Дизайн и идентификация потенциальных ингибиторов проникновения ВИЧ-1 методами *in silico* клик-химии и молекулярного моделирования

Андрианов А.М.^{*1}, Юшкевич А.М.², Босько И.П.², Карпенко А.Д.², Корноушенко Ю.В.¹, Фурс К.В.², Тузиков А.В.²

¹Институт биоорганической химии, Национальная академия наук Беларуси, 220141 Минск, Республика Беларусь

²Объединенный институт проблем информатики, Национальная академия наук Беларуси, 220012 Минск, Республика Беларусь

Аннотация. С помощью комплексного подхода, включающего методологию клик-химии, молекулярный докинг, квантовую механику и молекулярную динамику, осуществлен компьютерный дизайн ингибиторов ВИЧ-1, способных потенциальных блокировать мембрано-проксимальную внешнюю область белка gp41, играющую важную роль в процессе слияния мембран вируса и клетки хозяина. моделирования Методами молекулярного выполнена оценка сконструированных эффективности связывания соединений с пептидом MPER ВИЧ-1, в результате которой идентифицированы соединений, характеризующихся левять химических высокой аффинностью связывания с этим функционально важным участком Полученные оболочки вируса. данные свидетельствуют 0 перспективности использования этих соединений в работах по созданию новых противовирусных препаратов – ингибиторов слияния ВИЧ, блокирующих ранние стадии развития ВИЧ инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-1, белок gp41, мембрано-проксимальная внешняя область, ингибиторы слияния ВИЧ, клик-химия, молекулярное моделирование, противовирусные препараты.

введение

Несмотря на то, что вирус иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) в настоящее время является одним из наиболее изученных вирусов, эффективные лекарства для профилактики и терапии ВИЧ-инфекции до сих пор не созданы [1]. С начала эпидемии СПИДа более 75 миллионов человек были инфицированы ВИЧ-1 и около половины из умерли [1]. Ha сегодняшний день разработка универсальной них уже профилактической анти-ВИЧ вакцины представляет собой единственный способ для предотвращения распространения пандемии СПИДа [2]. Однако ВИЧ-1 использует многочисленные механизмы, которые обеспечивают защиту вируса от иммунной атаки, что создает значительные препятствия на пути решения проблемы [2, 3].

До 1996 года в практической медицине использовали несколько вариантов антиретровирусной терапии, стратегия которой заключалась в профилактике оппортунистических заболеваний. Лечение ВИЧ-инфекции достигло значительного прогресса в середине 90-х годов благодаря созданию ингибиторов обратной

^{*}alexande.andriano@yandex.ru

транскриптазы и протеазы, а также разработке различных эффективных схем лечения [4, 5]. В начале 90-х годов антиретровирусные препараты, такие как зидовудин, диданозин, зальцитабин и др., назначались в режиме монотерапии ВИЧ-1, а с 1996 года стандартным методом лечения стало применение лекарственного «коктейля», представляющего различные комбинации антиретровирусных препаратов [4, 5]. Большинство ИЗ применяемых В антиретровирусной терапии препаратов взаимодействуют с вирусными ферментами – обратной транскриптазой и протеазой. Однако они не могут предотвращать проникновение вируса в клетку-мишень, что повышает внимание к ингибиторам проникновения ВИЧ-1, которые способны вмешиваться в ранние стадии жизненного цикла вируса путем блокирования процессов адсорбции и слияния мембран [4, 5]. К преимуществам этих соединений можно отнести создание ими препятствия проникновению вируса в новые целевые клетки, уменьшение числа латентных резервуаров ВИЧ, возможность совместного использования с другими агентами, замедление общей скорости внедрения ВИЧ, что делает вирус более чувствительным к другим ингибиторам. В последние годы было разработано и протестировано большое число ингибиторов проникновения ВИЧ-1 с различными механизмами действия, но только четыре из них – маравирок, энфувиртид, фостемсавир и ибализумаб – были одобрены для клинического использования [6, 7, 8– 13]. Однако недостатки этих препаратов значительно ограничивают их применение в антиретровирусной терапии. Поскольку маравирок взаимодействует с корецептором CCR5 клетки-мишени, а не с молекулярной мишенью, этот препарат не используется в стандартных режимах лечения и применяется только для терапии пациентов, инфицированных CCR5-тропными штаммами ВИЧ-1 [4-6]. Основными недостатками лечения энфувиртидом, который связывается с белком gp41 и предотвращает слияние мембран вируса и клетки хозяина, является необходимость двукратного ежедневного внутримышечного введения и его высокая стоимость [4, 5, 7]. Кроме того, клиническое применение энфувертида ограничено его относительно низкой активностью, низким барьером лекарственной устойчивости генетическим И коротким периодом полувыведения. Ибализумаб – первое моноклональное антитело, которое было одобрено в 2018 году для лечения ВИЧ-инфекции, связывается с клеточным рецептором CD4 и блокирует проникновение вируса в клетку-мишень при сохранении нормальной иммунной функции [8-10]. В комбинации с другими антиретровирусными ибализумаб рекомендуется в США для лечения взрослых с препаратами множественной лекарственной устойчивостью к ВИЧ, у которых отсутствует текущий режим антиретровирусной терапии, а в Европейском Союзе этот препарат показан для лечения взрослых пациентов в тех случаях, когда невозможно разработать другую супрессивную противовирусную терапию [8–10]. Новый ингибитор проникновения ВИЧ-1 фостемсавир применяется в клинической практике с 2020 года для терапии ВИЧ-1-инфекции у пациентов с большим опытом лечения, у которых развилась устойчивость к нескольким существующим антиретровирусным препаратам и которые имеют ограниченные возможности лечения [11–13].

