

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

©Микурова, Скворцов

МОДЕЛЬ ПРЕДСКАЗАНИЯ ИНГИБИРОВАНИЯ НЕЙРАМИНИДАЗ ВИРУСА ГРИППА А И В НА БАЗЕ ОГРАНИЧЕННОГО НАБОРА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ВКЛАДОВ

А.В. Микурова, В.С. Скворцов*

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

Получена общая модель предсказания величины IC_{50} (концентрации, вызывающей 50% торможение активности фермента), объединяющая данные для 40 вариантов нейраминидаз вирусов гриппа А (7 серотипов) и В и трёх известных ингибиторов – осельтамивира, занамивира, перамивира – и использующая данные только об энтальпийных вкладах в потенциальную энергию комплексов ингибитор/белок и субстрат/белок (MUNANA). Расчёты адаптированы для использования программного обеспечения с поддержкой графических ускорителей, сокращающего время вычислений. Значения R^2 для предсказания величин pIC_{50} для тестовых выборок лежат в пределах 0,45-0,58, значение средней ошибки – 0,7 (при диапазоне обучающей выборки pIC_{50} от 4,55 до 10,22).

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

DOI: 10.18097/PBMC20196506520

ВВЕДЕНИЕ

Высокая изменчивость вируса гриппа, ведущая к быстрому возникновению резистентности к химиопрепаратам [1], – основная причина того, что поиск новых препаратов против гриппа идёт постоянно. В качестве таковых, в том числе, используют ингибиторы нейраминидазы (КФ 3.2.1.18), играющей важную роль в проникновении возбудителя в клетки и в выходе образовавшихся вирионов из клетки [2]. Например, к настоящему моменту в качестве лекарственных средств 2-го поколения зарегистрированы ингибиторы нейраминидазы вирусов гриппа А и В – осельтамивир, занамивир, перамивир и лананамивир. Причём, возникновение резистентности было неоднократно показано и по отношению к этим препаратам [3].

Методы компьютерного моделирования для разработки потенциальных ингибиторов нейраминидазы вируса гриппа применяются достаточно широко как для аналогов упомянутых выше соединений, так и для соединений из других химических рядов [4-6]. К основным недостаткам большого числа работ относится либо то, что исследуется действие группы соединений на конкретный вариант нейраминидазы, либо то, что данные по разным вариантам сводятся в единую выборку, без учёта факта, что они были получены на различных штаммах, часто имеющих очень существенные различия в аминокислотной последовательности фермента. Данная работа продолжает наши более ранние работы [7, 8]. В качестве рабочей использована 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,

чем больше будет химическое разнообразие потенциальных ингибиторов и больше вариантов нейраминидаз с различными аминокислотными последовательностями будет использовано, тем достовернее будет предсказание. Однако при обработке большого числа комплексов фермент/ингибитор (симуляция молекулярной динамики и расчёт энтропийных вкладов методом MM-PBSA пакета Amber [9]) временные затраты при расчётах на CPU слишком велики. К сожалению, не все необходимые модули пакета Amber имеют возможность работы с GPU-ускорителями (например, с использованием технологии CUDA), дающими ускорение в 10-15 раз. При смешанном варианте (при использовании в потоке вычислений как программ, использующих только CPU, так и программ, использующих CUDA), более 90% времени расчёта приходится на расчёт энтропийных вкладов. Целью данной работы была проверка возможности использования для создания моделей предсказания величины IC_{50} ингибиторов (концентрации, вызывающей 50% торможение активности фермента) по отношению к нейраминидазе вируса гриппа параметров комплексов, рассчитанных методом MM-PBSA без учёта энтропийных вкладов

МЕТОДИКА

Схема вычислений в настоящей работе повторяет использованную ранее [7, 8]. Для докинга и процедур молекулярной динамики, включая расчёт методом MM-PBSA (MM-GBSA) [10], использовали программы Dock 6.7 [11] и Amber 18.0 [9] (поля сил FF14SB и GAFF2). При выполнении молекулярной динамики использовали варианты программ с поддержкой CUDA, за исключением этапа выравнивания давления в системе. Так как при этом происходит изменение объёма и размеров бокса, содержащего комплекс ингибитор/фермент в водном

