

Литература

4. Донник И.М. Оценка здоровья животных в территориях химического и радиоактивного загрязнения / И.М. Донник // Зоотехния. – 2003. – №10. – С. 20–23.
5. Мараховский Ю.Х., Рубенс Ю.П. Гепатопротекторы: потенциальные возможности и ограничения защиты печени // Медицина. – 2004. – №1. – С. 9–13.
6. Corchete P. *Silybum marianum* (L.) Gaertn: the source of silymarin // Bioactive molecules and medicinal plants / K.G. Ramawat, J.M. Merillon. – Springer Berlin Heidelberg, 2008. – P. 123–148.
7. Pekal A. Interaction of quercetin with copper ions: complexation, oxidation and reactivity towards radicals / A. Pekal, M. Biesaga, K. Pyrzynska // Biometals. – 2010. – Vol. 24, № 1. – P. 41–49.
8. Лапочкин О.В. Получение и изучение комплексных соединений ванадила с аминокислотами: глицин, α -аланин, β -аланин: автореф. дис. канд. фарм. наук: 15.00.02 / О.В. Лапочкин; Пятигорская государственная фармацевтическая академия. – Пятигорск, 2008. – 22 с.

КОМПЬЮТЕРНЫЙ СКРИНИНГ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРОНИКНОВЕНИЯ ВИЧ-1 – ПЕПТИДОМИМЕТИКОВ НЕЙТРАЛИЗУЮЩЕГО АНТИТЕЛА 10E8

Кашин И.А.¹, Тузиков А.В.², Андрианов А.М.¹

¹*Институт биоорганической химии Национальной академии наук
Беларуси, Минск, Беларусь, andrianov@iboch.bas-net.by*

²*Объединенный институт проблем информатики Национальной
академии наук Беларуси, Минск, Беларусь, tuzikov@newman.bas-net.by*

ВИЧ-1 проникает в клетку-хозяина путем последовательного взаимодействия белка gp120 оболочки вируса с первичным рецептором CD4 и хемокиновыми корецепторами CCR5 или CXCR4 [1]. В результате этих взаимодействий происходят структурные изменения gp120, которые активируют трансмембранный белок gp41, что приводит к слиянию оболочки вируса с клеточной мембраной и последующему внедрению генома ВИЧ в клетку-мишень [1]. В последние годы обнаружены моноклональные антитела (МКА) к ВИЧ-1 с широкой нейтрализацией, распозна-

ющие консервативные участки связывания белка gp120 с рецептором CD4 и корецепторами, а также важный для слияния мембраны вируса с мембраной клетки-мишени участок MPER (Membrane-Proximal External Region) белка gp41 [2]. Обнаружение антител с широким спектром нейтрализующей активности и установление механизмов их действия является важным шагом к разработке эффективной вакцины и лекарственных препаратов против ВИЧ-1. В связи с этим представляется актуальным поиск низкомолекулярных соединений, способных имитировать фармакофорные свойства антител с широкой вирусной нейтрализацией.

В настоящей работе проведен компьютерный скрининг химических соединений – потенциальных пептидомиметиков МКА 10e8, представляющего одно из самых эффективных антител к ВИЧ-1, которое нейтрализует около 98 % вирионов из различных подтипов вируса путем специфического связывания с участком MPER белка gp41 [3]. Выполнена оценка нейтрализующей активности найденных соединений с последующим отбором молекул – наиболее вероятных ингибиторов проникновения ВИЧ-1, механизм действия которых основан на блокировании сегмента MPER оболочки вируса, критического для ее слияния с мембраной клетки-мишени. Для решения этой задачи проведены следующие исследования:

1. Осуществлены молекулярно-динамические (МД) расчеты структурного комплекса участка MPER белка gp41 с Fab-фрагментом МКА 10e8 [3] и идентифицированы аминокислотные остатки антитела, ответственные за связывание.

2. На основе полученной информации сформированы модели фармакофора для компьютерного скрининга потенциальных пептидомиметиков антитела в базе данных MMsINC [4] и с помощью программного обеспечения веб-сервера perMMsMIMIC [5] отобраны химические соединения, удовлетворяющие заданным критериям поиска.

3. Методами молекулярного докинга построены структурные комплексы найденных соединений с пептидом MPER ВИЧ-1, проведен их анализ и отобраны лучшие по значению оценочной функции молекулы.

4. Методами молекулярной динамики исследованы конформационные и энергетические характеристики комплексов и рассчитаны средние значения свободной энергии их образования.

