

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Тольяттинский государственный университет»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ

(наименование института полностью)

Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»

(наименование кафедры)

04.03.01 Химия

(код и наименование направления подготовки, специальности)

Органическая и биоорганическая химия

(направленность(профиль)/ специализация)

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

на тему: Высокопроизводительный виртуальный скрининг ингибиторов
EGFR

Студент

Н.А. Калашникова

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

Д.А. Хоченков

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Консультанты

О.А. Головач

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Допустить к защите

Заведующий кафедрой д.х.н., профессор Г.И. Остапенко

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

(личная подпись)

«_____» _____ 2019 г.

Тольятти 2019

АННОТАЦИЯ

Целью данного исследования является поиск новых структурных типов ингибиторов EGFR и их разработка в программном обеспечении Schrödinger.

В работе описана теоретическая информация о протеинкиназах, типах ингибиторов протеинкиназ и процедуре высокопроизводительного виртуального скрининга. Была создана виртуальная комбинаторная библиотека производных азаиндола. Результаты молекулярного докинга проанализировали и оценили относительное сродство лигандов методом MM/GBSA.

Для найденных соединений-хитовполучены детальные структурные данные об особенностях межмолекулярного взаимодействия с активным сайтом связывания киназного домена EGFR дикого типа, и несущего мутацию T790M/L858R.

ABSTRACT

The title of the graduation work is “High-throughput virtual screening of inhibitors of EGFR”.

The aim of this work is to search for new structural types of inhibitors of EGFR and their design in Schrödinger software.

The graduation work consists of an introduction, three chapters, a conclusion, list of 163 references, all of which are foreign sources. The text of the work contains 34 figures, 5 tables and one appendix.

The graduation work describes a theoretical information about protein kinases, types of inhibitors of protein kinases and the procedure of high-performance virtual screening. A virtual combinatorial library of azaindole derivatives is built. The results of molecular docking are analyzed and the relative affinity of the ligands is estimated by MM/GBSA method.

The first chapter describes the catalytic mechanism of action of protein kinases, strategies for constructing inhibitors of protein kinases, types of inhibitors and also gives a theory about the docking procedure and virtual high-throughput screening.

The second chapter describes the results of the study performed.

The third chapter presents the software and experimental aspects of completed study.

Compounds-hits, derivatives of 7-azaindole, are found and detailed structural data about the features of intermolecular interaction with the active binding site of the wild-type EGFR kinase domain and carrying the T790M / L858R mutation are given.

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	7
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	Ошибка! Закладка не определена.
1.1 Активный сайт протеинкиназ	Ошибка! Закладка не определена.
1.2 Каталитический механизм действия протеинкиназ.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.3 Стратегия конструирования ингибиторов протеинкиназы...	Ошибка! Закладка не определена.
1.4 Природа ингибиторов киназы на основе различных типов связывания	Ошибка! Закладка не определена.
1.4.1 Ингибиторы I типа	Ошибка! Закладка не определена.
1.4.2 Ингибиторы II типа.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.4.3 Аллостерические ингибиторы	Ошибка! Закладка не определена.
1.4.4 Ковалентные ингибиторы	Ошибка! Закладка не определена.
1.5 Докинг	Ошибка! Закладка не определена.
1.5.1 Гибкость белков и лигандов	Ошибка! Закладка не определена.
1.5.2 Алгоритм выборки.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.5.3 Оценочные функции.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.5.4 Производительность	Ошибка! Закладка не определена.
1.6 Виртуальный высокопроизводительный скрининг	Ошибка! Закладка не определена.
1.6.1 vHTS на основе лигандов.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.6.2 vHTS на основе структуры	Ошибка! Закладка не определена.
1.7 Дизайн на основе <i>insilico</i> фрагментов	Ошибка! Закладка не определена.
1.7.1 Преимущества FBD	Ошибка! Закладка не определена.
1.7.2 Методы фрагмент-ориентированного докинга.....	Ошибка! Закладка не определена.

1.7.3 Синтетическая доступность молекул, разработанных с помощью фрагмент-ориентированного докинга	Ошибка! Закладка не определена.
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	Ошибка! Закладка не определена.
2.1 Построение комбинаторной библиотеки низкомолекулярных производных азаиндола	46
2.2 Выбор структур белковых мишеней	46
2.3 Молекулярный докинг	47
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	Ошибка! Закладка не определена.
3.1 Подготовка комбинаторной библиотеки	Ошибка! Закладка не определена.
3.2 Подготовка молекулы белка	Ошибка! Закладка не определена.
3.3 Молекулярный докинг	Ошибка! Закладка не определена.
3.4 Вычисление PrimeMM/GBSA	Ошибка! Закладка не определена.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	Ошибка! Закладка не определена.
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	Ошибка! Закладка не определена.
ПРИЛОЖЕНИЕ А	

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АТФ	аденозинтрифосфат
CML	хронический миелогенный лейкоз
DOF	степени свободы
EGFR	рецепторы эпидермального фактора роста
FAK	киназа фокальной адгезии
FBD	фрагмент-ориентированный докинг
FDA	Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
HTS	высокопроизводительный скрининг
IC ₅₀	50% концентрация ингибирования
JNK	c-Jun N-терминальная киназа
c-KIT	рецептор фактора роста тучных и стволовых клеток
MAP	митоген-активируемая протеинкиназа
PDGFR	рецепторы тромбоцитарного фактора роста
VEGFR	рецепторы васкулярного эндотелиального фактора роста

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день одним из главных направлений современной медицинской химии является поиск и разработка низкомолекулярных органических соединений, способных к ингибированию протеинказ. Примерами таких структур могут послужить высокоэффективные ингибиторы EGFR-киназы, одобренные FDA. Они находят применение в лечении немелкоклеточного рака легких (НМРЛ), хронического миелоидного лейкоза, колоректального рака и других видов онкологических заболеваний. Однако возникновение лекарственной резистентности является основным препятствием для дальнейшего успешного клинического применения таргентных препаратов, нацеленных на EGFR-киназу в качестве терапевтической мишени.