окружении, то вариант с использованием CUDA работает нестабильно, либо на некоторых вариантах сборки пакета Amber не работает совсем. Для расчёта MM-PBSA использовали вариант, написанный на языке программирования PERL (макрос `mm_pbsa.pl`), с заменой там, где было возможно, исполняемых программ на варианты с поддержкой CUDA в модуле `mm_pbsa_utils.pm`. Основным отличием от предыдущей процедуры было использование для расчётов только энтальпийных вкладов (изменение величины электростатического взаимодействия; изменение величины ван-дер-ваальсовых взаимодействий; гидрофобный и сольватационный вклады в изменение свободной энергии, рассчитанные методом Пуассона-Больцмана; аналогичные вклады, рассчитанные обобщённым методом Борна) и молекулярного веса ингибиторов. Как и в работе [8], были использованы данные о строении комплексов с субстратом MUNANA, относительно которого были измерены все использованные в работе величины IC_{50} .

Данные по ингибиторной активности (IC_{50} , табл. 1) используемых соединений были взяты из работ [12-15]. 30 вариантов нейраминидаз вируса гриппа А уже использовались в работе [8], к ним были добавлены 10 вариантов нейраминидаз вируса гриппа В [14, 15]. В работе использованы только те варианты нейраминидаз, для которых имелись высокоомологичные аналоги (идентичность по последовательности 90% и выше) с известной трёхмерной структурой. Прототипы для моделирования трёхмерной структуры различных вариантов (табл. 1) были взяты из Protein Data Bank (PDB) [16]. Трёхмерную структуру моделировали виртуальным мутагенезом с использованием средств пакета SybylX [17], осуществляя необходимые аминокислотные замены с последующей оптимизацией положения радикалов аминокислотных остатков при фиксированной конформации основной полипептидной цепи. Всего в работе было 120 комплексов. В работе [14] имеются данные о IC_{50} ланинамивира, но из-за того, что при отборе по варианту нейраминидазы имелось только 3 близких значения, они не использовались.

Процедуру докинга применяли для получения стартового состояния, используемого в молекулярной динамике. При этом отбор вариантов комплексов кроме оценочной функции докинга учитывал данные о положении ингибитора в комплексах с известной кристаллической структурой 2HT8 (из PDB) для осельтамивира, 2HTQ для занамивира, 2HTU для перамивира. Для комплекса с MUNANA кристаллографических данных нет, однако имеются структуры с сиаловой кислотой (например, 2BAT), производным которой и является MUNANA. При этом, объёмный заместитель направлен во вне из белка и имеет достаточную подвижность, чтобы занять оптимальную позицию в ходе симуляции молекулярной динамики.

Уравнения линейной регрессии оценивали по величине Q^2 в процедуре скользящего контроля методом исключения по одному и с выделением тестовых выборок (либо, выделяя данные для конкретного ингибитора, либо, отсортировав

по предсказываемому значению, делили выборку на чётные и нечётные номера пополам, чтобы распределение предсказываемых величин в подвыборках было одинаковым). Для регуляризации ошибки в уравнениях использовали величину pIC_{50} с общим диапазоном значений от 4,55 до 10,22.

Для выполнения расчётов был использован гибридный высокопроизводительный вычислительный комплекс Федерального исследовательского центра “Информатика и управление” Российской Академии Наук (ФИЦ ИУ РАН) [18] IBM на базе CPU Power9 и графических ускорителей Nvidia Tesla V100.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты представлены в таблице 2. В первых трёх случаях рассматриваются уравнения, построенные для каждого из трёх использованных ингибиторов – осельтамивира (выборка 1), занамивира (2) и перамивира (3). Число независимых переменных – 12 (по 6 энергетических компонентов для комплекса варианта нейраминидазы с ингибитором и MUNANA), так как молекулярный вес одного соединения – постоянная величина. Характеристики уравнений в обучении хорошие. Однако в процедуре скользящего контроля для уравнения, построенного для выборки с занамивиром, характеристики неудовлетворительные. Кроме того, из общих соображений число переменных (12) при 40 наблюдениях чересчур велико, чтобы получить значимый результат. Тем не менее, если произвести тестирование полученных уравнений на выборках, содержащих неиспользованные при обучении наблюдения (выборка 4 – осельтамивир + занамивир; 5 – осельтамивир + перамивир; 6 – занамивир + перамивир), то, несмотря на невысокие значения R^2 предсказания, видимая корреляция между предсказанными и экспериментальными значениями существует. При делении отсортированной по pIC_{50} выборки пополам на нечётные (7) и чётные (8) номера, результаты более ровные. Причём, модель, построенная на чётных номерах, демонстрирует на тестовой выборке результат лучше, чем в процедуре скользящего контроля.