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о необходимости поиска новых ингибиторов проникновения ВИЧ-1 с широкой вирусной нейтрализацией и приемлемыми фармакокинетическими и токсикологическими параметрами. В настоящее время в качестве перспективных мишеней для разработки молекул с требуемыми свойствами рассматриваются четыре функционально консервативных области оболочки ВИЧ-1, формирующие эпитопы для связывания нейтрализующих анти-ВИЧ антител широкого спектра действия. Эти области включают сайт связывания для клеточного рецептора CD4, домены V1/V2 и V3 белка gp120, проксимальную внешнюю область мембраны трансмембранного белка gp41 и gp120/gp41 интерфейс [3, 14]. Одним из участков, критически важных для слияния мембран вируса и клетки-

мишени, является мембрано-проксимальная внешняя область MPER (Membrane-Proximal External Region) белка gp41, блокирование которой может привести к нейтрализации вирионов ВИЧ-1, циркулирующих в разных регионах мира [15]. В частности, одно из самых эффективных антител к ВИЧ-1 – моноклональное антитело (MKA) 10E8 – нейтрализует около 98 % вирусных частиц из разных подтипов вируса путем специфического связывания с пептидом MPER белка gp41 [15]. Однако в настоящее время нет лицензированных противовирусных средств, ингибирующих эту область белка gp41 и, поэтому, работы по их созданию имеют большое научное и практическое значение. В связи с этим, в последние годы участок MPER белка gp41 рассматривается в качестве перспективной мишени для разработки новых эффективных ингибиторов проникновения ВИЧ-1 [16–18].

Цель исследования: с помощью комплексного подхода, включающего методологию клик-химии [19], молекулярный докинг, квантовую механику и молекулярную динамику, осуществить компьютерный дизайн потенциальных ингибиторов ВИЧ-1, способных блокировать пептид MPER белка gp41. Идентифицировать молекулы, перспективные для создания новых эффективных анти-ВИЧ препаратов, терапевтическое действие которых основано на ингибировании процесса слияния мембран вируса и клетки-мишени.

Для достижения поставленной цели были проведены исследования, включающие следующие этапы:

1. В рамках концепции клик-химии [19] осуществлен *in silico* дизайн низкомолекулярных химических соединений, содержащих ароматические системы – элемент структуры, способный обеспечить специфические π-π-взаимодействия с насыщенным ароматическими остатками пептидом MPER белка gp41.

2. С помощью молекулярного докинга построены структурные комплексы сконструированных соединений с пептидом MPER белка gp41 и выполнена их энергетическая оптимизация методами квантовой химии.

3. Выполнены молекулярно-динамические (МД) расчеты комплексов лиганд/gp41 и рассчитаны свободные энергии их образования.

4. Проведена оценка эффективности связывания сконструированных соединений с пептидом MPER в терминах значений свободной энергии Гиббса, на основе которой осуществлен отбор молекул, перспективных для синтеза и тестирования на противовирусную активность.

В результате выполненных исследований идентифицированы соединения-лидеры, эффективно взаимодействующие с пептидом MPER белка gp41, который образует консервативный эпитоп для связывания ряда нейтрализующих антител широкого спектра действия, включая MKA 10E8 [15].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для конструирования потенциальных лигандов белка gp41 использовали методологию клик-химии, позволяющую сгенерировать наиболее вероятные структуры кандидатов биологически активных соединений и существенно ускорить процесс создания новых лекарственных препаратов [19]. Для решения этой задачи с помощью программы DataWarrior (<u>http://www.openmolecules.org/help/basics.html</u>) [20] были созданы две молекулярные библиотеки. Одна из этих библиотек (библиотека 1) включала отобранные из базы данных Zinc15 (<u>http://zinc.docking.org</u>) [21] небольшие молекулы (молекулярная масса < 250 Да) с азидной или алкиновой группами и ароматическими фрагментами, а вторая (библиотека 2) – все низкомолекулярные соединения (молекулярная масса < 250 Да), имеющие азидную или алкиновую группы. На следующем этапе соединения из сформированных библиотек были использованы в качестве исходных реагентов для моделирования клик-реакции азид-алкинового

АНДРИАНОВ и др.

циклоприсоединения [19] AutoClickChem с программы помощью (http://sourceforge.net/projects/autoclickchem/) [22], которая рассматривала все возможные комбинации молекул из библиотек 1 и 2. В результате была сформирована молекулярная база данных, включавшая более 1 миллиона химерных молекул, в которой 86 тысяч 960 соединений удовлетворяли "правилу пяти" Липинского [23]. Затем эти соединения были подвергнуты процедуре "фильтрации" для удаления содержащих потенциально канцерогенные функциональные молекул, группы (<u>http://toxtree.sourceforge.net/</u>) и группы, не удовлетворяющие набору правил. используемых для идентификации соединений, которые могут препятствовать проведению биомедицинских испытаний, что позволяет исключить их из наборов для скрининга (https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm301008n). С помощью этой процедуры были отобраны 28 969 соединений. Оценку потенциальной ингибирующей активности этих соединений проводили методами молекулярного докинга.

Молекулярный докинг выполняли с помощью программы OuickVina 2 (https://qvina.github.io) [24] с учетом конформационной подвижности лиганда. Структуру пептида MPER белка gp41 выделяли из его комплекса с Fab-фрагментом МКА 10E8 [15] (код 4G6F в Банке данных белков; http://www.rcsb.org/pdb/). Атомы водорода добавляли к структуре белка gp41 с использованием программного пакета AutoDockTools (http://autodock.scripps.edu/resources/adt). Ячейка для докинга с параметрами $\Delta X = 13$ Å, $\Delta Y = 17$ Å, $\Delta Z = 17$ Å и центром при X = 49 Å, Y = 10 Å, Z = -6 Å включала "шарнирную" область эктодомена белка gp41, которая обеспечивает конформационную подвижность пептида MPER, необходимую для проявления им функциональной активности в процессе слияния мембран [15]. Параметр. характеризующий полноту поиска (охват конформационного пространства), был задан равным 50 (https://qvina.github.io).

После проведения докинга комплексы лиганд/gp41 анализировали с помощью оценочной функции RF-Score-VS (https://www.nature.com/articles/srep46710) [25], предназначенной для предсказания на основе данных молекулярного докинга биологически активных молекул. При использовании порогового значения константы диссоциации комплексов $K_d = 1.0$ мкМ, рекомендованного разработчиками оценочной функции RF-Score-VS (https://www.nature.com/articles/srep46710) [25], были отобраны 24 825 соединений и соответствующих им комплексов. Для ранжирования этих комплексов по величине энергии связывания с пептидом МРЕК использовали две оценочные функции _ Vina (https://qvina.github.io) [24] И RF-Score-4 (<u>https://pjballester.wordpress.com/software/</u>) [26]. Для каждой оценочной функции выбирали 30 лучших решений докинга, что позволило идентифицировать 58 соединений, комплексы которых с пептидом MPER анализировали методами молекулярной динамики.