Вследствие этого возникает необходимость в поиске и разработке новых ингибиторов EGFR-киназ. Процедуры молекулярного моделирования и молекулярного докинга позволяют решить эту задачу.

Для высокопроизводительного виртуального скрининга были выбраны производные азоиндола, т.к. они обладают высокой биологической активностью, а также имеют уникальный паттерн межмолекулярных взаимодействий.

Целью работы является поиск новых структурных типов ингибиторов EGFR и их конструирование с помощью программного обеспечения Schrödinger.

Для достижения цели поставлены следующие задачи:

1. Создание виртуальной комбинаторной библиотеки производных азоиндола;
2. Отбор структур по значениям оценочной функции XPgscore и MMGBSAdGBind;
3. Анализ ключевых взаимодействий между лигандом и белком для отобранных соединений;
4. Выработка рекомендаций по синтезу и биологическим испытаниям исследуемых соединений.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В настоящее время протеинкиназы являются основными мишенями для разработки противоопухолевых препаратов. На 2012 год было разработано 22 ингибитора киназы, которые получили одобрение FDA для лечения рака. Киназные мишени также исследуются для лечения других заболеваний, включая нейрональные расстройства, воспаления и метаболические заболевания. Ряд обзорных статей подробно освещает эти темы [1–3]. В геноме человека закодировано более 500 киназ, играющих важную роль в путях сигнальной трансдукции, которые регулируют все аспекты клеточной жизни [4]. Протеинкиназы катализируют перенос γ -фосфата из аденозин 5'-трифосфата (АТФ) к акцепторам гидроксильных групп сериновых, треониновых или тирозиновых остатков субстратного белка. Фосфорилирование белка активирует целевые белки и регулирует различные критические клеточные процессы, включая рост, дифференцировку и апоптоз клеток. Аберрантная киназная активность запускает неправильную передачу сигналов или неконтролируемый рост клеток, что приводит к различным патологиям болезней, в частности к раку. Таким образом, разработка и открытие низкомолекулярных ингибиторов киназы стали основным направлением исследований в академических и фармацевтических лабораториях.

1.1 Активный сайт протеинкиназ

Каталитические домены всех киназ имеют сходные каталитические механизмы и трехмерное строение [5]. В каталитическом домене есть несколько функциональных субдоменов, представляющих консервативные аминокислотные остатки [6]. Как видно на рисунке 1, структура ядра образована небольшой *N*-концевой (зеленый) и большой *C*-концевой (синий) долями, соединенными шарнирной областью (серый). *N*-концевая доля сформирована в основном из β -цепей, тогда как *C*-концевая доля образована несколькими α -спиралями. Сайт связывания АТФ расположен в промежутке между *N*- и *C*-концевыми долями. Шарнирная область, соединяющая *N*- и *C*-концевые домены, образована участком аминокислот, которые взаимодействуют с адениновым кольцом АТФ через водородные связи. Через *P*-петлю (оранжевая) происходит взаимодействие с фосфатной группой АТФ. Состояние активации киназы регулируется положением петли активации (пурпурный).

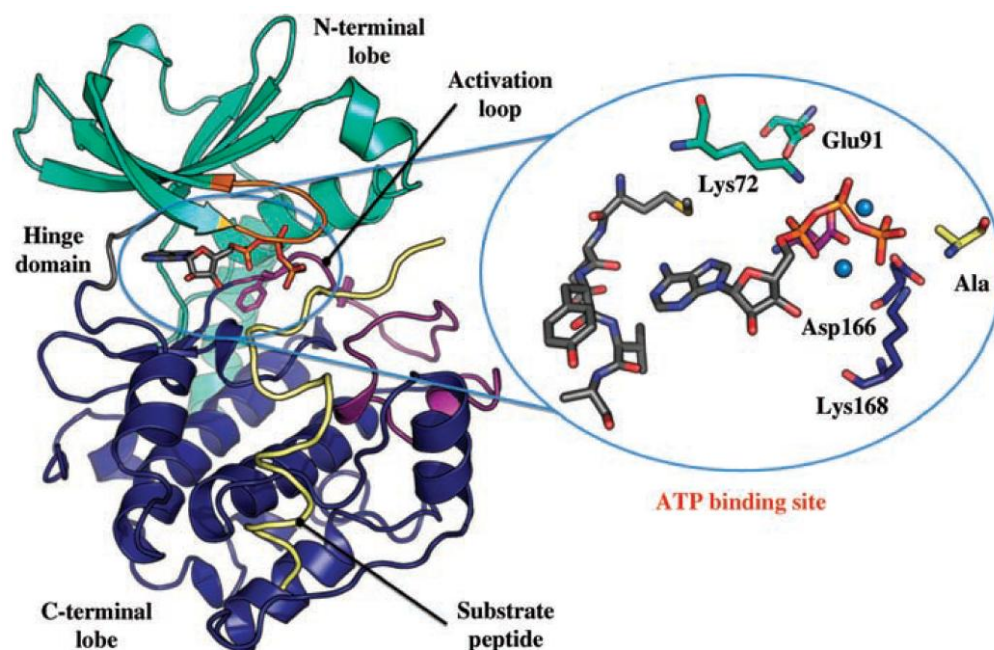


Рисунок 1 – Кристаллическая структура киназного домена сАМР-зависимой киназы в комплексе с АТФ. Увеличенный сайт связывания АТФ: АТФ, каталитические и шарнирные остатки, показанные в виде палочек.

