

КОМПЬЮТЕРНЫЙ ДИЗАЙН ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИ-ВИЧ АГЕНТОВ, БЛОКИРУЮЩИХ CD4-СВЯЗЫВАЮЩИЙ УЧАСТОК БЕЛКА GP120 ОБОЛОЧКИ ВИРУСА

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

¹*Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*

²*Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь, andrianov@iboch.bas-net.by*

Для терапии ВИЧ-инфекции в клинической практике используются лекарственные препараты, терапевтическое действие которых основано на блокаде различных этапов репликационного цикла ВИЧ-1. Совместное использование этих препаратов формирует основу для высокоактивной антиретровирусной терапии, которая значительно повысила выживаемость многих пациентов, инфицированных ВИЧ. Однако одной из главных проблем является высокая генетическая изменчивость ВИЧ-1, которая приводит к выработке устойчивости (резистентности) к определенному лекарству через некоторое время после начала его применения. Кроме того, токсичность анти-ВИЧ препаратов, их взаимодействие между собой, появление и передача резистентных штаммов приводят к необходимости поиска новых антивирусных агентов с новыми механизмами действия.

Внедрению ВИЧ-1 в макрофаги и Т-лимфоциты предшествует связывание белка gp120 оболочки вируса с первичным рецептором CD4 клеточной мембраны, а также с хемокиновыми корцепторами CCR5 и/или CXCR4, взаимодействие с которыми активирует процесс слияния мембран, ведущий к проникновению генома вируса в клетку-мишень. Проникновение ВИЧ-1 в клетку-хозяина представляет собой перспективную мишень для разработки новых анти-ВИЧ агентов, способных вмешиваться в ранние стадии жизненного цикла вируса. К преимуществам этих соединений можно отнести создание ими препятствия проникновению вируса в целевые клетки и уменьшение числа латентных резервуаров ВИЧ, а также возможность использования для профилактики ВИЧ-инфекции.

В настоящей работе осуществлен компьютерный дизайн новых потенциальных ингибиторов проникновения ВИЧ-1, “нацеленных” на функционально консервативный участок оболочки вируса, ответственный за его связывание с первичным рецептором CD4 клетки-мишени.

Методами молекулярного докинга проведена оценка нейтрализующей активности сконструированных соединений с последующим отбором молекул, наиболее перспективных для синтеза и тестирования на противовирусную активность.

Решение этой задачи выполнено с помощью разработанного нами алгоритма для компьютерного конструирования потенциальных лекарственных препаратов на основе данных о структуре молекулярной мишени, использующего для построения наиболее вероятных структур-кандидатов биологически активных соединений реакции клик-химии. В качестве молекулярной мишени была выбрана гидрофобная полость CD4-связывающего участка белка gp120, критическая для взаимодействия вируса с остатком Phe-43 первичного рецептора CD4. При формировании исходных структурных блоков для конструирования структур-кандидатов использовали две библиотеки. Первая библиотека включала отобранные из базы данных Zinc (<http://zinc.docking.org>) небольшие молекулы с азидной или алкиновой группами и содержащие ароматический фрагмент – элемент структуры, который, согласно данным об известных ингибиторах ВИЧ, играет ключевую роль для его специфического взаимодействия с Phe-43-связывающей полостью белка gp120. Вторая библиотека содержала низкомолекулярные соединения из базы Zinc с функциональными группами, участвующими в реакции азид-алкинового циклоприсоединения – основной реакции клик-химии. На основе данных сформированных библиотек с помощью программы AutoClickChem (<http://sourceforge.net/projects/autoclickchem/>) были сконструированы соединения – потенциальные анти-ВИЧ агенты, эффективность связывания которых с белком gp120 ВИЧ-1 оценивали методами молекулярного докинга (программа QuickVina 2; <http://omictools.com/quickvina-tool>).

На рис. 1 приведена химическая структура одного из десяти лучших по энергии связывания соединений, а на рис. 2 показан структурный комплекс этой молекулы с белком gp120 ВИЧ-1. Анализ структурного комплекса показывает (рис. 2), что рассматриваемый лиганд блокирует аминокислотные остатки Val-255, Asp-368, Glu-370, Ile-371, Asn-425, Met-426, Trp-427 и Gly-473 молекулярной мишени, которые, согласно данным рентгеноструктурного анализа, принимают непосредственное участие во взаимодействии с остатком Phe-43 рецептора CD4, являющимся критическим для специфического связывания ВИЧ-1 с клеткой-мишенью. При этом ароматическое кольцо лиганда погружается внутрь полости (рис. 2), имитируя боковую цепь остатка Phe-43 молекулы CD4, что, очевидно, должно приводить к блокированию ее взаимодействия с белком gp120. Близкий механизм взаимодействия с Phe-43-связывающей

полостью белка gp120 демонстрируют и остальные соединения с низкой энергией связывания, отобранные в результате высокопроизводительного виртуального скрининга, проведенного методами молекулярного докинга.

Полученные данные позволяют рассматривать сконструированные соединения в качестве перспективных базовых структур для создания новых анти-ВИЧ агентов, способных блокировать CD4-связывающий участок белка gp120 оболочки вируса.

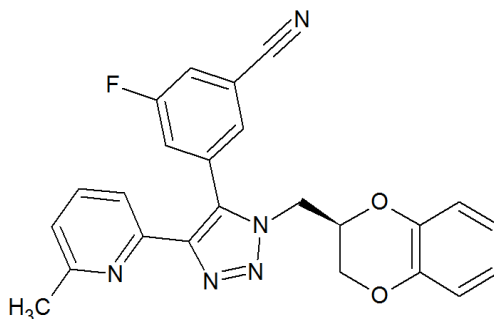


Рисунок 1 – Химическая формула соединения $C_{24}H_{18}FN_5O_2$ – одного из лучших по энергии связывания с белком gp120 ВИЧ-1.

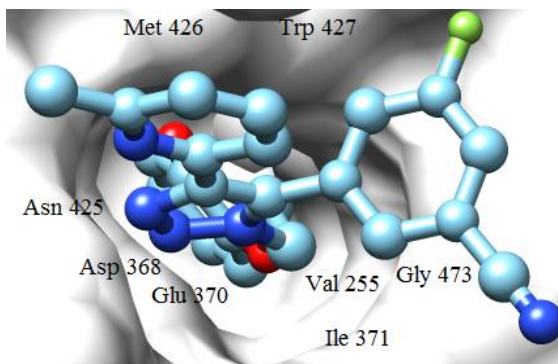


Рисунок 2 – Структурный комплекс соединения $C_{24}H_{18}FN_5O_2$ с белком gp120 ВИЧ-1.

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