

**Молекулярный докинг бривудина с кристаллической структурой
мультимедикаментозного клинического изолята-769 ВИЧ-1
(4NKK)**

Международный государственный экологический институт имени
А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск,
Республика Беларусь

Возникновение резистентности к действию лекарственных препаратов требует их постоянного обновления для обеспечения эффективности процесса лечения различных заболеваний. В результате постоянно проводимых научных исследований по поиску биологически активных соединений и появляются препараты нового поколения. Одним из таких соединений, к которым в последнее время возник интерес исследователей, является 5-бромовинил-2'-дезоксиуридин (бривудин). Соединение относится к классу модифицированных пиримидиновых нуклеозидов и обладает сильным антивирусным действием.

Бривудин используется для лечения опоясывающего герпеса у взрослых пациентов. Его принимают перорально один раз в день, в отличие от ацикловира, валацикловира и других противовирусных препаратов. Бривудин – аналог нуклеозида тимидина. Его активным метаболитом является бривудин-5'-трифосфат, который образуется при фосфорилировании нуклеозида вирусной (но не человеческой) тимидинкиназой и, предположительно, нуклеозид-дифосфаткиназой.

Бривудин 5'-трифосфат включается в вирусную ДНК, а также блокирует действие ДНК-полимераз, тем самым подавляя репликацию вируса.

Цель исследования – изучение возможности бривудина образовывать водородные связи и стерические взаимодействия с кристаллической структуры мультимедикаментозного клинического изолята-769 ВИЧ-1 4NKK.

Для расчета стартовой геометрии молекулы выбран метод молекулярной механики (ММ⁺) программного пакета HyperChem 08. Выбор метода ММ⁺ обоснован тем, что он разработан для органических молекул, учитывает потенциальные поля, формируемые всеми атомами рассчитываемой системы, и позволяет гибко модифицировать параметры расчета в зависимости от конкретной задачи. Стартовая геометрия молекулы дополнительно оптимизирована в вакууме полуэмпирическим методом РМ6 программного пакета Gaussian 09W до достижения глобального минимума полной энергии изучаемых систем.

Кристаллическая структура мультимедикаментозного клинического изолята-769 ВИЧ-1 4НКК взята из базы 3D структур белков: <https://www.rcsb.org/>. Из 6 предложенных структур, имеющих разрешение от 1 до 2Å, выбрана молекула 4НКК с разрешением 1.8Å. Выбранная модель очищена от воды и низкомолекулярных соединений, включённых в структуру белка. Расчет стартовой геометрии проведен методом Amber99 программного пакета HyperChem 08. Для оптимизации геометрии белка использованы следующие параметры: Algorithm – Steepest Descent, RMS gradient – 0.1 kcal/mol, maximum cycles – 23235.

Установлено, что в ходе докинга 4НКК с бривудином возникают 2 водородные связи между аминокислотой Pro 79 и 5'-гидроксильной группой дезоксирибозы, O4 пиримидинового кольца и аминокислотой Asn 25. Энергия водородной связи между Pro 79 и 5'-гидроксильной группой дезоксирибозы составила -0.26 kcal/mol, а между Asn 25 и O4 пиримидинового кольца бривудина -1.13 kcal/mol, что свидетельствует о сильном взаимодействии между бривудином и белковой молекулой 4НКК.

Кроме водородных связей, бривудин образует с молекулой 4НКК стерические взаимодействия, в образовании которых участвует 14 аминокислот.

Возникающие при этом изменения конформации кристаллической структуры мультимедикаментозного клинического изолята-769 ВИЧ-1 4НКК, могут сказаться на процессе активации важных сигнальных каскадов приводящих к образованию зрелых белков вириона ВИЧ.