1.2 Каталитический механизм действия протеинкиназ

Каталитический механизм реакции фосфорилирования показан на рисунке 2. АТФ образует комплекс с двумя ионами Mg^{2+} в активном центре. Нетрансферабельные α - и γ -фосфатные группы удерживаются в положении путем взаимодействия с высококонсервативными остатками в *N*-концевой доле белка. В частности, Lys72 взаимодействует с атомами кислорода из α - и γ -фосфатных групп, тогда как Glu91 стабилизирует взаимодействия Lys72 с фосфатами. Lys168, который является частью каталитической петли, локализован в *C*-концевой доле и взаимодействует с γ -фосфатной группой. Гидроксильная группа в остатке белкового субстрата расположена таким образом, чтобы осуществить нуклеофильную атаку γ -фосфора. Asp166 функционирует как каталитическая основа в месте переноса фосфорила. Для облегчения процесса переноса, отрицательный заряд на нуклеотиде стабилизируется двумя ионами Mg^{2+} , Lys168, Lys72 и несколькими остатками NH основной цепи [7,8].

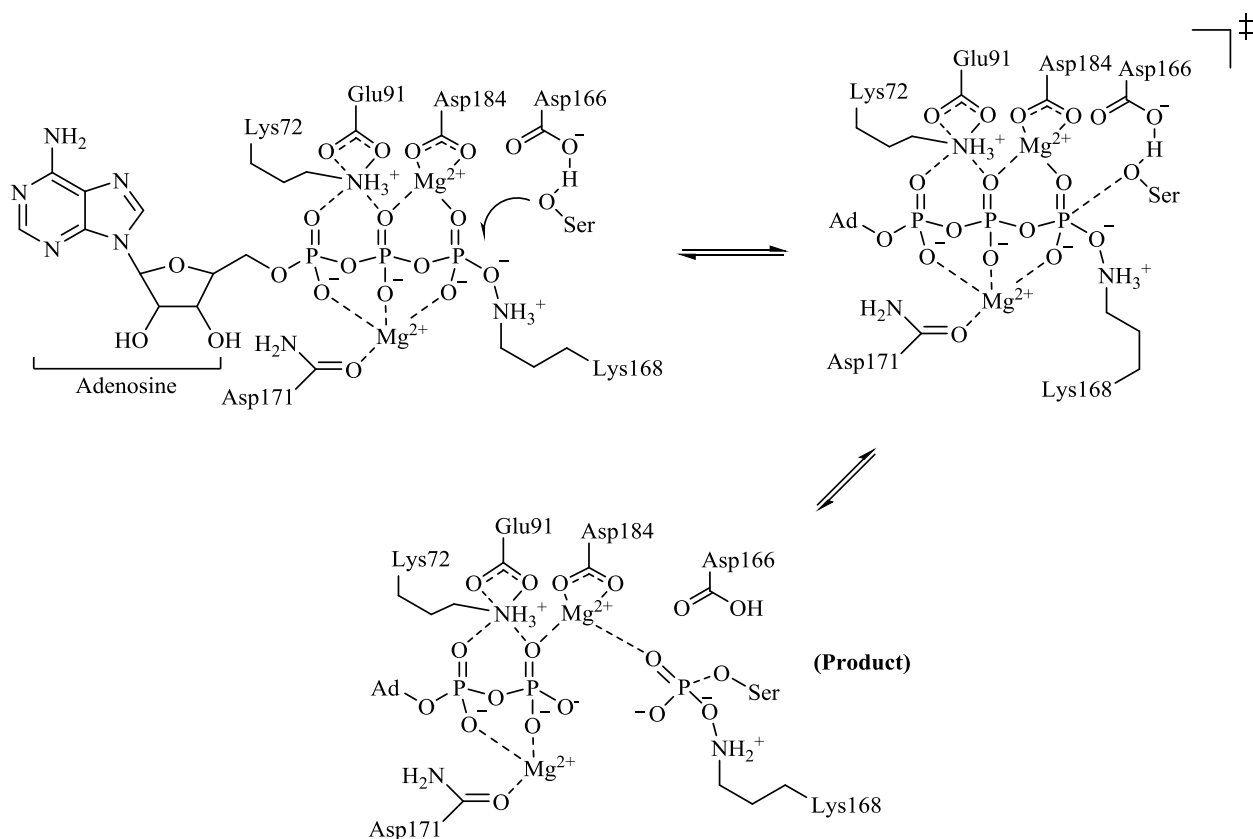


Рисунок 2 – Схематическое изображение каталитического механизма протеинкиназы.

1.3 Стратегия конструирования ингибиторов протеинкиназы

Структурный дизайн сыграл важную роль в разработке ряда низкомолекулярных ингибиторов протеинкиназы, одобренных FDA. Большинство препаратов-ингибиторов протеинкиназы перорально биодоступны и принимаются один или два раза в день, что похоже на другие традиционные методы лечения. Кроме того, киназные препараты ограничивают токсичность для тканей и костного мозга, а также побочные эффекты сердечнососудистой системы [9,10]. Рентгеноструктурные исследования белка оказали большое влияние на успех разработки лекарств, ингибирующих киназу. Со времени появления первой рентгеновской кристаллической структуры протеинкиназы А, о которой было сообщено в 1991 году, в банке белковых данных было зарегистрировано более 1000 рентгеновских структур, большинство из которых являются структурами высокого разрешения и охватывают практически все семейства киназ. Многие рентгеновские структуры ингибиторов предоставили молекулярную информацию о ключевых взаимодействиях с активным центром, которые были использованы для оптимизации эффективности и селективности ингибиторов.