Молекулярную динамику комплексов лиганд/gp41 проводили с помощью программного пакета Amber18 в силовых полях ff14SB (пептид MPER) и GAFF (лиганды) (https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf) [27]. Для задания парциальных зарядов атомов использовали модуль Antechamber программного пакета AmberTools18 (https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf) [27]. Атомы водорода добавляли с помощью tleap AmberTools18 (https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf) программы [27]. Комплексы помещали в кубическую коробку, заполняли растворителем (модель воды TIP3P; <u>https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf</u>) [27] и добавляли ионы Na+ и Cl- до значения ионной силы, равного 0.10 моль/л. Систему минимизировали методами наискорейшего спуска (500 шагов) и сопряженных градиентов (500 шагов), нагревали от 0 К до 300 К в течение 50 пс в рамках статистического ансамбля NVT и термостата Ланжевена, а затем уравновешивали в течение 50 пс и давлении 1.0 атм. (ансамбль NPT, баростат Берендсена). На заключительном шаге систему уравновешивали в течение 0.5 нс при постоянном объёме и проводили молекулярную динамику в изобарно-изотермических условиях при температуре 300 К и давлении 1 атм. Молекулярная динамика включала три последовательных этапа, на которых выполняли МД расчеты длительностью 10 нс (этап 1), 50 нс (этап 2) и 100 нс (этап 3). На этапе 1 генерировали траектории 58 комплексов, идентифицированных с помощью оценочных функций Vina (https://qvina.github.io) [24] **RF-Score-**И 4 (https://pjballester.wordpress.com/software/) [26]. Для отбора наиболее перспективных комплексов, подлежащих анализу на втором и третьем этапах МД расчетов, методом MM/GBSA [28] рассчитывали значения энтальпийных составляющих ΔH свободной энергии их образования, соответствующих им стандартных отклонений, стандартных ошибок среднего и доверительных интервалов (CI, Confidence Interval) с верхним пределом 95 %. Полученные данные анализировали с помощью следующей процедуры: а) к наименьшему значению энтальпии связывания ΔH_{\min} прибавляли погрешность метода MM/GBSA, составляющую ≈ 2.9 ккал/моль [28]; б) комплексы *i*, удовлетворяющие условию $\Delta H_i \leq \Delta H_{\min} + 2.9$ ккал/моль, включали в группу, в которой комплекс *j* имел наибольшее значение энтальпии ΔH_{max} ; в) в группу включали также комплексы, которые удовлетворяли условию $\Delta H_i - CI_i \leq \Delta H_{\text{max}} + CI_{\text{max}}$. В результате формирования групп перспективных соединений для этапа 2 МД расчетов были отобраны 22 лучших комплекса, а для этапа 3 – 14 комплексов, для которых генерировали МД траектории длительностью 100 нс. После расчета свободной энергии Гиббса $\Delta G = \Delta H - T \Delta S$ (ΔH и ΔS – соответственно энтальпийная и энтропийная компоненты свободной энергии; Т – абсолютная температура, равная 298.15 К) с помощью приведенной выше процедуры были отобраны девять соединений – наиболее вероятных ингибиторов слияния ВИЧ-1, способных блокировать пептид MPER белка gp41. Интегрирование уравнений движения Ньютона осуществляли с помощью "leap-frog" (https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf) алгоритма [27] с шагом интегрирования 2.0 фс. Для фиксации длин связей, в образовании которых участвуют атомы водорода, применяли алгоритм SHAKE (https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf) [29]. Максимальное расстояние, на котором учитывали электростатические взаимодействия, задавали равным 8.0 Å. Для расчета энергии электростатических взаимодействий использовали метод Эвальда (https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf) [27].

Статические модели девяти структурных комплексов, отобранных на основе данных молекулярной динамики, оптимизировали с помощью полуэмпирического метода PM7 (<u>http://openmopac.net</u>) квантово-химического [30], позволяющего существенно улучшить точность предсказания ориентации лиганда в активном центре белка [31]. Квантово-химические расчеты выполняли в программном пакете MOPAC2016 (http://openmopac.net) с неявной моделью растворителя в рамках приближения COSMO (COnductor-like Screening MOdel) [32, 33] при значении диэлектрической проницаемости, равном 78.4. При подготовке к оптимизации в структурах комплексов восстанавливали атомы водорода и оптимизировали их геометрию методом РМ7 при фиксации координат тяжелых атомов. Для ускорения вычислений использовали метод локализованных орбиталей в форме алгоритма линейного масштабирования SCF MOZYME (http://openmopac.net) [30]. Градиент котором завершается процесс оптимизации, энергии, при задавали равным 5 ккал/моль/Å.

Межмолекулярные взаимодействия в статических моделях комплексов лиганд/gp41 идентифицировали с помощью программы BINANA (<u>http://nbcr.ucsd.edu/data/sw/hosted/binana/</u>] [34]. Трехмерные структуры комплексов визуализировали средствами программы PyMol (<u>https://pymol.org/2/</u>). Величины энергии связывания рассчитывали с использованием классической оценочной функции

АНДРИАНОВ и др.

Vina (<u>https://qvina.github.io</u>) [24], а затем проводили их переоценку оценочными функциями машинного обучения RF-Score-4 (<u>https://pjballester.wordpress.com/software/</u>) [26] и NNScore 2.0 (<u>https://git.durrantlab.pitt.edu/jdurrant/nnscore2</u>) [35].

Средние значения энергии связывания для динамических моделей комплексов лиганд/gp41 рассчитывали с помощью метода MM/GBSA [28] в программном пакете AMBER 18 (https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf) [27]. При оценке свободной энергии первые 20 нс МД моделирования отводили на релаксацию системы и не учитывали в расчетах. Энергию связывания вычисляли для 400 точек МД траектории, разделенных во времени интервалом 0.2 нс. Для расчета полярной составляющей энергии сольватации использовали континуальную модель растворителя Пуассона-Больцмана с ионной силой 0.10 моль/л. Неполярные компоненты свободной энергии расчетов площади гидратации вычисляли на основе поверхности, доступной растворителю (<u>https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf</u>) [27]. Энтропийную компоненту свободной энергии Гиббса рассчитывали с использованием программного модуля Nmode (https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf) [27]. Анализ МД траекторий выполняли программного **CPPTRAJ** AmberTools 18 помощью модуля пакета с (https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf) [27].

