

**ХИМИЯ**  
**CHEMISTRY**

УДК 615.281:577.1; 616-097.3; 57:007  
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2021-65-6-680-691>

Поступило в редакцию 14.07.2021  
Received 14.07.2021

**А. М. Андрианов<sup>1</sup>, А. М. Юшкевич<sup>2</sup>, И. П. Боско<sup>2</sup>, А. Д. Карпенко<sup>2</sup>,  
Ю. В. Корноушенко<sup>1</sup>, К. В. Фурс<sup>2</sup>, член-корреспондент А. В. Тузиков<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси,  
Минск, Республика Беларусь*

**КЛИК-ХИМИЯ И МЕТОДЫ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ  
В КОМПЬЮТЕРНОМ ДИЗАЙНЕ И ИДЕНТИФИКАЦИИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ  
ИНГИБИТОРОВ ВИЧ-1**

**Аннотация.** С помощью комплексного подхода, включающего методологию клик-химии, молекулярный докинг, квантовую механику и молекулярную динамику, осуществлен компьютерный дизайн потенциальных ингибиторов ВИЧ-1, способных блокировать мембрано-проксимальную внешнюю область (MPER, Membrane-Proximal External Region) белка gp41, играющую важную роль в процессе слияния мембран вируса и клетки хозяина. Методами молекулярного моделирования выполнена оценка эффективности связывания сконструированных соединений с пептидом MPER ВИЧ-1, в результате которой идентифицированы девять химических соединений, характеризующихся высокой аффинностью связывания с этим функционально важным участком оболочки вируса. Полученные данные свидетельствуют о 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

**Для цитирования.** Клик-химия и методы молекулярного моделирования в компьютерном дизайне и идентификации потенциальных ингибиторов ВИЧ-1 / А. М. Андрианов [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2021. – Т. 65, № 6. – С. 680–691. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2021-65-6-680-691>

**Alexander M. Andrianov<sup>1</sup>, Artsemi M. Yushkevich<sup>2</sup>, Ivan P. Bosko<sup>2</sup>, Anna D. Karpenko<sup>2</sup>, Yuri V. Kornoushenko<sup>1</sup>,  
Konstantin V. Furs<sup>2</sup>, Corresponding Member Alexander V. Tuzikov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

**CLICK CHEMISTRY AND MOLECULAR MODELING METHODS IN COMPUTER-AIDED DESIGN  
AND IDENTIFICATION OF POTENTIAL HIV-1 INHIBITORS**

**Abstract.** An integrated approach including the click chemistry methodology, molecular docking, quantum mechanics, and molecular dynamics was used to perform the computer-aided design of potential HIV-1 inhibitors able to block the membrane-proximal external region (MPER) of HIV-1 gp41 that 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 that exhibit the 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.

**Keywords:** HIV-1, gp41 protein, Membrane-Proximal External Region, HIV fusion inhibitors, molecular modeling, antiviral drugs

**For citation.** Andrianov A. M., Yushkevich A. M., Bosko I. P., Karpenko A. D., Kornoushenko Yu. V., Furs K. V., Tuzikov A. V. Click chemistry and molecular modeling methods in computer-aided design and identification of potential HIV-1 inhibitors. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2021, vol. 65, no. 6, pp. 680–691 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2021-65-6-680-691>

**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 млн человек были инфицированы ВИЧ-1 и около половины из них уже умерли [1]. На сегодняшний день разработка универсальной 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 1990-х годов благодаря созданию ингибиторов обратной транскриптазы и протеазы, а также разработке различных эффективных схем лечения [4; 5]. В начале 1990-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/слияния 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 ВИЧ-1 с различными механизмами действия, но только два из них – антагонист корцептора CCR5 маравирик и ингибитор слияния ВИЧ-1 энфувертид – были одобрены для клинического использования [6; 7]. Однако недостатки этих препаратов значительно ограничивают их применение в антиретровирусной терапии. Поскольку маравирик взаимодействует с корцептором 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 энфувертидом, 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 генетическим барьером лекарственной устойчивости и коротким периодом полувыведения.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о необходимости поиска новых ингибиторов проникновения/слияния ВИЧ 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 консервативные 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; 8]. 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 [9]. В частности, одно из самых эффективных антител к ВИЧ-1 – моноклональное антитело (МКА) 10E8 – нейтрализует около 98 % вирусных частиц из разных подтипов вируса путем специфического связывания с пептидом MPER белка gp41 [9]. Однако в настоящее время нет лицензированных противовирусных средств, ингиби-

рующих эту область белка gp41 и, поэтому, работы по их созданию имеют большое научное и практическое значение.

Цель исследования – с помощью комплексного подхода, включающего методологию клик-химии [10], 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 [10] осуществлен *in silico* дизайн низкомолекулярных химических соединений, содержащих ароматические системы – элемент структуры, способный обеспечить специфические  $\pi$ - $\pi$ -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 МКА 10E8 [10].

