

IN SILICO ДИЗАЙН ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ВИЧ-1 НА ОСНОВЕ МЕТОДОЛОГИИ КЛИК-ХИМИИ

**Николаев Г.И.¹, Кашин И.А.¹, Тузиков А.В.¹,
Андрианов В.М.², Андрианов А.М.³**

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

²*Белорусский государственный аграрный технический университет,
Минск, Беларусь*

³*Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь*

На основе методологии клик-химии осуществлен *in silico* дизайн новых ингибиторов проникновения ВИЧ-1, способных имитировать первичный рецептор CD4 белка gp120 оболочки вируса. Для достижения этой цели в работе решены следующие задачи: 1. С помощью компьютерного скрининга базы данных ZINC (<http://zinc.docking.org>) идентифицированы низкомолекулярные химические соединения, которые содержат функциональные группы, участвующие в реакции азид-алкинового циклоприсоединения – основной реакции клик-химии. 2. Осуществлен компьютерный дизайн структур-кандидатов потенциальных ингибиторов проникновения ВИЧ-1 с привлечением идентифицированных соединений в качестве исходных структурных блоков. 3. Проведен отбор молекул, удовлетворяющих правилу «пяти» Липинского, накладывающего на лиганд, взаимодействующий с заданной молекулярной мишенью, условия подобия лекарству. 4. Методами высокопроизводительного докинга и молекулярной динамики исследованы структурные комплексы этих гибридных молекул с белком gp120 ВИЧ-1, в результате анализа которых отобраны 6 химических соединений, перспективных для синтеза и тестирования на противовирусную активность. Показано, что сконструированные соединения способны блокировать два консервативных участка CD4-связывающего сайта путем имитации критических взаимодействий первичного рецептора CD4 с белком gp120 ВИЧ-1. Полученные гибридные молекулы могут быть использованы для разработки новых, эффективных и безопасных лекарственных препаратов против ВИЧ-1 с широкой вирусной нейтрализацией.

Работа поддержана Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (проект X17-004).