В качестве позитивного контроля на заключительном этапе МД расчетов использовали структуру комплекса Fab-фрагмента антитела 10E8 с пептидом MPER в кристалле (код 4G6F в Банке данных белков; <u>http://www.rcsb.org/pdb/</u>) [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных позволил идентифицировать девять соединенийлидеров, демонстрирующих высокую эффективность связывания с пептидом MPER белка gp41 ВИЧ-1. На рисунке 1 представлены химические структуры этих соединений, а в таблице 1 приведены их физико-химические параметры, определяющие такие важные свойства лекарственного средства, как адсорбция, распределение, метаболизм и выведение.

Лиганд	Химическая формула	Молекулярная масса (Да)	LogP	Число доноров водородной связи	Число акцепторов водородной связи
Ι	$C_{24}H_{17}N_7O_2$	435.44	2.90	1	7
II	$C_{26}H_{18}N_4O$	402.45	4.10	1	4
III	$C_{23}H_{20}N_4O_2$	384.43	3.55	0	4
IV	$C_{24}H_{25}N_5O_4$	447.49	2.80	1	8
V	$C_{23}H_{22}N_6O$	398.46	2.68	1	4
VI	$C_{23}H_{22}N_6O$	398.46	2.74	1	4
VII	$C_{22}H_{31}N_3O_4$	401.50	2.91	2	6
VIII	$C_{18}H_{23}N_5O_4$	373.41	1.45	2	8
IX	$C_{24}H_{18}FN_5O_3$	443.43	3.76	1	8

Таблица 1. Физико-химические параметры идентифицированных соединений – потенциальных ингибиторов слияния ВИЧ-1

Приведенные данные получены с помощью веб-сервера SwissADME (<u>http://www.swissadme.ch</u>) [36]; LogP – липофильность соединения.



Рис. 1. Химические структуры идентифицированных соединений. Приведены названия соединений согласно систематической номенклатуре IUPAC.

Исследование структурных комплексов лиганд/gp41 (рис. 2) показывает, что для них характерно наличие специфических π - π взаимодействий между π -сопряженными системами лигандов и молекулы-мишени (табл. 2). При этом во всех рассматриваемых комплексах ароматические кольца лигандов образуют π - и/или Т-стэкинг с боковыми цепями консервативных остатков Trp-670, Trp-672 и Trp-678 белка gp41 (табл. 2). Существенный вклад в энергетическую стабилизацию структурных комплексов вносят ван-дер-ваальсовы взаимодействия (табл. 2), образующие широкую сеть межмолекулярных контактов, суммарное число которых варьирует от сорока (соединение VII) до семидесяти одного (соединение VI). Данные, приведенные в таблице 2, свидетельствуют о том, что все анализируемые соединения участвуют в вандер-ваальсовых взаимодействиях с консервативными остатками Trp-666, Trp-670 и Trp-672 (табл. 2, рис. 2). Полученные результаты представляют интерес в связи с тем, что именно эти остатки триптофана играют важную роль в процессе слияния мембран: известно [37, 38], что их замещение на аланин предотвращает проникновение вируса в клетку-мишень. Кроме π - π взаимодействий и ван-дер-ваальсовых контактов, соединения II, IV, VII, VIII и IX формируют водородные связи с остатками Trp-670 (лиганды II, VII и VIII), Trp-672 (лиганды IV, VIII и IX) и S668 (лиганды IV, VII и VIII).



Рис. 2. Интерфейсы структурных комплексов соединений I–IX с пептидом MPER белка gp41 ВИЧ-1. Соединения изображены с использованием модели "шарик–палочка-шарик". Приведены аминокислотные остатки пептида MPER, участвующие в межмолекулярных взаимодействиях с лигандами (табл. 2). Водородные связи показаны пунктирными линиями. Нумерация остатков пептида MPER соответствует их позициям в аминокислотной последовательности белка gp41.

ДИЗАЙН И ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРОНИКНОВЕНИЯ ВИЧ-1

Ван-дер-ваальсовы π - π взаимодействия 1 Водородные связи³ Лиганд контакты² A667(11), W672(6), W670 (π) S668(5), D664(1), W672 (T) Ι I675(6), W666(7), W670(T) W670(11) I675(12), L679(6), I682(1), W666(10), OH...**N[W670] Π W670 (π) A667(11), W672(12), W670(15) I675(13), W666(2), A667(9), W670(7), III W672(T) W672(9), S668(2), W678(2), L679(2) W666(5), A667(10), W672 (π) S668(1), W670(12), OH...**N[S668] W670(T) N671(2), W672(16), O...*HN[W672] IV W672 (T) F673(3), I675(8) W670 (катион-лвзаимодействие) I675(15), W670(10), W678 (π) W678(25), I682(1), V W666(3), A667(9), W670(T) W672(4), L679(2) I675(14), W670(11), W678(26), I682(1), VI W678 (π) W666(4), A667(9), W672(4), L679(2) OH...**O[S668] A667(7), S668(3), W672 (T) OH...*O[W670] VII W672(8), I675(8), W670(T) W666(5), W670(9) OH...**O[S668] A667(8), S668(4), W672 (T) O...*HN[W672] W672(9), N671(3), VIII OH...*O[W670] W670(T) F673(2), I675(8), W666(3), W670(7) W666(10), I675(12), W670(T) W670(6), A667(8), N...*HN[W672] IX W672 (T) W678(1), L679(2), W672(11), S668(1)

Таблица 2. Межмолекулярные взаимодействия, реализующиеся в структурных комплексах идентифицированных соединений с пептидом MPER белка gp41 ВИЧ-1

¹Аминокислотные остатки пептида MPER белка gp41, участвующие в π-π взаимодействиях. В круглых скобках приведен тип π-π взаимодействия: π – π-стэкинг, Т – Т-стэкинг.

²Представлены аминокислотные остатки белка gp41, формирующие ван-дер-ваальсовы контакты с лигандами. В круглых скобках указано число контактов.

³Первыми указаны доноры или акцепторы водородной связи, принадлежащие молекуле лиганда, а вторыми – соответствующие атомы или функциональные группы остатков белка gp41, приведенных в квадратных скобках в однобуквенном коде. Символом * отмечены атомы основной цепи белка, а символом ** – атомы боковой цепи.