**Материалы и 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 [10]. Для решения этой задачи с помощью программы DataWarrior (<http://www.openmolecules.org/help/basics.html>) были созданы две молекулярные библиотеки. Одна из этих библиотек (библиотека 1) включала отобранные из базы данных Zinc15 (<http://zinc.docking.org>) небольшие молекулы (молекулярная масса <250 Да) с азидной или алкиновой группами и ароматическими фрагментами, а вторая (библиотека 2) – все низкомолекулярные соединения (молекулярная массой <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 циклоприсоединения с помощью программы AutoClickChem (<http://sourceforge.net/projects/autoclickchem/>), 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 86 960 соединений удовлетворяли «правилу пяти» Липинского [11]. Затем эти соединения были подвергнуты процедуре «фильтрации» для удаления молекул, содержащих потенциально канцерогенные функциональные группы (<http://toxtree.sourceforge.net/>) и не удовлетворяющих 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 QuickVina 2 (<https://qvina.github.io>) с учетом конформационной подвижности лиганда. Структуру пептида MPER белка gp41 выделяли из его комплекса с Fab-фрагментом МКА 10E8 [9] (код 4G6F в Банке данных белков; <http://www.rcsb.org/pdb/>). Атомы водорода добавляли к структуре белка gp41 с использованием про-

граммного пакета AutoDockTools (<http://autodock.scripps.edu/resources/adt>). Ячейка для докинга с параметрами  $\Delta X = 13 \text{ \AA}$ ,  $\Delta Y = 17 \text{ \AA}$ ,  $\Delta Z = 17 \text{ \AA}$  и центром при  $X = 49 \text{ \AA}$ ,  $Y = 10 \text{ \AA}$ ,  $Z = -6 \text{ \AA}$  включала «шарнирную» область эктодомена белка gp41, которая обеспечивает конформационную подвижность пептида MPER, необходимую для проявления им функциональной активности в процессе слияния мембран [9]. 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>), предназначенной для предсказания на основе данных молекулярного докинга биологически активных молекул. При использовании порогового значения константы диссоциации комплексов  $K_d = 1,0 \text{ мкМ}$ , рекомендованного разработчиками оценочной функции RF-Score-VS (<https://www.nature.com/articles/srep46710>), были отобраны 24 825 соединений и соответствующих им комплексов. Для ранжирования этих комплексов по величине энергии связывания с пептидом MPER использовали две оценочные функции – Vina (<https://qvina.github.io>) и RF-Score-4 (<https://pjballester.wordpress.com/software/>). 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>). Для задания парциальных зарядов атомов использовали модуль Antechamber программного пакета AmberTools18 (<https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf>). Атомы водорода добавляли с помощью программы tleap AmberTools18 (<https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf>). Комплексы помещали в кубическую коробку, заполняли растворителем (модель воды TIP3P; <https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf>) и добавляли ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  до значения ионной силы, равного 0,10 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 статистического ансамбля NVT и термостата Ланжевена, а затем уравнивали в течение 50 пс и 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 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>) и RF-Score-4 (<https://pjballester.wordpress.com/software/>). Для отбора наиболее перспективных комплексов, подлежащих анализу на втором и третьем этапах МД расчетов, методом MM/GBSA [12] рассчитывали значения энтальпийных составляющих  $\Delta H$  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  $\Delta H_{\min}$  прибавляли погрешность метода MM/GBSA, составляющую  $\approx 2,9 \text{ ккал/моль}$  [12]; б) комплексы  $i$ , удовлетворяющие условию  $\Delta H_i \leq \Delta H_{\min} + 2,9 \text{ ккал/моль}$ , включали в группу, в которой комплекс  $j$  имел наибольшее значение энтальпии  $\Delta H_{\max}$ ; в) в группу включали также комплексы, которые удовлетворяли условию  $\Delta H_i - (\text{CI})_i \leq \Delta H_{\max} + (\text{CI})_{\max}$ . 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  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$  ( $\Delta H$  и  $\Delta S$  – соответственно энтальпийная и энтропийная компоненты свободной энергии;  $T$  – абсолютная температура, равная 300 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 алгоритма «leap-frog» (<https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf>) 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>).

org/doc12/Amber18.pdf). 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>).

Статические модели девяти структурных комплексов, отобранных на основе данных молекулярной динамики, оптимизировали с помощью полуэмпирического квантово-химического метода PM7 (<http://openmopac.net>), позволяющего существенно улучшить точность предсказания ориентации лиганда в активном центре белка [13]. Квантово-химические расчеты выполняли в программном пакете MOPAC2016 (<http://openmopac.net>) с неявной моделью растворителя в рамках приближения COSMO (COnductor-like Screening MOdel) при значении диэлектрической проницаемости, равном 78,4. При подготовке к оптимизации в структурах комплексов восстанавливали атомы водорода и оптимизировали их геометрию методом PM7 при фиксации координат тяжелых атомов. Для ускорения вычислений использовали метод локализованных орбиталей в форме алгоритма линейного масштабирования SCF MOZYME (<http://openmopac.net>). Градиент энергии, при котором завершается процесс оптимизации, задавали равным 5 ккал/моль/Å.

Межмолекулярные взаимодействия в статических моделях комплексов лиганд/grp41 идентифицировали с помощью программы BINANA (<http://nbc.ucs.d.edu/data/sw/hosted/binana/>). Трехмерные структуры комплексов визуализировали средствами программы PyMol (<https://pymol.org/2/>). Величины энергии связывания рассчитывали с использованием классической оценочной функции Vina (<https://qvina.github.io>), а затем проводили их переоценку оценочными функциями машинного обучения RF-Score-4 (<https://pjballester.wordpress.com/software/>) и NNScore 2.0 (<https://git.durrantlab.pitt.edu/jdurrant/nnscore2>).