Компьютерный скрининг базы данных MMsINC [4] позволил обнаружить 3036 потенциальных пептидомиметика МКА 10e8. В результате оценки эффективности их связывания с пептидом MPER методами молекулярного моделирования были идентифицированы восемь соединений, характеризующихся отрицательными значениями свободной энергии об-

разования структурных комплексов с белком gp41. Поэтому эти соединения были отобраны в качестве наиболее вероятных миметиков антитела.

Анализ результатов молекулярного докинга показывает, что найденные соединения характеризуются близким механизмом взаимодействия с участком МРЕР ВИЧ-1, основу которого формируют специфические π - π взаимодействия и ван-дер-ваальсовы контакты, приводящие к блокаде аминокислотных остатков белка gp41, ответственных за слияние оболочки вируса с мембраной клетки-мишени. При этом важную роль играют π - π взаимодействия между π -сопряженными системами их ароматических колец и боковой цепи Trp-672 – одного из ключевых остатков линейного эпитопа, используемого антителом для специфического связывания с белком gp41 [3]. Как и МКА 10e8, найденные соединения блокируют расположенную между двумя α -спиралями “шарнирную” область пептида МРЕР, которая обеспечивает его конформационную подвижность, необходимую для проявления функциональной активности белка gp41 в процессе слияния мембран [3]. Согласно расчетным данным, идентифицированные соединения имитируют сегмент Trp-33, Gly-52c, Pro-52b, Glu-53, Lys-97 тяжелой цепи антитела 10e8, который включает остатки, формирующие межатомные контакты с функционально важными аминокислотами белка gp41. Данные молекулярной динамики структурных комплексов потенциальных пептидомиметиков МКА 10e8 с пептидом МРЕР белка gp41 согласуются с выводами, сделанными на основе анализа результатов молекулярного докинга. Структурные комплексы, построенные методами молекулярного докинга, энергетически стабильны, о чем свидетельствуют низкие значения свободной энергии их образования и соответствующие им величины стандартных отклонений. Анализ средних значений энтальпии связывания с лигандами, вычисленных для каждого остатка пептида МРЕР, показывает, что практически во всех рассматриваемых случаях весомый вклад в энтальпийную составляющую свободной энергии образования комплексов вносят консервативные остатки Trp-666, Trp-670 и Trp-672 белка gp41, наличие которых необходимо для функционирования участка МРЕР ВИЧ-1 [3]. Этот вывод также относится к остатку Ile-675, расположенному в функционально важной “шарнирной” области эктодомена gp41 [3]. Семь из восьми лигандов используют в качестве “горячих точек” связывания остатки Trp-678 и Leu-679 белка, а шесть соединений эффективно взаимодействуют с остатком Arg-683 белка gp41, представляющим одну из аминокислот, критических для специфического связывания МКА 10e8 с молекулярной мишенью [3].

Идентифицированные соединения могут быть использованы в работах по созданию новых противовирусных препаратов – ингибиторов слияния ВИЧ, блокирующих участок MPER белка gp41.

Работа поддержана Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (проект X15-022).

Литература

1. Andrianov, A.M. HIV-1 gp120 V3 loop for anti-AIDS drug discovery: computer-aided approaches to the problem solving / A.M. Andrianov // Expert Opin. Drug Discov. – 2011. – Vol. 6. – P. 419-435.
2. McCoy, L.E. Neutralizing antibodies to HIV-1 induced by immunization / L.E. McCoy, R.A. Weiss // J. Exp. Med. – 2013. – Vol. 210. – P. 209-223.
3. Huang, J. Broad and potent neutralization of HIV-1 by a gp41-specific human antibody / J. Huang [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 491. – P. 406-414.
4. Masciocchi, J. MMsINC: a large-scale chemoinformatics database / J. Masciocchi [et al.] // Nucl. Acids Res. – 2009. – Vol. 37. – P. D284-D290.
5. Floris, M. Swimming into peptidomimetic chemical space using peptidomimetic MMsMIMIC / M. Floris [et al.] // Nucl. Acids Res. – 2011. – Vol. 39 – P. 261-269.

КОНСТРУИРОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ВИЧ-1 НА ОСНОВЕ ГЛИКОСФИНГОЛИПИДОВ МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ И ХИМИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Корноушенко Ю.В.¹, Кисель М.А.¹, Тузиков А.В.², Андрианов А.М.¹

¹*Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь, kornoushenko@iboch.bas-net.by*

²*Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

Важную роль в процессе проникновения ВИЧ-1 в клетку-мишень играет третий вариабельный домен (петля V3) белка gp120 оболочки вируса, который отвечает за связывание ВИЧ с корцепторами CCR5 или