Визуализация структурных комплексов, построенных методами молекулярного докинга и квантовой химии, показывает (рис. 2), что анализируемые соединения

блокируют "шарнирную" область пептида MPER белка gp41 и прилегающие к ней участки N- и C-спиралей, с которыми, согласно данным рентгеноструктурного анализа [15], взаимодействует МКА 10Е8. При этом остатки "шарнирной" области Trp-670 и Trp-672 представляют собой ключевые аминокислоты линейного эпитопа, используемого антителом для специфического связывания с белком gp41 [15]. Полученные данные о межмолекулярных взаимодействиях в комплексах лиганд/gp41 (табл. 2, рис. 2) позволяют предположить, что, как и в случае антитела 10Е8, именно эти консервативные остатки триптофана могут быть ответственными за механизм "узнавания" лигандами пептида MPER, обеспечиваемый специфическими π-π взаимодействиями между π-сопряженными системами их ароматических колец.

Таким образом, результаты молекулярного докинга показывают, что идентифицированные соединения способны к эффективным взаимодействиям с пептидом MPER, приводящим к блокаде аминокислотных остатков белка gp41, важных для слияния мембран вируса и клетки хозяина. При этом все сконструированные лиганды характеризуются близким механизмом связывания, основу которого формируют π - π -взаимодействия и ван-дер-ваальсовы контакты (табл. 2).

Эффективность межмолекулярных взаимодействий обнаруженных соединений с пептидом MPER подтверждают низкие значения свободной энергии связывания, предсказанные с помощью оценочных функций Vina, RF-Score-4 и NNScore 2.0 (табл. 3), что указывает на их высокое сродство с функционально важной областью белка gp41.

Лиганд	$\Delta G_{ m VINA}$, ккал/моль	$\Delta G_{ m RFScore4}$, ккал/моль	$\Delta G_{ m NNScore\ 2.0},$ ккал/моль
Ι	-8.2	-7.97	-11.66
II	-8.3	-8.18	-10.00
III	-8.4	-7.76	-10.56
IV	-7.7	-8.27	-11.01
V	-8.2	-7.47	-9.93
VI	-8.2	-7.38	-9.85
VII	-6.4	-8.13	-9.91
VIII	-6.8	-8.11	-10.58
IX	-8.3	-8.31	-11.49

Таблица 3. Значения свободной энергии связывания ΔG , рассчитанные для статических моделей комплексов лиганд/gp41 с помощью оценочных функций Vina, RFScore4 и NNScore 2.0

Безусловно, при анализе результатов молекулярного докинга следует иметь в виду, что этот подход к моделированию структуры комплексов белков с лигандами и к оценке энергии межмолекулярных взаимодействий использует различные приближения, которые варьируют от упрощенных форм уравнений до приближений, ограничивающих размер системы и фундаментальных приближений в уравнениях, необходимых для решения задачи. Тем не менее, данные молекулярной динамики структурных комплексов идентифицированных соединений с пептидом МРЕК белка gp41 в целом согласуются с выводами, сделанными на основе анализа результатов молекулярного докинга. Согласно проведенным МД расчетам, комплексы лиганд/gp41 энергетически стабильны на МД траекториях, о чем свидетельствуют средние значения свободной энергии их образования и соответствующие им величины стандартных отклонений (табл. 4). Низкие средние значения свободной энергии связывания,

ДИЗАЙН И ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРОНИКНОВЕНИЯ ВИЧ-1

рассчитанные для динамических моделей идентифицированных соединений, связанных с пептидом MPER (табл. 4), подтверждают приведенное выше предположение, согласно которому все сконструированные соединения демонстрируют высокую аффинность связывания с белком gp41. С учетом стандартной ошибки метода MM/GBSA [28] полученные данные дают основание предположить, что соединения I–VII обнаруживают более низкие средние значения свободной энергии связывания по сравнению с антителом 10E8, использованным в расчетах в качестве позитивного контроля (рис. 3, табл. 4). При этом соответствующие величины для соединений VIII и IX близки к значению –17.27 ккал/моль, предсказанному для этого антитела с помощью идентичного вычислительного протокола (рис. 3, табл. 4).

Таблица 4. Средние значения свободной энергии связывания $<\Delta G >$ и соответствующие им стандартные отклонения ΔG_{STD} , рассчитанные для динамических моделей комплексов лиганд/gp41 и 10E8/gp41

Лиганд	<ΔH>, ккал/моль	ΔH _{STD} , ккал/моль	<tδs>, ккал/моль</tδs>	(<i>TΔS</i>) _{STD} , ккал/моль	<ΔG>, ккал/моль	ΔG _{STD} , ккал/моль
Ι	-52.31	2.82	-20.81	3.21	-31.50	4.52
II	-47.99	2.90	-18.67	3.34	-29.32	4.46
III	-47.99	5.01	-18.72	3.76	-29.27	6.04
IV	-45.64	4.97	-20.60	3.28	-25.04	5.84
V	-43.76	4.20	-18.85	3.99	-24.91	5.58
VI	-46.00	2.66	-21.23	3.36	-24.77	4.14
VII	-43.32	4.14	-18.69	3.75	-24.63	5.19
VIII	-42.83	3.43	-20.70	3.34	-22.13	4.51
IX	-39.76	5.17	-18.26	3.99	-21.50	6.63
10E8	-54.63	4.96	-37.36	5.76	-17.27	6.61

 $<\!\!\Delta H\!\!>$ и $<\!\!T\Delta S\!\!>$ – соответственно средние значения энтальпийной и энтропийной составляющих свободной энергии; $(\Delta H)_{STD}$ и $(T\Delta S)_{STD}$ – соответствующие этим значениям стандартные отклонения.







Рис. 4. Временные зависимости значений RMSD (Å), рассчитанных между динамическими и стартовыми структурами комплексов идентифицированных соединений с пептидом MPER белка gp41. Средние значения RMSD и стандартных отклонений составляют 1.10 ± 0.27 Å (соединение I), 3.44 ± 0.40 Å (соединение II), 2.74 ± 0.53 Å (соединение III), 2.21 ± 0.59 Å (соединение IV), 2.65 ± 0.61 .Å (соединение V), 1.69 ± 0.52 Å (соединение VI), 2.03 ± 0.65 Å (соединение VII), 1.71 ± 0.42 Å (соединение VIII) и 3.88 ± 1.12 Å (соединение IX). В расчетах использовали атомы основной цепи молекулы-мишени.

В пользу относительной стабильности комплексов лиганд/gp41 свидетельствуют также данные о средних значениях среднеквадратичных отклонений (RMSD, root-mean square deviation) координат атомов их динамических моделей от стартовых структур соединений I–IX, связанных с пептидом MPER белка gp41 (рис. 4). Из рисунка 4 видно, что рассматриваемые комплексы не претерпевают значительных структурных перестроек во временном интервале 80 нс, что подтверждается средними значениями RMSD, рассчитанными на основе анализа МД траекторий.