Средние значения энергии связывания для динамических моделей комплексов лиганд/grp41 рассчитывали с помощью метода MM/GBSA в программном пакете AMBER 18 (<https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf>). 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 М. неполярные компоненты свободной энергии гидратации вычисляли на основе расчетов площади поверхности, доступной растворителю (<https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf>). Энтропийную компоненту свободной энергии Гиббса рассчитывали с использованием программного модуля Nmode (<https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf>). Анализ МД траекторий выполняли с помощью программного модуля CPPTRAJ пакета AmberTools 18 (<https://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf>).

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) [9].

**Результаты и их обсуждение.** Как было отмечено выше, анализ полученных данных позволил идентифицировать девять соединений-лидеров, демонстрирующих высокую эффективность связывания с пептидом MPER белка grp41 ВИЧ-1. На рис. 1 представлены химические структуры этих соединений, а в табл. 1 приведены их физико-химические параметры, определяющие такие важные свойства лекарственного средства, как адсорбция, распределение, метаболизм и выведение.

Исследование структурных комплексов лиганд/grp41 (рис. 2) показывает (табл. 2), что для них характерно наличие специфических  $\pi$ - $\pi$  взаимодействий между  $\pi$ -сопряженными системами лигандов и молекулы-мишени. При этом во всех рассматриваемых комплексах ароматические кольца лигандов образуют  $\pi$ - и/или T-стэкинг с боковыми цепями консервативных остатков Trp-670, Trp-672 и Trp-678 белка grp41 (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 40 (соединение VII) до 71 (соединение VI). Данные, приведенные в табл. 2, свидетельствуют о том, что все анализируемые соединения участвуют в ван-дер-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

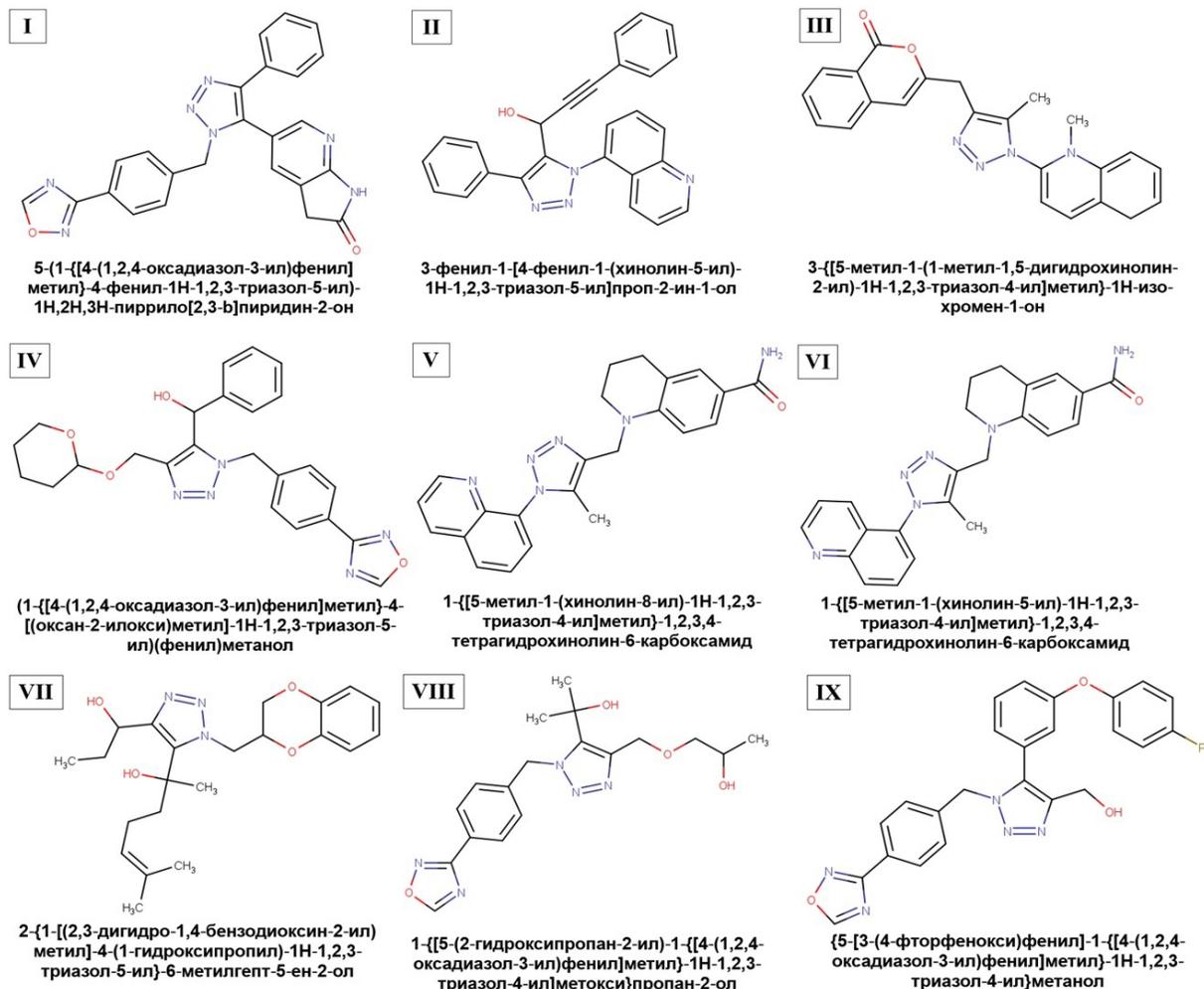


Рис. 1. Химические структуры идентифицированных соединений. Приведены названия соединений согласно систематической номенклатуре ИЮПАК

