting from these researches.

**Key words:** human immunodeficiency virus type 1, protein gp120, V3 loop, conformation, secondary structure, computer modeling.