Как видно на рисунке 1, две доли каталитического домена связаны «шарнирной областью». Эта область содержит критические донорные и акцепторные группы в основной цепи, которые закрепляют АТФ-связывание и облегчают процесс фосфорилирования субстрата. Практический подход к ингибированию киназы заключается в блокировании этого сайта связывания АТФ. Действительно, большинство ингибиторов киназы содержат связывающие элементы, которые подвергаются, по меньшей мере, одному взаимодействию водородных связей с шарнирной областью. Сродство и специфичность ингибитора будут зависеть от дополнительных взаимодействий в области рибозы и полярного фосфата, занятых АТФ, или взаимодействий в гидрофобных областях, не занятых АТФ. «Шарнирные» связывающие элементы имеют решающее значение для достижения высокой эффективности, поскольку их взаимодействия вносят почти 40–60% от общей энергии связывания ингибитора. Таким образом, природа шарнирно-связывающих гетероциклов с донорными/акцепторными функциональными группами важна для разработки новых ингибиторов различных целевых киназ.

Боллаг и его коллеги из Plexikon сообщили о структурно-ориентированном дизайне и разработке мощного и селективного ингибитора онкогенной B-Raf киназы PLX4032 [11]. Азаиндолный каркас **1** (рис. 3) был идентифицирован как одно из главных исходных соединений [12]. Последующая оптимизация на основе рентгеновской структуры в конечном итоге привела к разработке и открытию PLX4032, получившего одобрение FDA в 2011 году для лечения B-Raf мутанта меланомы. Рентгеновская структура PLX4032, связанного с B-Raf киназой (V600E), показала ряд ключевых взаимодействий, которые имеют решающее значение для эффективности и селективности ингибитора. Как показано, матрица азаиндола образует две сильные водородные связи с NH основной цепи Cys532 и карбонилем основной цепи Gln530 в «шарнирной» области сайта связывания АТФ. Кроме того, сульфонамидная функциональная группа образует водородные связи с NH основной цепи Asp594 и Phe595 в петле DFG в активной конформации, также известной как «DFG-in», где остаток аспарагиновой кислоты в DFG направлен к АТФ-связывающему фрагменту, а остаток фенилаланина направлен наружу [11].



Рисунок 3 – Структуры азаиндола, вемурафениба и рентгеновская структура ингибитора **2** с B-Raf (V600E)

На рисунке 4 показан ряд шарнирно-связывающих гетероциклических каркасов, используемых при разработке одобренных FDA лекарств. Многие из этих соединений были использованы при разработке мощных ингибиторов различных киназных мишеней, включая рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), KIT, B-Raf, PLK1, EGFR, рецептор домена вставки киназы (КДР), АКТ-1 и Chk-1 [1–3]. Большинство низкомолекулярных ингибиторов киназы обычно идентифицируют с помощью высокопроизводительного, виртуального или фрагментного скрининга библиотек соединений. Для улучшения разнообразия и новизны структур были разработаны библиотеки гетероциклических соединений с донорными/акцепторными функциональными группами. В частности, исследователи заинтересованы в библиотеках с фрагментами ядра, которые могут взаимодействовать с шарнирной областью сайта связывания киназы.

После того как ключевые структуры идентифицированы, усилия медицинской химии направляются на их оптимизацию с помощью структурного дизайна, синтеза, рентгеновской кристаллографии и биологического профилирования. Определение режима связывания в активном сайте киназы очень важно, т.к. эта информация используется для определения приоритетов в исследовании заместителей с целью улучшения активности, селективности и свойств соединения. Когда кристаллографии оказывается недостаточно, доступная рентгеноструктурная информация и гомологическое моделирование надежно используются в прогнозировании режима связывания для оптимизации соединения.