Анализ данных о вкладах индивидуальных аминокислот пептида MPER в энтальпиию связывания позволил идентифицировать остатки белка gp41, доминирующие во взаимодействии с идентифицированными соединениями. Из данных таблицы 5 следует, что существенный вклад в образование стабильных комплексов с соединениями I–IX вносят остатки Leu-660, Leu-663, Trp-666, Ala-667, Trp-670, Ile-675, Trp-678 и Leu-679. Именно эти остатки пептида MPER выполняют функцию "горячих точек" связывания, помогая лигандам эффективно взаимодействовать с функционально важным участком эктодомена белка gp41.

Таблица 5. Средние значения и стандартные отклонения энтальпии связывания для индивидуальных аминокислотных остатков пептида MPER белка gp41 в комплексах с соединениями I–IX

Лиганд									
Остаток	Ι	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
		Вклад ос	статка в э	нтальпи	о связыв	ания (кка	л/моль)		
L660	-0.9 ± 0.3	-0.8 ± 0.5	-1.2 ± 0.7	-1.4 ± 1.0	-0.8 ± 0.4	-1.3 ± 0.6	-1.5 ± 0.6	-1.4 ± 0.7	-0.9 ± 0.8
L661	-2.5 ± 0.4	_	-1.8 ± 0.9	-0.5 ± 0.5	_	-0.5 ± 0.5	-1.0 ± 0.7	-1.9 ± 0.6	_
L663	-2.1 ± 0.5	-3.3 ± 0.6	-1.5 ± 0.6	-2.5 ± 0.8	-2.1 ± 0.6	-2.3 ± 0.6	-1.4 ± 0.5	-1.9 ± 0.6	-2.7 ± 0.7
D664	-1.2 ± 0.3	-0.5 ± 0.3	-0.7 ± 0.5	_	-0.7 ± 0.4	_	_	-1.2 ± 0.5	-0.5 ± 0.4
W666	-1.5 ± 0.9	-2.1 ± 0.6	-1.5 ± 0.6	-1.9 ± 1.0	-1.2 ± 0.4	-0.8 ± 0.4	-2.4 ± 0.9	-0.9 ± 0.7	-1.4 ± 1.0
A667	-1.1 ± 0.3	-1.1 ± 0.4	-1.1 ± 0.3	-1.2 ± 0.4	-0.8 ± 0.4	-1.3 ± 0.4	-1.0 ± 0.4	-1.7 ± 0.8	-1.1 ± 0.4
W670	-2.4 ± 0.8	-2.5 ± 0.6	-2.9 ± 0.7	-2.5 ± 0.9	-1.3 ± 0.6	-2.4 ± 0.5	-2.6 ± 0.6	-1.0 ± 0.6	-1.5 ± 0.7
W672	-0.8 ± 0.3	_	_	_	_	-0.9 ± 0.5	_	_	_
I675	-2.8 ± 0.5	-2.6 ± 0.4	-1.8 ± 0.4	-2.7 ± 0.7	-2.7 ± 0.6	-3.1 ± 0.6	-2.4 ± 0.5	-1.6 ± 0.4	-2.2 ± 0.5
W678	-3.3 ± 0.5	-3.3 ± 0.5	-3.8 ± 0.6	-3.0 ± 0.6	-3.1 ± 0.5	-3.2 ± 0.5	-2.4 ± 0.9	-2.3 ± 0.7	-3.3 ± 0.6
L679	-1.6 ± 0.4	-15 ± 0.4	-1.6 ± 0.5	-1.2 ± 0.5	-1.7 ± 0.7	-0.7 ± 0.7	-1.1 ± 0.3	-1.3 ± 0.5	-1.0 ± 0.6
I682	_	-0.9 ± 0.5	-0.7 ± 0.3	_	-2.5 ± 0.9	_	-0.8 ± 0.3	-1.2 ± 0.7	-

Приведены данные для остатков пептида MPER с энтальпией ≤ −0.5 ккал/моль. Жирным шрифтом выделены остатки пептида, вносящие значительный вклад в энтальпию связывания.

Расчет величин среднеквадратичных колебаний (RMSF, root-mean square fluctuations) индивидуальных остатков пептида MPER, используемых в качестве количественной меры гибкости каждой аминокислоты во время моделирования молекулярной динамики, свидетельствует о малых внутренних движениях остатков, доминирующих в интерфейсе лиганд/gp41, что соответствует данным об их вкладах в энтальпию связывания (рис. 5, табл. 6).



Рис. 5. Значения RMSF (Å) для каждого остатка аминокислотной последовательности пептида MPER белка gp41 BИЧ-1.

ДИЗАЙН И ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРОНИКНОВЕНИЯ ВИЧ-1

Лиганд									
Остаток	Ι	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Значения RMSF (Å)									
L660	0.6	1.1	1.7	1.8	1.9	1.1	1.2	1.1	2.2
L663	0.6	0.9	1.1	1.4	1.2	0.8	1.2	0.9	1.9
W666	0.8	1.1	1.2	1.5	1.2	0.8	1.0	1.1	2.0
A667	0.7	1.0	1.2	1.3	1.2	0.7	1.0	1.2	1.5
W670	0.6	0.7	0.8	1.0	1.0	0.7	0.9	0.9	1.3
I675	0.5	0.6	0.6	0.8	0.9	0.7	0.7	0.6	0.9
W678	0.6	0.8	1.2	1.1	1.0	0.9	0.8	0.7	1.2
L679	0.7	0.9	1.4	1.5	1.2	1.0	1.0	0.9	1.2

Таблица 6. Значения RMSF для аминокислотных остатков пептида MPER, образующих "горячие точки" связывания с соединениями I–IX (табл. 5)

