

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРОНИКНОВЕНИЯ ВИЧ-1 С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Я.В. Лайков¹, А.В. Тузиков¹, А.М. Андрианов²

1) Объединенный институт проблем информатики, Минск, Беларусь

2) Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

E-mail: laykovyan270599@gmail.com

Методами молекулярного моделирования проведен виртуальный скрининг библиотеки биологически активных молекул, направленный на идентификацию потенциальных ингибиторов домена NHR ВИЧ-1 – участка белка gp41, критически важного для слияния мембран и проникновения вируса в клетки хозяина. Для решения этой задачи использованы методы молекулярного докинга, молекулярной динамики и расчета свободной энергии образования комплексов лиганд/NHR-gp41. В результате проведенных исследований идентифицированы шесть соединений-лидеров, проявляющих высокое сродство к домену NHR белка gp41 ВИЧ-1. Предполагается, что эти соединения формируют перспективные базовые структуры для разработки эффективных и безопасных противовирусных агентов, способных ингибировать проникновение ВИЧ-1 в клетку хозяина.

Ключевые слова: ВИЧ-1; белок gp41; домен NHR; виртуальный скрининг; молекулярный докинг; молекулярная динамика; анти-ВИЧ препараты.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на многие годы интенсивных исследований, на сегодняшний день ВИЧ-1 по-прежнему остается одним из наиболее серьезных инфекционных заболеваний, которое продолжает распространяться по всему миру. В свою очередь, лекарственные препараты, которые используются в клинике при высокоактивной антиретровирусной терапии, имеют ряд серьёзных недостатков, к числу которых в первую очередь следует отнести следующие: необходимость внутримышечных инъекций, высокая стоимость лекарств, возможное влияние на нормальные физиологические функции клеток, развитие приобретенной резистентности. В связи с этим, чрезвычайно важной задачей является разработка новых, эффективных и безопасных ингибиторов ВИЧ-1 широкого спектра действия. Одним из вариантов решения этой проблемы является перепрофилирование лекарственных средств, под которым понимается процесс определения новых терапевтических показаний для зарегистрированных ранее и доступных препаратов. Среди терапевтических мишеней тримерного комплекса гетеродимеров gp120/gp41, опосредующего проникновение ВИЧ-1 в клетку хозяина, важное значение имеет домен NHR белка gp41 ВИЧ-1, участвующий в образовании 6-ти спирального пучка 6-НВ, играющего ключевую

роль в процессе слияния мембран и проникновения вируса в клетку-мишень [1].

В настоящей работе с помощью стратегии перепрофилирования лекарств осуществлен компьютерный скрининг виртуальной библиотеки биологически активных соединений, направленной на идентификацию потенциальных ингибиторов домена NHR белка gp41 ВИЧ-1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Соединения из молекулярной библиотеки, включавшей 28 806 биоактивных молекул из химических баз данных DrugBank, ZINC15 и Selleck Chemicals, были подготовлены к расчетам с использованием программных пакетов RDKit (<https://www.rdkit.org/>) и MGLTools (<https://ccsb.scripps.edu/mgltools>). Молекулярный докинг проводили с помощью программы AutoDock Vina [2] в приближении жесткого рецептора и гибких лигандов. Структуру пептида N36, имитирующего домен NHR белка gp41, заимствовали из Банка данных белков (PDB ID 5YB3). Ячейка для докинга включала гидрофобный карман домена NHR и имела следующие параметры: $\Delta X = 26 \text{ \AA}$, $\Delta Y = 18 \text{ \AA}$, $\Delta Z = 16 \text{ \AA}$ с центром при $X = 42 \text{ \AA}$, $Y = -9 \text{ \AA}$, $Z = -20 \text{ \AA}$. Параметр, характеризующий охват конформационного пространства, задавали равным 100.

После проведения молекулярного докинга соединения из молекулярной библиотеки ранжировали по значениям экспоненциального консенсусного ранга [3] на основе данных оценочных функций AutoDock Vina [2], RFScore 4 (https://github.com/oddt/rfscorevs_binary) и NNScore 2.0 (<https://github.com/durrantlab/nnscore2>).

Перед проведением МД расчетов все небелковые компоненты в структуре домена NHR белка gp41 были удалены. Молекулярную динамику комплексов лиганд/NHR-gp41 выполняли в программном пакете Amber18 с использованием силовых полей Amber ff14SB (белок) и GAFF (лиганды). Модули Antechamber и Reduce программного пакета AmberTools18 (<https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf>) применяли соответственно для задания парциальных зарядов атомов (модель AM1-BCC) и восстановления атомов водорода. Комплексы лиганд/NHR-gp41 помещали в октаэдрическую коробку, добавляли растворитель (модель воды TIP3PBOX 15.0) и ионы Na^+ и Cl^- до значения ионной силы, равного 0,15 М. Систему минимизировали методами наискорейшего спуска (500 шагов) и сопряженных градиентов (500 шагов), нагревали от 0 до 300 К в течение 50 пс в рамках ансамбля NVT и термостата Ланжевена, а затем уравнивали в течение 50 пс при давлении 1,0 атм (ансамбль NPT, баростат Берендсена). На заключительном шаге систему уравнивали в

течение 0,5 нс при постоянном объеме и проводили молекулярную динамику длительностью 200 нс в изобарно-изотермических условиях при температуре 300 К и давлении 1 атм.