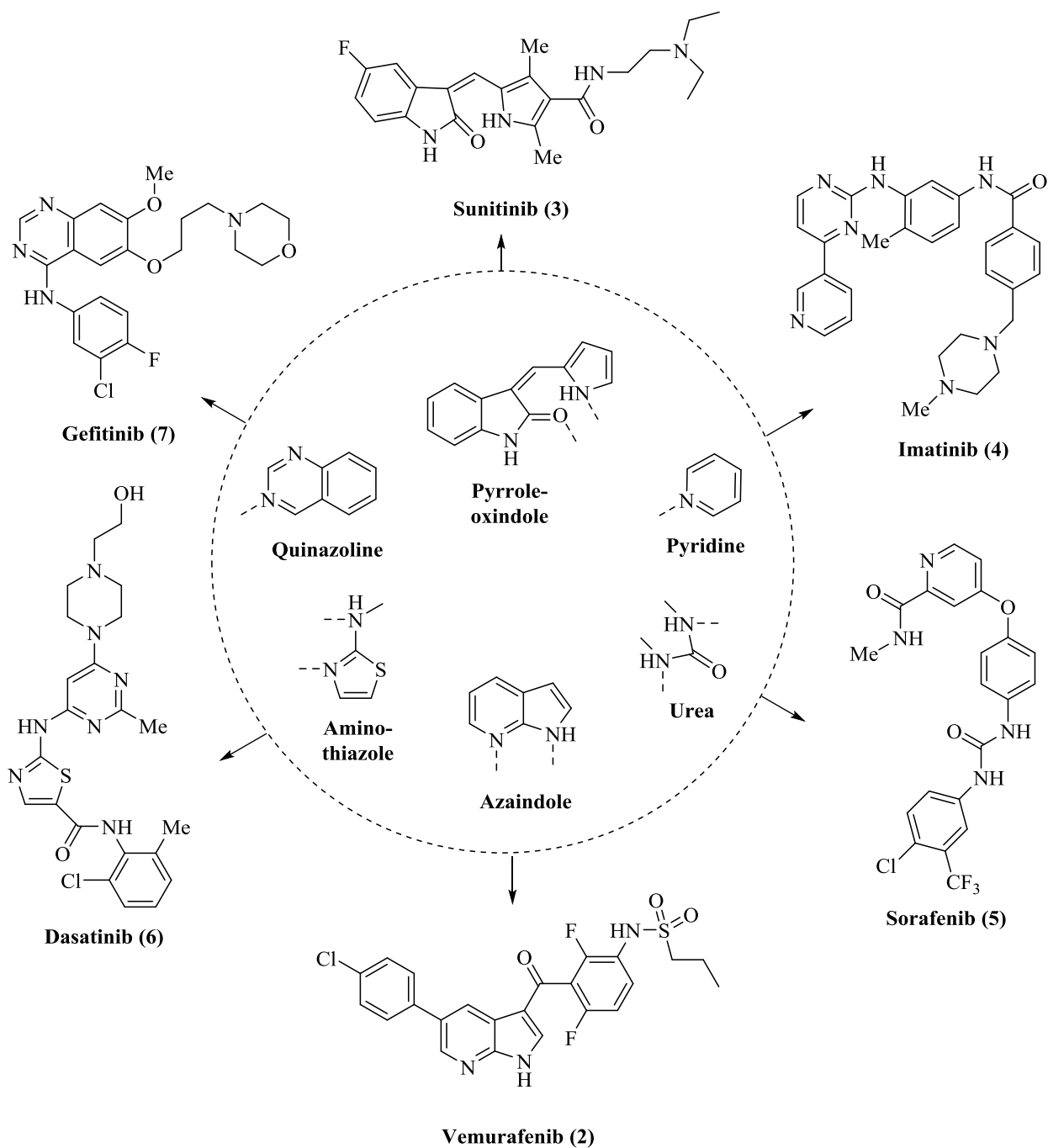


Рисунок 4 – Типичные гетероциклы и функциональные группы в FDA-одобренных киназных препаратах (2–7).

1.4 Природа ингибиторов киназы на основе различных типов связывания

Ингибиторы киназы классифицируются на основании их сайтов связывания [13]. Низкомолекулярные ингибиторы, которые нацелены на АТФ-связывающий сайт киназы в ее активной форме, являются ингибиторами киназы I типа. Большинство одобренных FDA препаратов-ингибиторов киназы являются ингибиторами I типа. Ингибиторы, которые нацелены на АТФ-связывающий карман и осуществляют взаимодействия с соседним гидрофобным карманом (гидрофобный карман II) АТФ, являются ингибиторами типа II.

Тип III, или аллостерические ингибиторы, представляют собой ингибиторы, которые связываются с гидрофобным карманом, удаленным от АТФ, и индуцируют конформационные изменения АТФ-связывающего кармана для модуляции киназной активности. Ингибиторы типа IV представляют собой ковалентные ингибиторы, которые образуют ковалентные связи с остатками активного сайта киназы, часто с нуклеофильным остатком цистеина.

1.4.1 Ингибиторы I типа

Ингибиторы I типа являются АТФ конкурентными, поскольку они связываются с активной конформацией киназы, способной к фосфорилированию субстрата. Поскольку эти ингибиторы связываются с сайтом АТФ, который является высоко консервативным среди всех киназ, большинство из них проявляют широкую реакционную способность среди других членов семейства целевых киназ. Отсутствие селективности часто приводит к побочным эффектам и токсичности. Однако оптимизация медицинской химии, особенно ингибиторов, расширяющих взаимодействие в гидрофобных областях, обеспечивает селективные ингибиторы для разработки лекарств.

Все киназы имеют консервативную петлю активации, которая регулирует активность киназы. Эта активационная петля обозначается мотивами DFG и APE в начале и конце петли. Петля активации может принимать множество различных конформаций, начиная от каталитически активной формы, которая способна фосфорилировать субстрат, до неактивной конформации, которая блокирует проникновение и связывание субстрата. В активной конформации «DFG-in» остаток аспарагиновой кислоты направлен к карману связывания АТФ. Остаток фенилаланина направлен в сторону, как показано на рентгеновской структуре PL-4032 (2)-связанной B-Raf-киназы (V600E) на рис. 3 [11,12].

Ингибиторы типа I обладают гетероциклическим каркасом, который занимает сайт связывания аденина и образует до трех водородных связей, подобных аденину АТФ в «шарнирной» области. Оптимизация ингибитора представляет собой включение заместителей, которые могут распространяться в один или оба смежных гидрофобных кармана I и II. На рисунке 5 показан дасатиниб (6)-ингибитор Bcr-Abl-киназы, одобренный FDA в 2006 году для лечения CML у взрослых [14]. Дасатиниб является примером ингибитора типа I, он был разработан на основе тиазольного фрагмента 8. Фармакофорная модель конструкции АТФ-конкурентного ингибитора типа I показана на рисунке 5 [13].