Данные об аффинности связывания сконструированных соединений (рис. 1) с пептидом MPER белка gp41, полученные с привлечением четырех различных оценочных функций, согласуются друг с другом (табл. 3 и 4). Сравнительный анализ этих данных показывает, что комплексный подход, использованный в настоящем исследовании, позволил избежать ложноположительных результатов и корректно оценить силу межмолекулярных взаимодействий. Это предположение косвенно подтверждают данные исследования [26], в котором изучалось влияние комбинаций, составленных из термов нескольких оценочных функций, на точность предсказания свободной энергии связывания. Согласно этому исследованию, совместное использование оценочной функции машинного обучения NNScore 2.0 с классическими оценочными функциями может обеспечить наилучшую точность предсказания химического сродства [26]. В целом, эти данные обеспечивают убедительные доказательства того, что идентифицированные молекулы могут демонстрировать значения свободной энергии связывания в комплексах с пептидом MPER, более низкие или аналогичные величинам, рассчитанным для кросс-реактивного нейтрализующего анти-ВИЧ антитела 10Е8 (рис. 3, табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные молекулярного моделирования показывают, что соединения, сконструированные в рамках концепции клик-химии (рис. 1), могут эффективно блокировать "шарнирную" область пептида MPER путем специфических π-πвзаимодействий И многочисленных ван-дер-ваальсовых контактов с этим функционально важным участком белка gp41 ВИЧ-1 (рис. 2, табл. 2). Эффективность межмолекулярных взаимодействий в комплексах лиганд/gp41 подтверждают низкие значения свободной энергии связывания (табл. 3 и 4, рис. 3), что указывает на высокое сродство анализируемых молекул с областью белка gp41, критически важной для слияния мембран вируса и клетки-мишени. Соединения I–IX полностью удовлетворяют "правилу пяти" Липинского (табл. 1), могут быть синтезированы с помощью кликреакции азид-алкинового циклоприсоединения [19], которая протекает с высоким выходом, в широком спектре растворителей, в том числе в воде, является региоселективной и дает 1,4-дизамещенные 1,2,3-триазолы в качестве единственных продуктов. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования идентифицированных соединений в работах по разработке новых противовирусных препаратов – ингибиторов слияния ВИЧ, блокирующих ранние стадии развития ВИЧ инфекции.

Работа поддержана Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (проект X20MC-006).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Wang H.B., Mo Q.H., Yang Z. HIV vaccine research: The challenge and the way forward. *J. Immunol. Res.* 2015. V. 2015. Article ID 503978. doi: <u>10.1155/2015/503978</u>
- Mann J.K., Ndung'u T. HIV-1 vaccine immunogen design strategies. *Virol. J.* 2015.
 V. 12. № 3. doi: 10.1186/s12985-014-0221-0
- Corti D., Lanzavecchia A. Broadly neutralizing antiviral antibodies. *Ann. Rev. Immunol.* 2013. V. 31. P. 705–742. doi: <u>10.1146/annurev-immunol-032712-095916</u>
- 4. Arts E.J., Hazuda D.J. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012. V. 2. P. a007161. doi: <u>10.1101/cshperspect.a007161</u>
- Kumari G., Singh R.K. Highly active antiretroviral therapy for treatment of HIV/AIDS patients: current status and future prospects and the Indian scenario. *HIV & AIDS Rev.* 2012. V. 11. P. 5–14. doi: 10.1016/J.HIVAR.2012.02.003
- 6. MacArthur R.D., Novak R.M. Maraviroc: The first of a new class of antiretroviral agents. *Clin. Infect. Dis.* 2008. V. 47. P. 236–241. doi: <u>10.1086/589289</u>
- Matthews T., Salgo M., Greenberg M., Chung J., DeMasi R., Bolognesi D. Enfuvirtide: The first therapy to inhibit the entry of HIV-1 into host CD4 lymphocytes. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004. V. 3. P. 215–225. doi: <u>10.1038/nrd1331</u>
- 8. Bettiker R.L., Koren D.E., Jacobson J.M. Ibalizumab. *Curr. Opin. HIV AIDS.* 2018. V. 13. № 4. P. 354–358. doi: <u>10.1097/COH.00000000000473</u>
- Rizza S.A., Bhatia R., Zeuli J., Temesgen Z. Ibalizumab for the treatment of multidrugresistant HIV-1 infection. *Drugs Today (Barc)*. 2019. V. 55. № 1. P. 25–34. doi: <u>10.1358/dot.2019.55.1.2895651</u>
- Blair H.A. Ibalizumab: A Review in multidrug-resistant HIV-1 infection. *Drugs*. 2020.
 V. 80. № 2. P. 189–196. doi: <u>10.1007/s40265-020-01258-3</u>
- Kozal M., Aberg J., Pialoux G., Cahn P., Thompson M., Molina J.-M., Grinsztejn B., Diaz R., Castagna A., Kumar P., Latiff G., DeJesus E., et al., for the BRIGHTE Trial Team. Fostemsavir in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. P. 1232–1243. doi: <u>10.1056/NEJMoa1902493</u>
- Chahine E.B. Fostemsavir: The first oral attachment inhibitor for treatment of HIV-1 infection. Am. J. Health Syst. Pharm. 2021. V. 78. № 5. P. 376–388. doi: 10.1093/ajhp/zxaa416
- 13. Lai Y.-T. Small molecule HIV-1 attachment inhibitors: Discovery, mode of action and structural basis of inhibition. *Viruses*. 2021. V. 13. P. 843. doi: <u>10.3390/v13050843</u>
- Kwong P.D., Mascola J.R., Nabel G.J. The changing face of HIV vaccine research. J. Int. AIDS Soc. 2012. V. 15. P. 17407. doi: <u>10.7448/IAS.15.2.17407</u>
- Huang J., Ofek G., Laub L., Louder M.K., Doria-Rose N.A., Longo N.S., Imamichi H., Bailer R.T., Chakrabarti B., Sharma S.K., Alam S.M., Wang T., Yang Y., Zhang B., Migueles S.A., Wyatt R., Haynes B.F., Kwong P.D., Mascola J.R., Connors M. Broad and potent neutralization of HIV-1 by a gp41-specific human antibody. *Nature*. 2012. V. 491. P. 406–412. doi: <u>10.1038/nature11544</u>
- 16. Кашин И.А., Тузиков А.В., Андрианов А.М. Идентификация новых потенциальных ингибиторов белка gp41 ВИЧ-1 методами виртуального скрининга и молекулярного моделирования. *Математическая биология и биоинформатика*. 2015. Т. 10. № 2. С. 325–343. doi: <u>10.17537/2015.10.325</u>