Fig. 1. Chemical structures of the identified compounds. The names of the compounds are given according to the IUPAC systematic nomenclature

Т а б л и ц а 1. Физико-химические параметры идентифицированных соединений – потенциальных ингибиторов слияния ВИЧ-1

T a b l e 1. Physicochemical parameters of the identified compounds presenting potential HIV-1 fusion inhibitors

Лиганд Ligand	Химическая формула Chemical formula	Молекулярная масса (Да) Molecular mass (Da)	LogP	Число доноров водородной связи Number of H-bond donors	Число акцепторов водородной связи Number of H-bond acceptors
I	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	435,44	2,90	1	7
II	C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O	402,45	4,10	1	4
III	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	384,43	3,55	0	4
IV	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	447,49	2,80	1	8
V	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O	398,46	2,68	1	4
VI	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O	398,46	2,74	1	4
VII	C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	401,50	2,91	2	6
VIII	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	373,41	1,45	2	8
IX	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	443,43	3,76	1	8

П р и м е ч а н и я: приведенные данные получены с помощью веб-сервера SwissADME (<http://www.swissadme.ch>); LogP – липофильность соединения.

N o t e s: the data shown were obtained using the SwissADME web tool (<http://www.swissadme.ch>); LogP – compound lipophilicity.

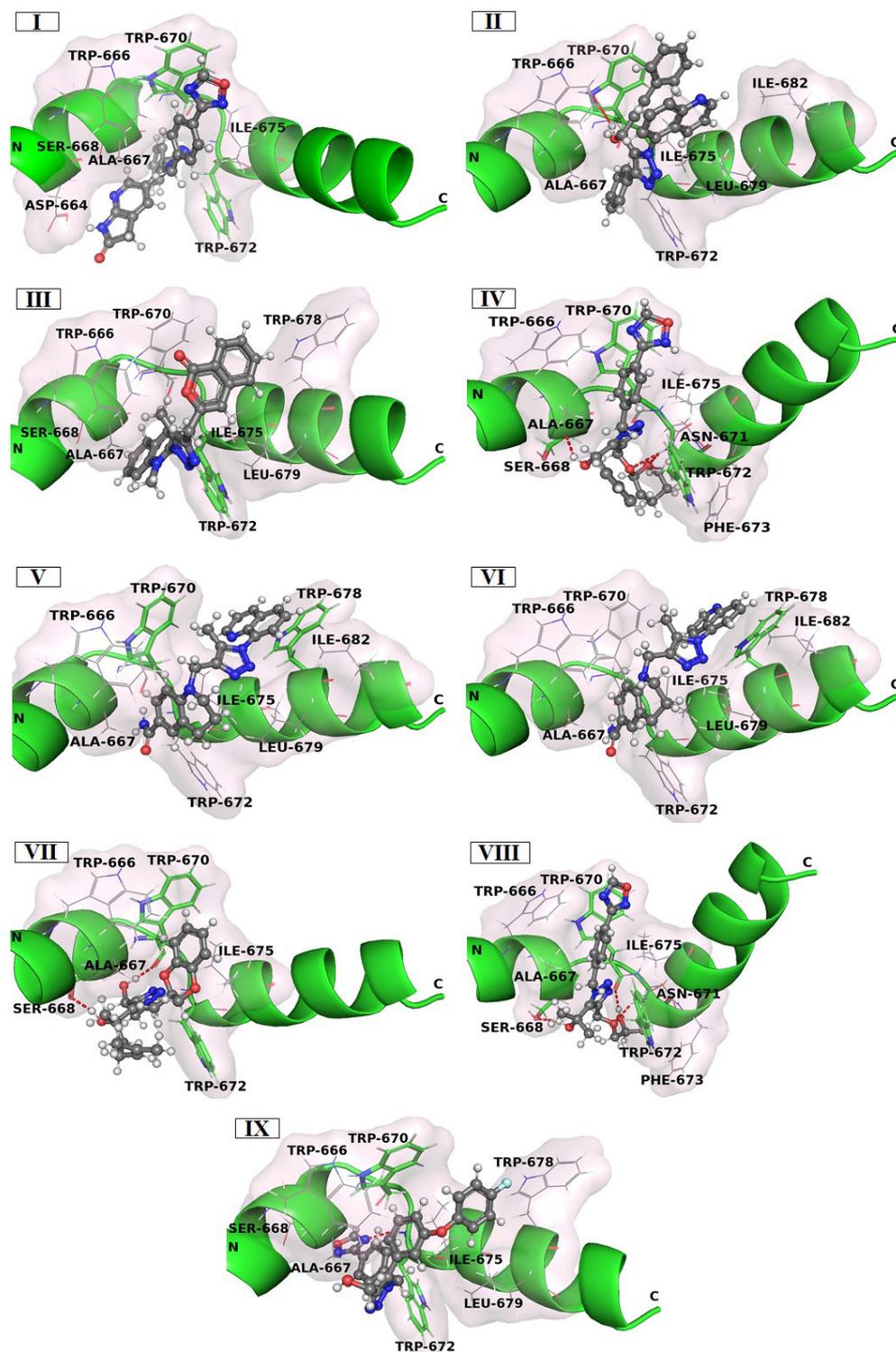


Рис. 2. Интерфейсы структурных комплексов соединений I–IX с пептидом МРЕР белка gp41 ВИЧ-1. Соединения изображены с использованием модели «шарик–палочка–шарик». Приведены аминокислотные остатки пептида МРЕР, участвующие в межмолекулярных взаимодействиях с лигандами (табл. 2). Водородные связи показаны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

Fig. 2. Interfaces of the structural complexes of compounds I–IX with the MPER peptide of the HIV-1 gp41 protein. Compounds are depicted using the ball–stick–ball model. The amino acid residues of the MPER peptide involved in intermolecular interactions with the ligands are given (Table 2). Hydrogen bonds are shown with dashed lines. The numbering of the MPER peptide residues corresponds to their positions in the gp41 amino acid sequence

Т а б л и ц а 2. Межмолекулярные взаимодействия, реализующиеся в структурных комплексах идентифицированных соединений с пептидом MPER белка gp41 ВИЧ-1