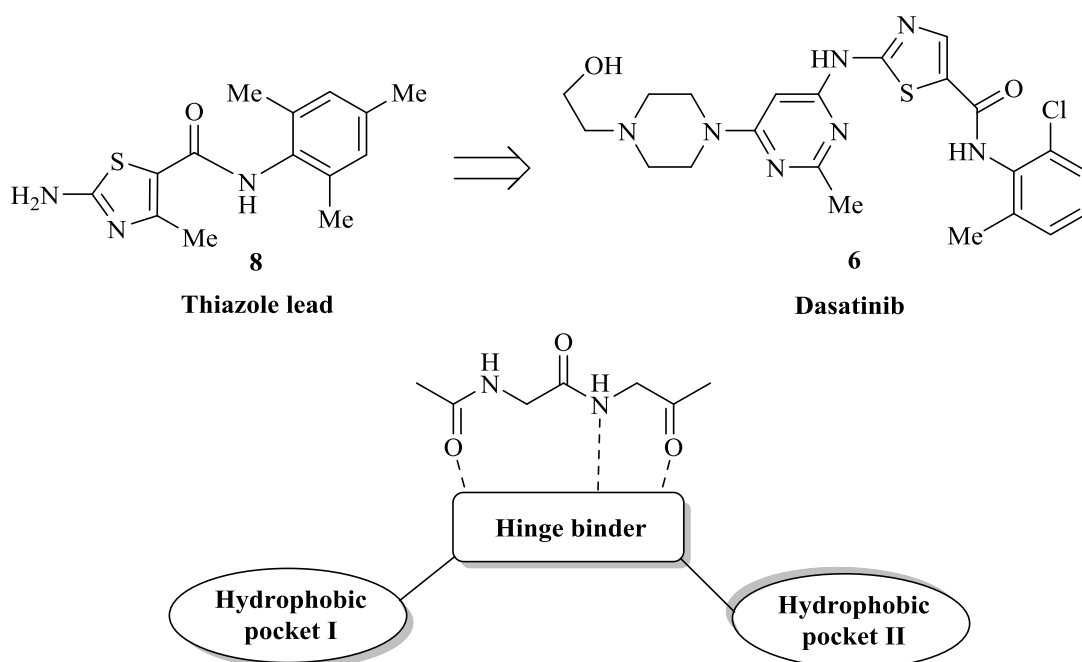


Рисунок 5 – Строение дазатиниба и фармакофорной модели ингибитора типа I.

Рентгеновская структура дазатиниба, связанного с человеческой Abl-киназой (рис. 6), показывает, что дазатиниб занимает сайт связывания АТФ, а аминотиазол образует две водородные связи в шарнирном домене [15]. Хлорметилфенильное кольцо ортогонально тиазольному кольцу и находится в гидрофобном кармане II около Thr315, где оно образует водородную связь с боковой цепью треонина. Пиперазиновая группа вступает в ван-дер-ваальсовое взаимодействие в гидрофобном кармане I вблизи конца карбоновой кислоты шарнирного домена. Большинство ингибиторов типа I не используют сайты связывания рибозы или трифосфата.

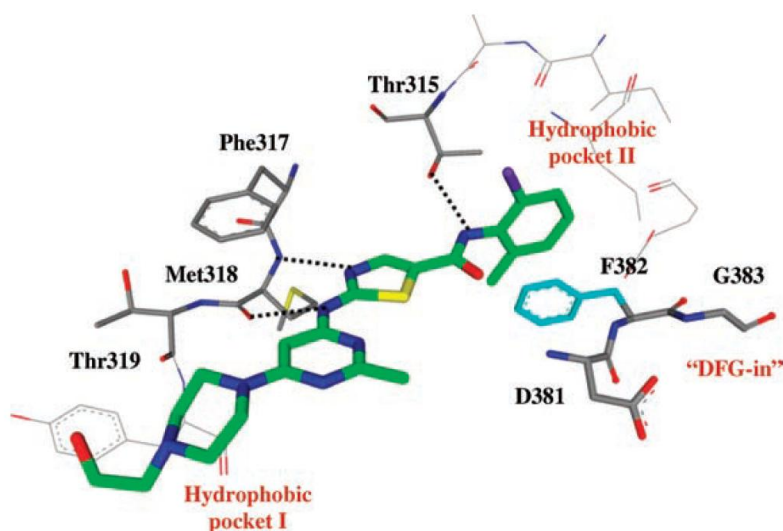
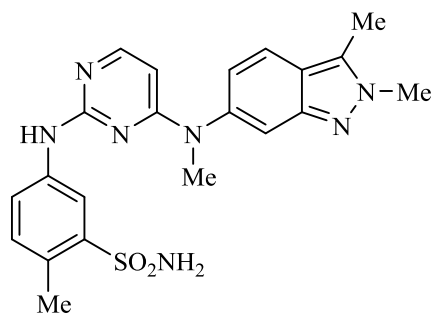
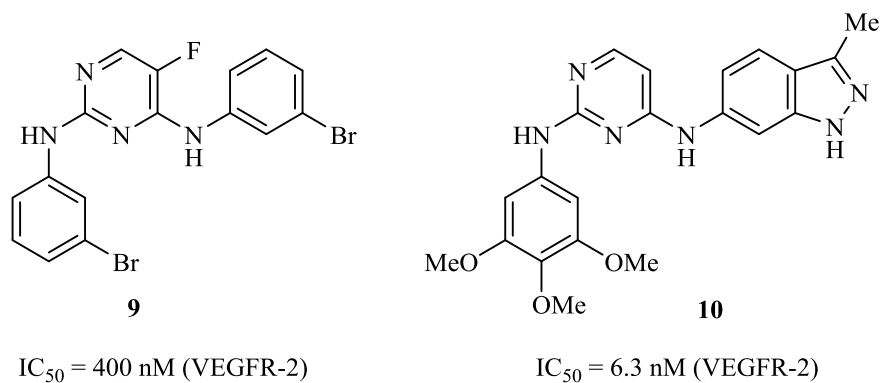


Рисунок 6 – Рентгеновская структура ингибитора дазатиниба с Abl-киназой.

