

*Хрусталёв В.В.<sup>1</sup>, Хрусталёва Т.А.<sup>1</sup>, Козел А.Р.<sup>1</sup>, Козел В.А.<sup>1</sup>,  
Побойнев В.В.<sup>1</sup>, Насер Аль Дин Д.<sup>1</sup>, Кушнир П.<sup>1</sup>, Кордюкова Л.В.<sup>2</sup>*

## **Сравнительный анализ трёхмерных структур гемагглютинаина вируса гриппа подтипов Н1 и Н3**

<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Беларусь

<sup>2</sup>НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ,  
г. Москва, Россия

Противовирусные средства должны быть «нацелены» на фрагменты белков, обладающих достаточно стабильной структурой. Масштабы структурной изменчивости гемагглютинаина (НА) вируса гриппа можно оценить путём сравнения всех доступных трёхмерных структур этой молекулы, накопившихся в базе данных Protein Data Bank. Наибольшую эпидемическую опасность представляют штаммы вируса гриппа подтипов Н1Н1 и Н3Н2. По этой причине в настоящем исследовании мы сравнили 48 цепей НА подтипа Н1 и 41 цепь НА подтипа Н3.

**Цель** исследования – оценка степени устойчивости фрагментов вторичной структуры гемагглютинаина подтипов Н1 и Н3, главных представителей двух филогенетических групп - Группы 1 (Н1) и Группы 2 (Н3).

**Материалы и методы.** Трёхмерные структуры гемагглютинаина Н1 и Н3 отбирали из Protein Data Bank с помощью встроеного алгоритма «sequence similarity». Вторичную структуру гемагглютинаина определяли с помощью программы DSSP (<https://swift.cmbi.umcn.nl/gv/dssp/>). Неполные 3D-структуры в выборки не включали. Аминокислотные остатки классифицировали как: находящиеся в составе альфа-спирали во всех структурах; находящиеся в составе бета-тяжа во всех структу-

рах; находящиеся в составе койла (coil – неструктурированное состояние) во всех структурах; находящиеся как в составе альфа-спирали, так и в составе койла в разных структурах; находящиеся как в составе бета-тяжа, так и в составе койла в разных структурах; находящиеся в составе альфа-спирали, бета-тяжа или койла в разных структурах.

**Результаты.** Показано, что в составе трёхмерных структур цепи НА1 гемагглютинаина подтипа Н1 из всех остатков, образующих бета-тяжи, 69,34% переходят в неструктурированное состояние. Бета-тяжи обладают весьма «расплывчатыми» границами: 1 – 2 остатка как на N-конце, так и на С-конце бета-тяжа примерно в половине случаев находятся в составе койла. В отдельных трёхмерных структурах обнаружено полное исчезновение некоторых бета-тяжей. В цепи НА2 гемагглютинаина подтипа Н1 есть только один бета-тяж, который присутствует во всех 3D-структурах: он включает аминокислотные остатки 638-FE-639. Альфа-спирали НА подтипа Н1 также отличаются неустойчивостью N- и С-концов (70,37% остатков могут переходить в койл в цепи НА1, 30,12% – НА2). Кроме того, в ряде случаев обнаружены «разрывы» двух длинных альфа-спиралей цепи НА2 и исчезновение коротких альфа-спиралей на С-конце.

В составе трёхмерных структур цепи НА1 гемагглютинаина подтипа Н3 54,71% из всех остатков, находящихся в бета-тяжах, но только 2,65% остатков из альфа-спиралей переходят в неструктурированное состояние. Это связано с тем, что в цепи НА1 у подтипа Н3 всего три альфа-спирали. Четвертая альфа-спираль, найденная у 50% всех 3D-структур цепи НА1 подтипа Н1, в случае подтипа Н3 отсутствует. В цепи НА2 у подтипа Н3 нестабильными являются 46,43% остатков в составе бета-тяжей и 11,29% остатков в составе альфа-спиралей. Все пять бета-тяжей (4 из цепи НА2 и 1 – НА1), образующие бета-структуру у основания ножки гемагглютинаина, всегда сохраняются в случае подтипа Н3, хотя они и меняют свою длину. В цепи НА2 полностью может исчезнуть только один бета-тяж, образующий бета-структуру с НА1.

**Выводы.** Границы элементов вторичной структуры в 3D-структурах молекул гемагглютинаина отличаются непостоянством. Это выражено ярче в случае НА подтипа Н1 по сравнению с Н3. Тем не менее, среди них можно выделить стабильные элементы, присутствующие в 95-100% случаев. Такие относительно устойчивые фрагменты, как, например, бета-структура у основания ножки гемагглютинаина, должны служить мишенями для разработки противовирусной терапии.

Работа выполнена при поддержке Гранта БРФФИ (Б18Р-113) и РФФИ (18-54-00019).