T a b l e 2. Intermolecular interactions appearing in the structural complexes of the identified compounds with the MPER peptide of the HIV-1 gp41 protein

Соединение Compound	$\pi$ - $\pi$ взаимодействия <sup>1</sup> $\pi$ - $\pi$ interactions <sup>1</sup>	Ван-дер-ваальсовы контакты <sup>2</sup> Van der Waals contacts <sup>2</sup>	Водородные связи <sup>3</sup> Hydrogen bonds <sup>3</sup>
I	W670 ( $\pi$ ) W672 (T) W670 (T)	A667(11), W672(6), S668(5), D664(1), I675(6), W666(7), W670(11)	–
II	W670 ( $\pi$ )	I675(12), L679(6), I682(1), W666(10), A667(11), W672(12), W670(15)	OH...**N[W670]
III	W672 (T)	I675(13), W666(2), A667(9), W670(7), W672(9), S668(2), W678(2), L679(2)	–
IV	W672 ( $\pi$ ) W670 (T) W672 (T) W670 (катион- $\pi$ -взаимодействие)	W666(5), A667(10), S668(1), W670(12), N671(2), W672(16), F673(3), I675(8)	OH...**N[S668] O...*HN[W672]
V	W678 ( $\pi$ ) W670 (T)	I675(15), W670(10), W678(25), I682(1), W666(3), A667(9), W672(4), L679(2)	–
VI	W678 ( $\pi$ )	I675(14), W670(11), W678(26), I682(1), W666(4), A667(9), W672(4), L679(2)	–
VII	W672 (T) W670 (T)	A667(7), S668(3), W672(8), I675(8), W666(5), W670(9)	OH...**O[S668] OH...*O[W670]
VIII	W672 (T) W670 (T)	A667(8), S668(4), W672(9), N671(3), F673(2), I675(8), W666(3), W670(7)	OH...**O[S668] O...*HN[W672] OH...*O[W670]
IX	W670 (T) W672 (T)	W666(10), I675(12), W670(6), A667(8), W678(1), L679(2), W672(11), S668(1)	N...*HN[W672]

П р и м е ч а н и я: <sup>1</sup> – аминокислотные остатки пептида MPER белка gp41, участвующие в  $\pi$ - $\pi$  взаимодействиях. В круглых скобках приведен тип  $\pi$ - $\pi$  взаимодействия:  $\pi$  –  $\pi$ -стэкинг, T – T-стэкинг; <sup>2</sup> – представлены аминокислотные остатки белка gp41, формирующие ван-дер-ваальсовы контакты с лигандами. В круглых скобках указано число контактов; <sup>3</sup> – первыми 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.

N o t e s: <sup>1</sup> – amino acid residues of the gp41 MPER peptide involved in  $\pi$ - $\pi$  interactions. The type of  $\pi$ - $\pi$  interaction is given in parentheses:  $\pi$  –  $\pi$ -stacking, T – T-stacking; <sup>2</sup> – amino acid residues of the gp41 protein forming van der Waals contacts with the ligands are given. The number of contacts is shown in parentheses. <sup>3</sup> – the first are the donors or acceptors of the hydrogen bond belonging to the ligands, and the second are the corresponding atoms or functional groups of the gp41 protein residues shown in square brackets in the one-letter code. Symbol \* denotes the atoms of the main protein chain, and symbol \*\* marks the atoms of the side protein chain.