Harris и др. из GSK сообщили о серии мощных ингибиторов VEGFR, которые связываются внутри сайта связывания АТФ [16]. Это исследование в конечном итоге привело к открытию пазопаниба для лечения крупных опухолей [17]. Как показано на рисунке 7, производное фторпиримидина **9** идентифицировано после скрининга образца как ведущий ингибитор.

Первоначальная структурная модификация на основе модельного киназного домена привела к появлению мощного ингибитора **10**. Рентгеновская структура **10**-связанного VEGFR-2 показала его связывание в сайте связывания АТФ. Дальнейшая оптимизация связывания лиганда привела к появлению ингибитора **11**, который перешел в полное клиническое развитие и в конечном итоге был одобрен FDA как пазопаниб [17]. Рентгеноструктурные исследования **11**-связанного VEGFR-2 показали, что ингибитор связывается с шарнирным доменом, а также с гидрофобными карманами I и II.



11 (Pazopanib)

$IC_{50} = 30 \text{ nM (VEGFR-2)}$
 $IC_{50} = 21 \text{ nM (cell)}$

Рисунок 7 – Структуры и активности ингибиторов VEGFR и пазопаниба.

Протеинкиназа СК2 представляет собой серин/треонинкиназу. Она была зафиксирована в патологиях различных заболеваний человека [18,19]. Nakanishi и его коллеги сообщили о разработке мощных ингибиторов протеинкиназы СК2 [20]. Производное фенилтиадиазола **12** (рис. 8) было идентифицировано путем виртуального

скрининга в качестве соединения-портотипа, способного к ингибированию протеинкиназы СК2. Рентгеновская структура соответствующего производного бензойной кислоты с СК2а показала способ связывания тиadiaзольного кольца в АТФ-адениновом сайте. Последующая модификация на основе рентгеновской структуры привела к появлению мощного и селективного ингибитора **13**, который предположительно связывается с остатками шарнирного остова, карбонилем Glu114 и NH Val116, а также занимает оба гидрофобных кармана I и II.

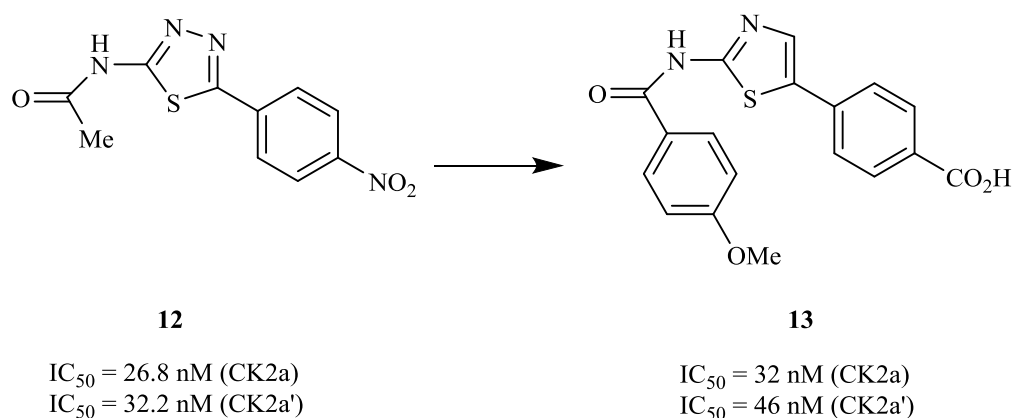


Рисунок 8 – Структуры и активности ингибиторов СК2.

Родо-подобная киназа 1 (PLK1) представляет собой серин/треонинкиназу, которая играет критическую роль в фазовом переходе G2/M и в ключевой регуляции клеточного митоза [21,22]. Ряд ингибиторов PLK1 прогрессирует благодаря клинической разработке [23,24]. Chen из Roche и Nie из Takeda сообщили о том, что идентифицируют пиримидодиазепины как мощный класс АТФ-конкурентных ингибиторов PLK1. Как показано на рисунке 9, скрининг идентифицировал N-арилпиримидин-2-амин **14** как шарнирный мотив для ингибитора PLK1 [25, 26]. Последующий дизайн этого хита привел к появлению ряда производных 2-ариламинопиримидодиазепинона в качестве мощных ингибиторов PLK1.

