

УДК004.94

## КОМПЬЮТЕРНЫЙ ДИЗАЙН ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ GR41 ВИЧ-1

Я. В. ЛАЙКОВ

Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси  
Минск, Беларусь.

**Введение.** Антитретовирусная терапия, используемая в настоящее время для лечения ВИЧ/СПИДа, значительно увеличила продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных. Это также улучшило качество жизни, снизило смертность и снизило заболеваемость СПИДом и заболеваниями, связанными с ВИЧ. Однако в настоящее время больные люди, как правило, проходят пожизненный курс приема нескольких терапевтических препаратов, которые связаны с токсичностью и возникновением резистентности. Это требует разработки новых сильнодействующих средств против ВИЧ широкого действия, способных остановить распространение ВИЧ/СПИДа.

**Основная часть.** В этом исследовании использовался подход компьютерного переупрофилирования лекарств, включающий молекулярный докинг белка мишени с библиотекой размером порядка 29 тысяч низкомолекулярных соединений, являющихся лекарствами, с последующей переоценкой этих результатов при помощи нейросетевых оценочных функций для выявления потенциальных низкомолекулярных ингибиторов gr41 ВИЧ-1 (белка, опосредующего слияние мембраны вируса и клетки хозяина).

Было обнаружено пять соединений (рис. 1), ориентируясь на вышеприведенные методы компьютерного моделирования, являются потенциальными ингибиторами gr41 ВИЧ-1. Исследование моделей лиганд/белок идентифицированных молекул показало, что соединения могут эффективно соединяться с сайтом связывания белка-мишени с другим белком, тем самым блокируя возможность мишени образовывать шестиспиральный пучок, опосредующего сближение мембраны ВИЧ-1 и клетки человека.

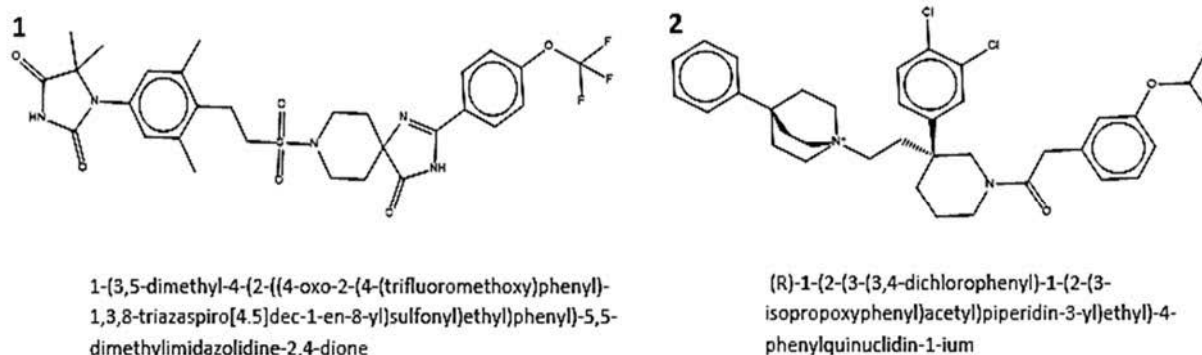
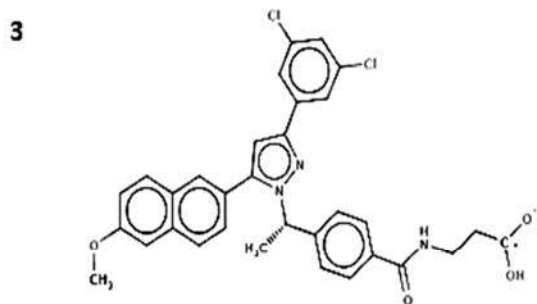
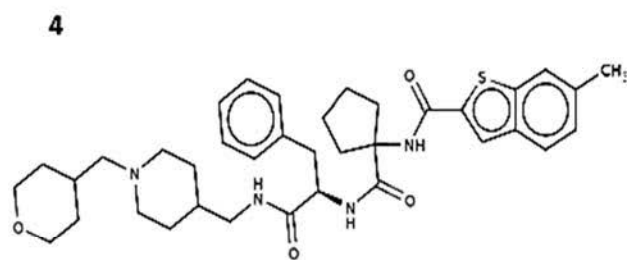


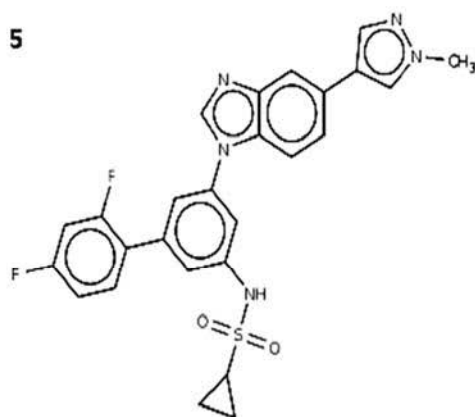
Рис. 1. Химические структуры потенциальных низкомолекулярных ингибиторов gr41 ВИЧ-1 с представленным названием по номенклатуре ИЮПАК



3-[[4-[(1~{S})-1-[3-(3,5-dichlorophenyl)-5-(6-methoxy-2-naphthyl)pyrazol-1-yl]ethyl]benzoyl]amino]-1-hydroxypropan-1-olate



~{N}-[1-[[[(1~{R})-1-benzyl-2-oxo-2-[[1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl]-4-piperidyl]methylamino]ethyl]carbamoyl]cyclopentyl]-6-methyl-benzothiophene-2-carboxamide



~{N}-[3-(2,4-difluorophenyl)-5-[5-(1-methylpyrazol-4-yl)benzimidazol-1-yl]phenyl]cyclopropanesulfonamide

Окончание рис. 1

**Заключение.** В результате проведенного этапа рационального драг дизайна с целью перепрофилирования лекарственных соединений были выявлены пять структур потенциальных низкомолекулярных ингибиторов биомишени gp41 ВИЧ-1, которые, согласно результатам исследования, способны блокировать сайт связывания gp41 NHR, подавляя тем самым образование шестиспирального пучка, опосредующего слияние мембраны вируса и клетки хозяина.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Small-molecule HIV-1 entry inhibitors targeting the epitopes of broadly neutralizing antibodies / S. Jiang [et al.]. – Cell Chemical Biology, 2022. – 17 p.
2. Conformational flexibility of the conserved hydrophobic pocket of HIV-1 gp41. Implications for the discovery of small-molecule fusion inhibitors / M. Cano-Munoz [et al.]. – International Journal of Biological Macromolecules, 2021. – 9 p.