слияния мембран: известно [14], что их замещение на аланин предотвращает проникновение вируса в клетку-мишень. Кроме  $\pi$ - $\pi$  взаимодействий и ван-дер-ваальсовых контактов, соединения II, IV, VII, VIII и IX формируют водородные связи с остатками Tgp-670 (лиганды II, VII и VIII), Tgp-672 (лиганды IV, VIII и IX) и S668 (лиганды IV, VII и VIII).

Визуализация структурных комплексов, построенных методами молекулярного докинга и квантовой химии (рис. 2), показывает, 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 [9], взаимодействует МКА 10E8. При этом остатки «шарнирной» области Tgp-670 и Tgp-672 представляют собой ключевые аминокислоты линейного эпитопа, используемого антителом для специфического связывания с белком gp41 [9]. Полученные данные о межмолекулярных взаимодействиях в комплексах лиганд/gp41 (табл. 2, рис. 2) позволяют предположить, что, как и в случае антитела 10E8, именно эти консервативные остатки триптофана могут быть ответственными за механизм «узнавания» лигандами пептида MPER, обеспечиваемый специфическими  $\pi$ - $\pi$  взаимодействиями между  $\pi$ -сопряженными системами их ароматических колец и боковых цепей Tgp-670 и Tgp-672.

Таким образом, результаты молекулярного докинга показывают, что идентифицированные соединения способны к эффективным взаимодействиям с пептидом MPER, приводящим к блокаде аминокислотных остатков белка gp41, критических для слияния мембран вируса и клетки хозяина. При этом все сконструированные лиганды характеризуются близким механизмом связывания, основу которого формируют  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействия и ван-дер-ваальсовы контакты. 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 родство с функционально важной областью белка gp41.

Т а б л и ц а 3. Значения свободной энергии связывания  $\Delta G$ , рассчитанные для статических моделей комплексов лиганд/gp41 с помощью оценочных функций Vina, RFScore4 и NNScore 2.0

Table 3. The values of binding free energy ( $\Delta G$ ) calculated for the static ligand/gp41 models using scoring functions Vina, RFScore4 and NNScore 2.0

Лиганд Ligand	$\Delta G_{\text{VINA}}$ , ккал/моль $\Delta G_{\text{VINA}}$ , kcal/mol	$\Delta G_{\text{RFScore4}}$ , ккал/моль $\Delta G_{\text{RFScore4}}$ , kcal/mol	$\Delta G_{\text{NNScore 2.0}}$ , ккал/моль $\Delta G_{\text{NNScore 2.0}}$ , kcal/mol
I	-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

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 MPER белка gp41 в целом согласуются с выводами, сделанными на основе анализа результатов молекулярного докинга. Согласно проведенным МД расчетам, комплексы лиганд/gp41, построенные методами молекулярного докинга, 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, 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 [12] 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).

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 [15], в котором изучалось влияние

Таблица 4. Средние значения свободной энергии связывания  $\langle \Delta G \rangle$  и соответствующие им стандартные отклонения  $\Delta G_{\text{STD}}$ , рассчитанные для динамических моделей комплексов лиганд/gp41 и 10E8/gp41Table 4. The mean values of binding free energy  $\langle \Delta G \rangle$  and their standard deviations  $\Delta G_{\text{STD}}$  calculated for the dynamic ligand/gp41 and 10E8/gp41 models

Лиганд Ligand	$\langle \Delta H \rangle$ , ккал/моль $\langle \Delta H \rangle$ , kcal/mol	$\Delta H_{\text{STD}}$ , ккал/моль $\Delta H_{\text{STD}}$ , kcal/mol	$\langle T\Delta S \rangle$ , ккал/моль $\langle T\Delta S \rangle$ , kcal/mol	$(T\Delta S)_{\text{STD}}$ , ккал/моль $(T\Delta S)_{\text{STD}}$ , kcal/mol	$\langle \Delta G \rangle$ , ккал/моль $\langle \Delta G \rangle$ , kcal/mol	$\Delta G_{\text{STD}}$ , ккал/моль $\Delta G_{\text{STD}}$ , kcal/mol
I	-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

Примечание:  $\langle \Delta H \rangle$  и  $\langle T\Delta S \rangle$  – соответственно средние значения энтальпийной и энтропийной составляющих свободной энергии;  $(\Delta H)_{\text{STD}}$  и  $(T\Delta S)_{\text{STD}}$  – соответствующие этим значениям стандартные отклонения.

Note:  $\langle \Delta H \rangle$  and  $\langle T\Delta S \rangle$  are the mean values of enthalpic and entropic components of free energy, respectively;  $(\Delta H)_{\text{STD}}$  and  $(T\Delta S)_{\text{STD}}$  are standard deviations from these values.