Таким образом, получена общая модель с потенциальной среднеквадратичной ошибкой 0,7 (из процедуры скользящего контроля), объединяющая данные для вариантов нейраминидаз вирусов гриппа А (7 серотипов) и В и не использующая данные об энтропийных вкладах в потенциальную энергию комплексов лиганд/белок. Последнее позволяет использовать для расчётов в основном программное обеспечение с поддержкой графических ускорителей, сокращающее время вычислений в десятки раз. Результаты предсказания величин pIC_{50} для тестовых выборок, содержащих соединения, не входящие в обучающую выборку, позволяют надеяться, что при дальнейшем расширении данной модели за счёт добавления новых соединений, можно будет предсказывать с достаточной точностью (например, в пределах порядка) величины pIC_{50} для химических соединений, не имеющих близких аналогов в обучающей выборке.

ПРЕДСКАЗАНИЕ ИНГИБИРОВАНИЯ НЕЙРАМИНИДАЗЫ ВИРУСА ГРИППА

Таблица 1. Исходные данные для моделирования вариантов нейраминидазы и значения IC₅₀ трёх ингибиторов

N	Вариант вируса/серотип	Штамм	Мутации	UniprotID	PDB ID прототипа	Идентичность с прототипом	Внесённые изменения (STR – базовая структура)	IC ₅₀ , нМ			Источник
								Зана-мивир	Осельта-мивир	Перамивир	
1	A/N1	A/real/Hong Kong/W312/97	WT	Q9IGN8	2HU0	94,00%	K2T N13S V17I I35M I40V H73Y T106I G167E M176I D188N N202D N243S S258L A261E N273D N284S S304N V307L V312I T315P D334N I336M S352K L381V	19,70	36,10	1,00	[12]
2	A/N1	A/duck/Alberta/35/76	WT	Q9IGQ1	2HU0	96,00%	K2T N13G V17I S23G H73Y T106I V152I V159I M176I D188N N202D I206V T207M N284S S303N I336M S352N	5,80	53,20	3,40	[12]
3	A/N3	A/duck/Singapore/3/97	WT	Q6XV66	4HZW	93,00%	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	4,90	2,90	3,80	[12]
4	A/N3	A/duck/Germany/1215/73	WT	Q6XV54	4HZW	94,00%	F1E P3H S6P P7S D46N K62Q G128A R130K K140R Y172H I182V V188I I210V M253V A274S D276N N306S V308A I311V K331E A332N K333N D334G V342I	5,90	3,30	3,10	[12]
5	A/N4	A/turkey/Ontario/6118/68	WT	P03477	2HTW	95,00%	I2V K8R N46S I82M I112L D167N K178R D189N P191T E205T N206D V240I M248V S250G T251I I258V D318N G331W	2,20	5,50	3,20	[12]
6	A/N5	A/shearwater/Australia/1/72	WT	Q0A467	3SAN	89,00%	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 I334T T335A Q340N L342I	29,70	33,20	1,20	[12]
7	A/N6	A/duck/Czechoslovakia/56	WT	A3KF10	1W1X	96,00%	I78V T91A R92K M107I I132V N167T A189T N191K M229I I306T N313H V315M K371R K372E E389K	3,40	3,20	3,10	[12]
8	A/N8	A/quail/Italy/1117/65	WT	Q07584	2HT7	95,00%	A12V I32V I45K V111I V134I T185I I187V G213N V221I I239L E247V T249A T275S I308V R309G K310R L332M K335R E371K S376T	5,30	29,70	1,10	[12]
9	A/N9	A/duck/Memphis/546/74	WT	B1A889	1BII	97,00%	K8R Y19F P39S T108A I182T A189T C200S E206G R224Q V277S I287T K306R D377N	10,40	9,50	1,60	[12]
10	A/N3	A/turkey/Minnesota/916/1980	WT	Q6XV62	4HZW	92,00%	F1E P3H S6P P7S D46N K62Q G128A R130K K140R Y172H I182V V188I I210V M253V A274S D276N N306S V308A I311V K331E A332N K333N D334G V342I	0,50	0,18	0,27	[13]
11	A/N9	A/duck/Memphis/546/74	WT	B1A889	1BII	97,00%	K8R Y19F P39S T108A I182T A189T C200S E206G R224Q V277S I287T K306R D377N	261,59	4,41	3,68	[13]