- 17. Andrianov A.M., Kashyn I.A., Tuzikov A.V. Potential HIV-1 fusion inhibitors mimicking gp41-specific broadly neutralizing antibody 10E8: In silico discovery and prediction of antiviral potency. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2018. V. 4. № 4. P. 1022.
- Xiao T., Frey G., Fu Q., Lavine C.L., Scott D. A., Seaman M.S., Chou J.J., Chen B. HIV-1 fusion inhibitors targeting the membrane-proximal external region of Env spikes. *Nat. Chem. Biol.* 2020. V. 16. P. 529–537. doi: <u>10.1038/s41589-020-0496-y</u>
- 19. Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B. Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2001. V. 40. № 11. P. 2004–2021.
- Sander T., Freyss J., von Korff M., Rufener C. DataWarrior: An open-source program for chemistry aware data visualization and analysis. J. Chem. Inf. Model. 2015. V. 55. № 2. P. 460–473. doi: 10.1021/ci500588j
- 21. Sterling T., Irwin J.J. ZINC 15–ligand discovery for everyone. J. Chem. Inf. Model. 2015. V. 55. № 11. P. 2324–2337. doi: <u>10.1021/acs.jcim.5b00559</u>
- 22. Durrant J.D., McCammon J.A. AutoClickChem: Click chemistry *in silico*. *PLoS Comput. Biol*. 2012. V. 8. P. e1002397. doi: <u>10.1371/journal.pcbi.1002397</u>
- 23. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001. V. 46. P. 3–26.
- 24. Alhossary A., Handoko S.D., Mu Y., Kwoh C.K. Fast, accurate, and reliable molecular docking with QuickVina 2. Bioinformatics. 2015. V. 31. № 13. P. 2214–2216. doi: 10.1093/bioinformatics/btv082
- Wójcikowski M., Ballester P.J., Siedlecki P. Performance of machine-learning scoring functions in structure-based virtual screening. *Sci. Rep.* 2017. V. 7. Article No. 46710. doi: <u>10.1038/srep46710</u>
- 26. Shen C., Hu Y., Wang Z., Zhong H., Zhang H., Zhong H., Wang G., Yao X., Xu L., Cao D., Hou T. Can machine learning consistently improve the scoring power of classical scoring functions? Insights into the role of machine learning in scoring functions. *Brief. Bioinf.* 2021. V. 22. № 1. P. 497–514. doi: 10.1093/bib/bbz173
- 27. Case D.A., Belfon K., Ben-Shalom I.Y., Brozell S.R., Cerutti D.S., Cheatham III T.E., Kollman P.A. *AMBER 2020*. University of California, 2020.
- 28. Genheden S., Ryde U. The MM/PBSA and MM/GBSA methods to estimate ligandbinding affinity. *Expert Opin. Drug Discov.* 2015. V. 10. № 5. P. 449–461. doi: 10.1517/17460441.2015.1032936
- 29. Ryckaert J.P., Ciccotti G., Berendsen H.J.C. Numerical integration of the Cartesian equations of motion of a system with constraints: molecular dynamics of n-alkanes. *J. Comput. Phys.* 1977. V. 23. № 3. P. 327–341. doi: 10.1016/0021-9991(77)90098-5
- Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. J. Mol. Model. 2013. V. 19. P. 1–32. doi: 10.1007/s00894-012-1667-x
- Sulimov A.V., Kutov D.C., Katkova E.V., Sulimov V.B. Combined docking with classical force field and quantum chemical semiempirical method PM7. *Adv. Bioinf.* 2017. V. 5. P. 1–6. doi: 10.1155/2017/7167691
- 32. Klamt A. *COSMO-RS: From quantum chemistry to fluid phase thermodynamics and drug design*, 1st ed. Boston, MA, USA: Elsevier, 2005. 246 p.
- 33. Klamt A., Schüürmann G. COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. *J. Chem. Soc. Perkin Transac.* 1993. V. 2. P. 799–805.
- 34. Durrant J.D., McCammon J.A. BINANA: A novel algorithm for ligand-binding characterization. J. Mol. Graph. Model. 2011. V. 29. № 6. P. 888–893. doi: 10.1016/j.jmgm.2011.01.004

- Durrant J.D., McCammon J.A. NNScore 2.0: A neural-network receptor–ligand scoring function. J. Chem. Inf. Model. 2011. V. 51. № 11. P. 2897–2903. doi: 10.1021/ci2003889
- 36. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.* 2017. V. 7. Article No. 42717. doi: 10.1038/srep42717
- 37. Salzwedel K., West J.T., Hunter E.A. A conserved tryptophan-rich motif in the membrane-proximal region of the human immunodeficiency virus type 1 gp41 ectodomain is important for Env-mediated fusion and virus infectivity. J. Virol. 1999. V. 73. № 3. P. 2469–2480. doi: 10.1128/JVI.73.3.2469-2480.1999
- 38. Bellamy-McIntyre A.K., Lay C.-S., Bar S., Maerz A.L., Gert H., Talbo G.H., Heidi E., Drummer H.E., Poumbourios P. Functional links between the fusion peptide-proximal polar segment and membrane-proximal region of human immunodeficiency virus gp41 in distinct phases of membrane fusion. *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 23104–23116.

Рукопись поступила в редакцию 27.08.2021, переработанный вариант поступил 22.09.2021. Дата опубликования 02.10.2021.

Design and Identification of Potential HIV-1 Entry Inhibitors Using *In Silico* Click Chemistry and Molecular Modeling Methods

======= BIOINFORMATICS =======

Andrianov A.M.¹, Yushkevich A.M.², Bosko I.P.², Karpenko A.D.², Kornoushenko Yu.V.¹, Furs K.V.², Tuzikov A.V.²

¹Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus ²United Institute of Informatics Problems, National Academy of Sciences of Belarus

Abstract. An integrated approach including the click chemistry methodology, molecular docking, quantum mechanics, and molecular dynamics was used to computer-aided design of potential HIV-1 inhibitors able to block the membrane-proximal external region (MPER) of HIV-1 gp41, which plays an important role in the fusion of the viral and host cell membranes. Evaluation of the binding efficiency of the designed compounds to the HIV-1 MPER peptide was performed using the methods of molecular modeling, resulting in nine chemical compounds exhibiting high-affinity binding to this functionally important site of the trimeric "spike" of the viral envelope. The data obtained indicate that the identified compounds are promising for the development of novel antiviral drugs, HIV fusion inhibitors blocking the early stages of HIV infection.

Key words: *HIV-1*, *gp41* protein, membrane-proximal external region, HIV fusion inhibitors, molecular modeling, antiviral drugs.