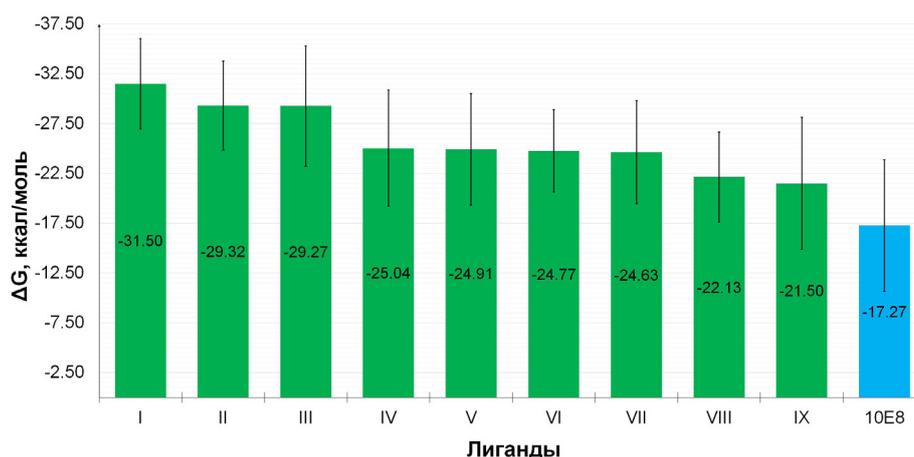


Рис. 3. Ранжирование идентифицированных соединений и МКА 10E8 по значениям свободной энергии связывания с пептидом MPER белка gp41 ВИЧ-1. Вертикальными линиями указаны стандартные отклонения от этих значений

Fig. 3. Ranking of the identified compounds and MCA 10E8 by the values of binding free energy to the MPER peptide of the HIV-1 gp41 protein. The vertical lines indicate the standard deviations from these values

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 средства [15]. 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 антитела 10E8 (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  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействий 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 подтвер-

ждают низкие значения свободной энергии связывания (табл. 3 и 4, рис. 3), что указывает на высокое сродство анализируемых молекул с областью белка gp41, критической для слияния мембран вируса и клетки-мишени. Соединения I–IX (рис. 1) полностью удовлетворяют «правилу пяти» Липинского (табл. 1), могут быть синтезированы с помощью клик-реакции азид-алкинового циклоприсоединения [10], 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 созданию новых противовирусных препаратов – ингибиторов слияния ВИЧ, блокирующих ранние стадии развития ВИЧ инфекции.

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

**Acknowledgements.** The work is supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (project X20MC-006).

### Список использованных источников

1. Wang, H.-B. HIV vaccine research: The challenge and the way forward / H.-B. Wang, Q.-H. Mo, Z. Yang // *J. Immunol. Res.* – 2015. – Vol. 2015. – Art. 503978. <https://doi.org/10.1155/2015/503978>
2. Mann, J. K. HIV-1 vaccine immunogen design strategies / J. K. Mann, T. Ndung'u // *Virol. J.* – 2015. – Vol. 12, N 1. – Art. 3. <https://doi.org/10.1186/s12985-014-0221-0>
3. Corti, D. Broadly neutralizing antiviral antibodies / D. Corti, A. Lanzavecchia // *Annu. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 31, N 1. – P. 705–742. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095916>
4. Arts, E. J. HIV-1 antiretroviral drug therapy / E. J. Arts, D. J. Hazuda // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2012. – Vol. 2, N 4. – Art. 007161. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007161>
5. Kumari, G. Highly active antiretroviral therapy for treatment of HIV/AIDS patients: current status and future prospects and the Indian scenario / G. Kumari, R. K. Singh // *HIV and AIDS Rev.* – 2012. – Vol. 11, N 1. – P. 5–14. <https://doi.org/10.1016/j.hivar.2012.02.003>
6. MacArthur, R. D. Maraviroc: The first of a new class of antiretroviral agents / R. D. MacArthur, R. M. Novak // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 47, N 2. – P. 236–241. <https://doi.org/10.1086/589289>
7. Enfuvirtide: The first therapy to inhibit the entry of HIV-1 into host CD4 lymphocytes / T. Matthews [et al.] // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2004. – Vol. 3, N 3. – P. 215–225. <https://doi.org/10.1038/nrd1331>
8. Kwong, P. D. The changing face of HIV vaccine research / P. D. Kwong, J. R. Mascola, G. I. Nabel // *J. Int. AIDS Soc.* – 2012. – Vol. 15, N 2. – Art. 17407. <https://doi.org/10.7448/ias.15.2.17407>
9. Broad and potent neutralization of HIV-1 by a gp41-specific human antibody / J. Huang [et al.] // *Nature.* – 2012. – Vol. 491, N 7424. – P. 406–412. <https://doi.org/10.1038/nature11544>
10. Kolb, H. C. Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions / H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless // *Angewandte Chemie International Edition.* – 2001. – Vol. 40, N 11. – P. 2004–2021. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11%3C2004::aid-anie2004%3E3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11%3C2004::aid-anie2004%3E3.0.co;2-5)
11. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski [et al.] // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – Vol. 46, N 1–3. – P. 3–26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)
12. Genheden, S. The MM/PBSA and MM/GBSA methods to estimate ligand-binding affinities / S. Genheden, U. Ryde // *Expert Opin. Drug Discov.* – 2015. – Vol. 10, N 5. – P. 449–461. <https://doi.org/10.1517/17460441.2015.1032936>
13. Combined docking with classical force field and quantum chemical semiempirical method PM7 / A. V. Sulimov [et al.] // *Adv. Bioinformatics.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–6. <https://doi.org/10.1155/2017/7167691>
14. Salzwedel, K. 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 / K. Salzwedel, J. T. West, E. A. Hunter // *J. Virol.* – 1999. – Vol. 73, N 3. – P. 2469–2480. <https://doi.org/10.1128/jvi.73.3.2469-2480.1999>
15. Can machine learning consistently improve the scoring power of classical scoring functions? Insights into the role of machine learning in scoring functions / C. Shen [et al.] // *Brief. Bioinform.* – 2021. – Vol. 22, N 1. – P. 497–514. <https://doi.org/10.1093/bib/bbz173>