Таблица 1. Исходные данные для моделирования вариантов нейраминидазы и значения IC₅₀ трёх ингибиторов (продолжение)

N	Вариант вируса/серотип	Штамм	Мутации	UniprotID	PDB ID прототипа	Идентичность с прототипом	Внесённые изменения (STR – базовая структура)	IC ₅₀ , нМ			Источник
								Занамивир	Осельта-мивир	Перамивир	
12	A/N3	A/turkey/Minnesota/916/1980 (MUT)	E119G	Q6XV62	4HZW	92,00%	STR12 + E119G	0,32	0,15	0,14	[13]
13	A/N3	A/turkey/Minnesota/916/1980 (MUT)	D125A	Q6XV62	4HZW	92,00%	STR12 + D125A	0,32	0,15	0,14	[13]
14	A/N3	A/turkey/Minnesota/916/1980 (MUT)	Q136L	Q6XV62	4HZW	92,00%	STR12 + Q136L	0,49	0,17	0,20	[13]
15	A/N3	A/turkey/Minnesota/916/1980 (MUT)	I149F	Q6XV62	4HZW	92,00%	STR12 + I149F	0,58	0,21	0,21	[13]
16	A/N3	A/turkey/Minnesota/916/1980 (MUT)	N268Y	Q6XV62	4HZW	92,00%	STR12 + N268Y	1,01	2201,25	0,20	[13]
17	A/N3	A/turkey/Minnesota/916/1980 (MUT)	H274Y	Q6XV62	4HZW	92,00%	STR12 + H274Y	11,24	3232,75	11,11	[13]
18	A/N3	A/turkey/Minnesota/916/1980 (MUT)	R292K	Q6XV62	4HZW	92,00%	STR12 + R292K	0,58	0,22	0,20	[13]
19	A/N3	A/turkey/Minnesota/916/1980 (MUT)	A329V	Q6XV62	4HZW	92,00%	STR12 + A329V	0,50	0,13	0,13	[13]
20	A/N3	A/turkey/Minnesota/916/1980 (MUT)	I427L	Q6XV62	4HZW	92,00%	STR12 + I427L	0,59	0,40	0,06	[13]
21	A/N9	A/duck/Memphis/546/74 (MUT)	E119V	B1A889	1BJI	97,00%	STR13 + E119V	1,79	20,01	0,08	[13]
22	A/N9	A/duck/Memphis/546/74 (MUT)	P120S	B1A889	1BJI	97,00%	STR13 + P120S	0,73	0,40	0,06	[13]
23	A/N9	A/duck/Memphis/546/74 (MUT)	Q136K	B1A889	1BJI	97,00%	STR13 + Q136K	71,48	0,20	3,23	[13]
24	A/N9	A/duck/Memphis/546/74 (MUT)	G147R	B1A889	1BJI	97,00%	STR13 + G147R	1,03	0,26	0,08	[13]
25	A/N9	A/duck/Memphis/546/74 (MUT)	I222M	B1A889	1BJI	97,00%	STR13 + I222M	2,37	7,32	0,24	[13]
26	A/N9	A/duck/Memphis/546/74 (MUT)	A246T	B1A889	1BJI	97,00%	STR13 + A246T	15,01	2,47	0,43	[13]
27	A/N9	A/duck/Memphis/546/74 (MUT)	E259D	B1A889	1BJI	97,00%	STR13 + E259D	0,75	0,41	0,13	[13]
28	A/N9	A/duck/Memphis/546/74 (MUT)	H274Y	B1A889	1BJI	97,00%	STR13 + H274Y	1,41	36,13	0,67	[13]
29	A/N9	A/duck/Memphis/546/74 (MUT)	R292K	B1A889	1BJI	97,00%	STR13 + R292K	30,27	27832	116,43	[13]
30	A/N9	A/duck/Memphis/546/74 (MUT)	D339G	B1A889	1BJI	97,00%	STR13 + D339G	0,63	0,38	0,10	[13]
31	B	B/Yamanashi/166/1998	WT (H273)	Q99IP7	3K37	95,00%	K128R G148E K186R N198S N235D K272E T389I A395T E436K	2,20	36,10	1,00	[14]
32	B	B/Yamanashi/166/1998	Y273	Q99IP7	3K37	95,00%	STR31 + Y273	1,40	96,70	80,90	[14]
33	B	B/Yamanashi/166/1998	N197	Q99IP7	3K37	95,00%	STR31 + N197	4,50	66,20	3,00	[14]
34	B	B/Yamanashi/166/1998	D198E	Q99IP7	3K37	95,00%	STR31 + D198E	1,90	55,30	8,10	[15]
35	B	B/Yamanashi/166/1998	D198Y	Q99IP7	3K37	95,00%	STR31 + D198Y	8,10	241,10	83,90	[15]
36	B	B/Yamanashi/166/1998	I222T	Q99IP7	3K37	95,00%	STR31 + I222T	1,40	56,00	7,50	[15]
37	B	B/Yamanashi/166/1998	N294S	Q99IP7	3K37	95,00%	STR31 + N294S	2,10	109,90	15,50	[15]
38	B	B/Yamanashi/166/1998	E119A	Q99IP7	3K37	95,00%	STR31 + E119A	7237	13320	6890	[15]
39	B	B/Perth/211/2001	WT	Q3S340	3K37	97,00%	–	0,50	8,40	0,30	[15]
40	B	B/Perth/211/2001	D198E	Q3S340	3K37	97,00%	STR39 + D198E	3,10	182,60	29,00	[15]

