**Моделирование анти-ВИЧ-активности производных фуллеренов с использованием многоуровневых расчётных схем**

Жиленков А.В., Краевая О.А., Гуцев Л.Г, Трошин П.А.

Изучение механизмов противовирусной активности является необходимым этапом создания противовирусных препаратов. В ходе исследований важно определить не только мишень для лекарственного средства, но и понять в деталях, как осуществляется ингибирование фермента – выявить активные сайты фермента, понять, насколько связывание фермента с ингибитором затрудняет доступ к активным сайтам и т.д. Важную роль тут играют, в том числе, и расчётные методы, такие, как квантово-химическое моделирование структур изучаемых соединений и расчёт связывания ингибитора и протеина.

Молекулярный докинг является достаточно неточным методом расчёта, так как базируется в своей основе на молекулярной механике и не учитывает квантовых эффектов межмолекулярных взаимодействий. Тем не менее, благодаря малой ресурсоёмкости и небольшому времени расчёта этот метод можно широко использовать для приблизительных расчётов при моделировании протеин-лигандных взаимодействий.

Используемые на практике одноуровневые схемы молекулярного докинга не дают достаточно адекватной картины протеин-лигандных взаимодействий. Альтернативой этому подходу являются многоуровневые расчётные схемы, используемые в данной работе. Алгоритм данного расчёта включает расчёт свободной энергии связывания не только для взаимодействия макромолекулы фермента спроизводным фуллерена и субстратом, но и расчёт свободной энергии связывания фермент-фуллеренового комплекса с субстратом, а также расчёт свободной энергии связывания фермент-субстратного комплекса с производным фуллерена.

Данный подход уже доказал свою эффективность в описании ингибирования производными фуллерена вирусов гриппа. В данной работе мы расширяем использование многоуровневых схем для описания ингибирования производными фуллерена ферментов вируса иммунодефицита человека.

Существует три основных мишени для дизайна препаратов для антиретровирусной терапии ВИЧ – протеаза ВИЧ, обратная транскриптаза ВИЧ и интеграза ВИЧ. Из этих ферментов протеаза ВИЧ является наиболее популярной мишенью для исследования. Однако большой проблемой при этом является высокая скорость мутации ВИЧ, благодаря чему быстро вырабатывается резистентность к лекарствам. Следовательно, более актуальными на данный момент являются две других мишени – обратная транскриптаза ВИЧ и интеграза ВИЧ.

 Производные фуллерена давно известны как перспективные противовирусные препараты, в частности – как потенциальные ингибиторы ВИЧ. В Лаборатории полифункциональных материалов для электроники и медицины ФИЦ ПХФиМХ РАН давно ведётся разработка методов получения индивидуальных производных фуллерена и анализ их биологической активности. В данном докладе будут представлены результаты моделирования ингибирующей активности производных фуллерена, представленных на Рисунке 1, в отношении обратной транскриптазы ВИЧ и интегразы ВИЧ. Все представленные соединения были синтезированы сотрудниками Лаборатории полифункциональных материалов для электроники и медицины ФИЦ ПХФиМХ РАН.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
| **1** | **2** | **3** |
|  |  |  |
| **4** | **5** | **6** |
|  |  |  |
| **7** | **8** | **9** |

**Рисунок 1. Выбранные для расчёта структуры производных фуллерена.**

Для моделирования структур молекул этих соединений были использованы методы теории функционала плотности. Макромолекулы ферментов были смоделированы с помощью метода моделирования по гомологии.

 Далее было проведено изучение взаимодействия исследованных соединений с макромолекулами двух ферментов ВИЧ – обратной транскриптазой и интегразой ВИЧ – методом молекулярного докинга с использованием многоуровневых схем.

 Сравнение величин свободной энергии связывания протеин-фуллереновых комплексов с субстратом, полученных при расчётах с использованием многоуровневых схем, для случаев обратной транскриптазы и интегразы ВИЧ позволяет предположить, что наиболее вероятной мишенью для производных фуллерена является интеграза ВИЧ, что с высокой степенью корреляции соответствует экспериментальным данным по ингибированию обоих ферментов. Использование же одноуровневых схем расчёта не позволяет достичь таких результатов.