### References

1. Wang H.-B., Mo Q.-H., Yang Z. HIV vaccine research: The challenge and the way forward. *Journal of Immunology Research*, 2015, vol. 2015, art. 503978. <https://doi.org/10.1155/2015/503978>
2. Mann J. K., Ndung'u T. HIV-1 vaccine immunogen design strategies. *Virology Journal*, 2015, vol. 12, no. 1, art. 3. <https://doi.org/10.1186/s12985-014-0221-0>
3. Corti D., Lanzavecchia A. Broadly neutralizing antiviral antibodies. *Annual Review of Immunology*, 2013, vol. 31, no. 1, pp. 705–742. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095916>
4. Arts E. J., Hazuda D. J. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2012, vol. 2, no. 4, art. 007161. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007161>

5. 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 Review*, 2012, vol. 11, no. 1, pp. 5–14. <https://doi.org/10.1016/j.hivar.2012.02.003>
6. MacArthur R. D., Novak R. M. Maraviroc: The first of a new class of antiretroviral agents. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, vol. 47, no. 2, pp. 236–241. <https://doi.org/10.1086/589289>
7. 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. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004, vol. 3, no. 3, pp. 215–225. <https://doi.org/10.1038/nrd1331>
8. Kwong P. D., Mascola J. R., Nabel G. J. The changing face of HIV vaccine research. *Journal of the International AIDS Society*, 2012, vol. 15, no. 2, art. 17407. <https://doi.org/10.7448/ias.15.2.17407>
9. 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, vol. 491, no. 7424, pp. 406–412. <https://doi.org/10.1038/nature11544>
10. Kolb H. C., Finn M. G., Sharpless K. B. Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 2001, vol. 40, no. 11, pp. 2004–2021. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11%3C2004::aid-anie2004%3E3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11%3C2004::aid-anie2004%3E3.0.co;2-5)
11. 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. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, vol. 46, no. 1–3, pp. 3–26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
12. Genheden S., Ryde U. The MM/PBSA and MM/GBSA methods to estimate ligand-binding affinities. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2015, vol. 10, no. 5, pp. 449–461. <https://doi.org/10.1517/17460441.2015.1032936>
13. Sulimov A. V., Kutov D. C., Katkova E. V., Sulimov V. B. Combined docking with classical force field and quantum chemical semiempirical method PM7. *Advanced in Bioinformatics*, 2017, vol. 2017, pp. 1–6. <https://doi.org/10.1155/2017/7167691>
14. Salzwedel K., West J. T., Hunter E. 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. *Journal of Virology*, 1999, vol. 73, no. 3, pp. 2469–2480. <https://doi.org/10.1128/jvi.73.3.2469-2480.1999>
15. Shen C., Hu Y., Wang Z., Zhang X., 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. *Briefings in Bioinformatics*, 2021, vol. 22, no. 1, pp. 497–514. <https://doi.org/10.1093/bib/bbz173>

### Информация об авторах

*Андрианов Александр Михайлович* – д-р хим. наук, гл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (5/2, ул. Купревича, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alexande.andriano@yandex.ru.

*Юшкевич Артемий Михайлович* – стажер мл. науч. сотрудника. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси (6, ул. Сурганова, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: genprog@gmail.com.

*Босько Иван Павлович* – мл. науч. сотрудник. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси (6, ул. Сурганова, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vanya\_384@mail.ru.

*Карпенко Анна Дмитриевна* – аспирант. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси (6, ул. Сурганова, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: rfe.karpenko@gmail.com.

*Корноушенко Юрий Валерьевич* – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (5/2, ул. Купревича, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yurakorval@gmail.com.

*Фурс Константин Викторович* – инженер-программист. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси (6, ул. Сурганова, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: кубujlo@gmail.com.

*Тузиков Александр Васильевич* – член-корреспондент, д-р физ.-мат. наук, профессор, генеральный директор. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси (6, ул. Сурганова, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tuzikov@newman.bas-net.by.

### Information about the authors

*Andrianov Alexander M.* – D. Sc. (Chemistry), Chief researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alexande.andriano@yandex.ru.

*Yushkevich Artsemi M.* – Trainee of Junior researcher. United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus (6, Surganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: artsemi.yushkevich@gmail.com.

*Bosko Ivan P.* – Junior researcher. United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus (6, Surganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vanya\_384@mail.ru.

*Karpenko Anna D.* – Postgraduate student. United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus (6, Surganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rfe.karpenko@gmail.com.

*Kornoushenko Yuri V.* – Ph. D. (Chemistry), Senior researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yurakorval@gmail.com.

*Furs Konstantin V.* – Software engineer. United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus (6, Surganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kybujlo@gmail.com.

*Tuzikov Alexander V.* – Corresponding Member, D. Sc. (Physics and Mathematics), Professor, General Director. United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus (6, Surganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tuzikov@newman.bas-net.by.