ПРЕДСКАЗАНИЕ ИНГИБИРОВАНИЯ НЕЙРАМИНИДАЗЫ ВИРУСА ГРИППА

Таблица 2. Параметры уравнений линейной регрессии предсказания pIC_{50} , полученные при обучении, и результаты тестирования

№ обучающей выборки	Состав выборки	R^2_L	MSE_L	n	N	Q^2	MSE_{LOO}	R^2_T (4)	R^2_T (5)	R^2_T (6)	R^2_T (7)	R^2_T (8)
1.	Осельтамивир	0,73	0,54	40	12	0,52	1,00			0,32		
2.	Занамивир	0,60	0,30	40	12	0,30	0,55		0,35			
3.	Перамивир	0,67	0,40	40	12	0,52	0,59	0,31				
7.	Все нечётные	0,67	0,48	60	13	0,53	0,69					0,46
8.	Все чётные	0,58	0,57	60	13	0,45	0,77				0,58	
9.	Все наблюдения	0,59	0,57	120	13	0,51	0,70					

Примечание. R^2_L – R^2 обучения; MSE_L – среднеквадратичная ошибка обучения; n – число наблюдений при обучении; N – число переменных; Q^2 – Q^2 модели при скользящем контроле; MSE_{LOO} – среднеквадратичная ошибка для метода скользящего контроля; R^2_T – R^2 предсказания для тестовых выборок (номер выборки указан в скобках).

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы. Адаптация программного обеспечения под гибридную платформу Power9 в ЦОД ФИЦ ИУ РАН выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-29-03100.