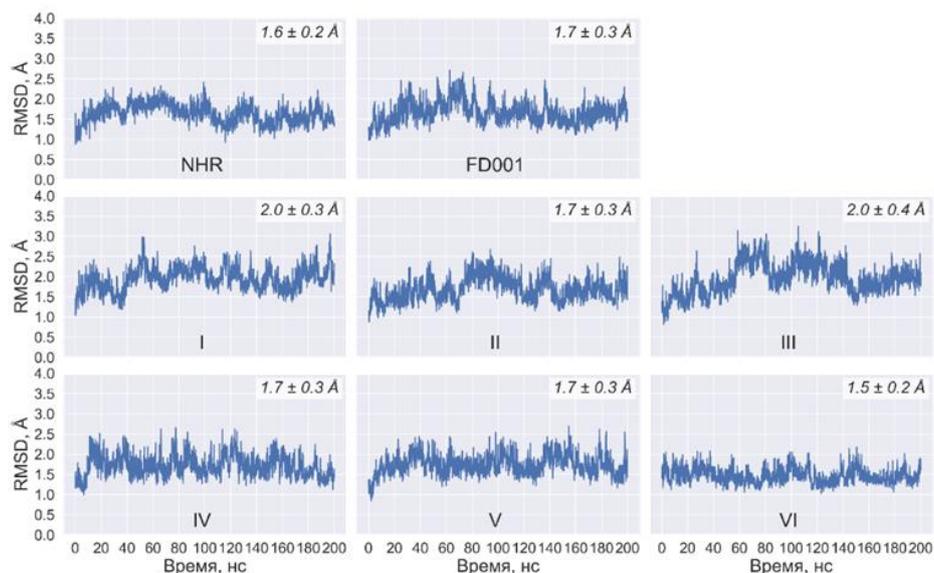
РЕЗУЛЬТАТЫ

Совместный анализ данных молекулярного докинга и МД позволил выявить 6 соединений, для которых значения свободной энергии связывания с доменом NHR белка gp41 ВИЧ-1 оказались ниже, чем полученные с использованием идентичного вычислительного протокола для контрольной молекулы FD001 (см. таблицу) – ингибитора слияния оболочечных вирусов, который блокирует образование структурного мотива 6-НВ путем взаимодействия с доменом NHR гликопротеина gp41 ВИЧ-1 [4].

Средние значения свободной энергии связывания $\langle \Delta G \rangle$, энтальпийной $\langle \Delta H \rangle$ и энтропийной $\langle T\Delta S \rangle$ составляющих свободной энергии, и соответствующие им стандартные отклонения ΔG_{STD} , $(\Delta H)_{\text{STD}}$, $(T\Delta S)_{\text{STD}}$, рассчитанные для динамических моделей комплексов идентифицированных соединений и контрольного ингибитора FD001 с NHR белка gp41 ВИЧ-1

Лиганд	$\langle \Delta H \rangle$, ккал/моль	ΔH_{STD} , ккал/ моль	$\langle T\Delta S \rangle$, ккал/ моль	$(T\Delta S)_{\text{STD}}$, ккал/ моль	$\langle \Delta G \rangle$, ккал/ моль	ΔG_{STD} , ккал/ моль
I	-37,6	6,3	-24,3	3,9	-13,2	5,1
II	-30,7	3,4	-20,1	3	-10,6	4,1
III	-32	4,5	-22,8	2,8	-9,2	4,7
IV	-30,3	4,1	-21,3	2,5	-9	4,3
V	-30,2	4,1	-21,5	2,6	-8,7	4,8
VI	-29,9	3,9	-22,1	2,9	-7,8	4,6
FD001	-30	4,2	-22,5	3,1	-7,5	4,7

Предположения о стабильности комплексов лиганд/NHR-gp41, вытекающие из данных о свободной энергии связывания (см. таблицу) подтверждают результаты анализа их МД траекторий, свидетельствующие о том, что эти комплексы не подвергаются значительным структурным перестройкам с течением времени. Этот вывод согласуется со значениями среднеквадратичных отклонений (RMSD, Root-Mean-Square Deviations) координат атомов между динамическими структурами комплексов и их исходными статическими моделями, которые близки к величинам, рассчитанным для контрольного ингибитора FD001 (рис. 1).



Временные зависимости значений RMSD (Å), рассчитанных между динамическими и стартовыми структурами комплексов лиганд/NHR-gp41. В правом верхнем углу указаны средние значения RMSD и соответствующие стандартные отклонения

ВЫВОДЫ

С помощью методов молекулярного моделирования проведен виртуальный скрининг 28 806 биологически активных молекул, направленный на идентификацию потенциальных ингибиторов ВИЧ-1, способных блокировать проникновение вируса в клетку-мишень. На основе полученных данных идентифицированы 6 соединений-лидеров, обладающих высоким сродством к домену NHR белка gp41 ВИЧ-1, что подтверждают значения свободной энергии связывания, свидетельствующие о высоком потенциале их ингибиторной активности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Atomic structure of the ectodomain from HIV-1 gp41. / Weissenhorn W., Dessen A., Harrison S.C. [et al.] // *Nature*. 1997. Vol. 387. P. 426-430. DOI: 10.1038/387426a0
2. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. // *J. Comp. Chem.* 2010. Vol. 31. P. 455-461. DOI: 10.1002/jcc.21334
3. Exponential consensus ranking improves the outcome in docking and receptor ensemble docking. / Palacio-Rodríguez K., Lans I., Cavasotto C.N. [et al.] // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. Article No. 5142. DOI: 10.1038/s41598-019-41594-3
4. The analogs of furanyl methylidene rhodanine exhibit broad-spectrum inhibitory and inactivating activities against enveloped viruses, including SARS-CoV-2 and its variants. / Pu J., He X., Xu W. [et al.] // *Viruses*. 2022. Vol. 14. P. 489. DOI: 10.3390/v14030489