

КОМПЬЮТЕРНЫЙ СКРИНИНГ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ВИЧ-1 НА ОСНОВЕ ВЫСОКОАФФИННЫХ ЛИГАНДОВ БЕЛКОВ ОБОЛОЧКИ ВИРУСА

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

¹*Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси,
Минск, Беларусь*

²*Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь*

В настоящей работе использован комплексный подход к рациональному конструированию лекарств, включающий методы виртуального скрининга, высокопроизводительного докинга и молекулярной динамики для идентификации потенциальных анти-ВИЧ агентов, представляющих пептидомиметики высокоаффинных и селективных лигандов белков оболочки вируса – нейтрализующих антител VRC01, 3074, 10E8 и клеточного рецептора CD4.

В результате проведенных исследований обнаружены пептидомиметики моноклональных анти-ВИЧ антител с широкой вирусной нейтрализацией и первичного рецептора CD4, обладающие пространственными и фармакофорными признаками, ответственными за проявление биологической активности. Показано, что найденные соединения могут проявлять высокую аффинность связывания с белками оболочки ВИЧ-1 путем имитации взаимодействий вируса с рецепторами клеточной мембраны, которые обеспечивают его прочную адсорбцию на поверхности клетки-мишени. На основе анализа данных компьютерного моделирования сделан вывод о том, что обнаруженные пептидомиметики лигандов белков оболочки вируса формируют перспективные базовые структуры для разработки эффективных ингибиторов ВИЧ-1 с широким спектром действия. Предсказано, что комбинированное использование этих низкомолекулярных соединений, блокирующих три ключевых стадии процесса проникновения ВИЧ-1 в чувствительные клетки, позволит предотвратить репликацию вируса и существенно снизить уровень вирусной нагрузки в плазме крови.

Полученные результаты могут быть использованы в работах по созданию новых анти-ВИЧ препаратов, терапевтическое действие которых основано на блокаде ранних стадий развития ВИЧ-инфекции.

Работа поддержана Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (проект Х17-004).