ЛИТЕРАТУРА

- Бреслав Н.В., Шевченко Е.С., Абрамов Д.Д., Прилипов А.Г., Журавлева М.М., Осерко Т.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю., Бурцева Е.И., Львов Д.К. (2013) Вопросы вирусологии, **58**(1), 28-32. [Breslav N.V., Shevtchenko E.S., Abramov D.D., Prilipov A.G., Zhuravleva M.M., Oskerko T.A., Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Shchelkanov M.Yu., Burtzeva E.I., Lvov D.K. (2013) Voprosy virusologii, **58**(1), 28-32.]
- Air G.M., Laver W.G. (1989) Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, **6**(4), 341-356.
- Lee N., Hurt A.C. (2018) Curr. Opin. Infect. Dis., **31**(6), 520-526.
- 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.
- Whittington A., Bethell R. (1995) Expert Opin. Ther. Patents, **5**(8), 793-803.
- Anuwongcharoen N., Shoombutong W., Tantimongcolwat T., Prachayasittikul V., Nantasenamat C. (2016) PeerJ, **4**, e1958. DOI: 10.7717/peerj.1958
- Микурова А.В., Рыбина А.В., Скворцов В.С. (2016) Биомед. химия, **62**(6), 691-703. [Mikurova A.V., Rybina A.V., Skvortsov V.S. (2016) Biomed. Khimiya, **62**(6), 691-703.]
- Микурова А.В., Скворцов В.С. (2018) Биомед. химия, **64**(3), 247-252. [Mikurova A.V., Skvortsov V.S. (2018) Biomed. Khimiya, **64**(3), 247-252.]
- Salomon-Ferrer R., Case D.A., Walker R.C. (2013) WIREs Comput. Mol. Sci., **3**, 198-210.
- 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.
- Case I., Kuntz D., Rizzo R.C. (2015) J. Comput. Chem., **36**(15), 1132-1156.
- Govorkova E.A., Leneva I.A., Goloubeva O.G., Bush K., Webster R.G. (2001) Antimicrob. Agents Chemother., **45**(10), 2723-2732.
- 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.
- Farruk R., Zarebski A.E., McCaw J.M., Bloom J.D., Reading P.C., Hurt A.C. (2018) Antimicrob. Agents Chemother., **62**(11), e01081-18.
- Burnham A.J., Baranovich T., Marathe B.M., Armstrong J., Webster R.G., Govorkova E.A. (2014) Antimicrob. Agents Chemother., **58**(5), 2718-2730.
- <https://www.rcsb.org/> (application date: 09/11/2019)
- SYBYL-X, Tripos, St. Louis, MO, USA.
- Federal Research Center Computer Science and Control of Russian Academy of Sciences [Electronic resource]: site. – Moscow: FRC CSC RAS. – URL: <http://hhpcc.frcsc.ru> (application date: 09/11/2019).

Поступила в редакцию: 08. 11. 2019.
После доработки: 26. 11. 2019.
Принята к печати: 28. 11. 2019.

**THE MODEL OF PREDICTION OF THE INHIBITION OF NEURAMINIDASES
OF INFLUENZA A AND B BASED ON A REDUCED SET OF ENERGY TERMS**

A.V. Mikurova, V.S. Skvortsov*

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

The overall model for prediction of IC_{50} values for inhibitors of neuraminidase influenza virus A and B has been created. It combines data about IC_{50} values of complexes of 40 variants of neuraminidases of influenza A (7 serotypes) and B and three known inhibitors (oseltamivir, zanamivir, peramivir). The model also uses only data of enthalpy contributions to the potential energy of inhibitor/protein and substrate (MUNANA)/protein complexes. The calculation procedures are ported to use software with support of GPU accelerators, that significant decrease the computation time. The corresponding correlation coefficient (R^2) for pIC_{50} prediction was within 0.45-0.58, the SEM values of around 0.7 (the range of used pIC_{50} data set is from 4.55 to 10.22).

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

Funding. This work was performed within the framework of the Program for Basic Research of State Academies of Sciences for 2013-2020. The software porting on hybrid Power 9 cluster was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project 18-29-03100).

Received: 08.11.2019, revised: 26.11.2019, accepted: 28.11.2019.