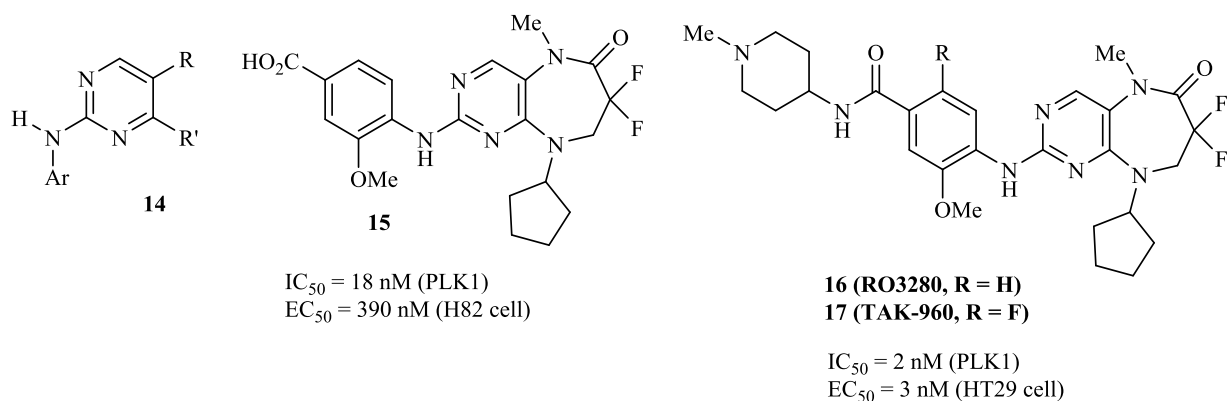


Рисунок 9 – Структуры и активности ингибиторов PLK1.

Соединение **15** проявило хорошую ингибирующую активность, однако клеточная активность была недостаточной. Последующий структурный дизайн привел к появлению сильных ингибиторов **16** и **17**. Ингибитор **17**, также известный как TAK-960, прогрессировал до клинической разработки. Как показано на рисунке 10, рентгеновская структура **17**, связанного с PLK1, показала, что ингибитор образует водородную связь в шарнирном домене и взаимодействует с гидрофобными карманами I и II. Ингибитор амида NH скручивали для осуществления взаимодействия с карбонилем главной цепи Leu59, стабилизируя *P*-петлю. Карбонил пиримидодиазепинового кольца участвует в водно-опосредованном взаимодействии с Asp194 [26].

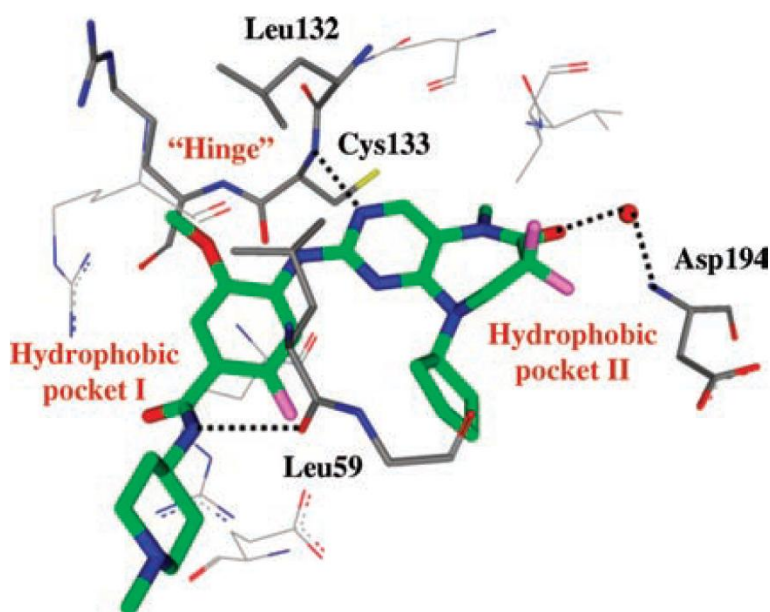


Рисунок 10 – Рентгеновская структура ингибитора 17 (TAK-960) с PLK1.

1.4.2 Ингибиторы II типа

Ингибиторы киназы типа II связываются с сайтом связывания АТФ, подобно ингибиторам типа I, но распространяются далее на аллостерический сайт, который доступен только тогда, когда фермент находится в неактивном состоянии. Ингибитор вызывает конформационные изменения и фермент больше не функционирует. Это состояние называется «DFG-out», когда остаток аспарагиновой кислоты направлен в сторону от сайта АТФ, а остаток фенилаланина перемещается в сторону сайта АТФ, обнажая гидрофобный карман в аллостерической области, прилегающей к сайту связывания АТФ [27]. Эти ингибиторы обычно содержат гетероциклические или гетероатомные группы, которые образуют одну или две водородные связи в шарнирной области, а также занимают аллостерический сайт. Поскольку аллостерический сайт не

является консервативным и отличается от одной киназы к другой, ингибиторы этого класса демонстрируют лучшие характеристики селективности и безопасности [28].

Есть только несколько одобренных ингибиторов типа II: иматиниб, нилотиниб и сорафениб. Эти ингибиторы являются одними из самых успешных ингибиторов киназы. Иматиниб был первым FDA-одобренным препаратом. Основное внимание было уделено дизайну и разработке ингибиторов типа II, нацеленных на конформацию неактивной киназы [29–31]. Сорафениб (**5**), представленный на рисунке 4, является мультикиназным ингибитором, нацеленным на рецепторную тирозинкиназу Raf, VEGF и PDGF, и был одобрен FDA в 2005 году для лечения почечно-клеточного рака и гепатоцеллюлярного рака [32]. Рентгеновская структура сорафениба, связанного с p38 α (рис. 11), показывает, что он занимает сайт связывания АТФ в неактивной конформации DFG-out [33]. Структура также показывает, что он образует две водородные связи в шарнирном домене, дополнительные водородные связи с консервативными Glu71 и Asp168, стабилизирует конформацию DFG-out и занимает аллостерический карман [15]. Фармакофорная модель ингибиторов типа II показана на рисунке 11 [13].

Wang и др. из Pfizer сообщили о структурной разработке ингибиторов типа II в качестве ингибиторов B-Raf-киназы [34]. На основе рентгеновской структуры ингибиторов типа I и типа II, связанных с B-Raf, были разработаны изоиндолин-1,3-дионы **18** и 2,3-дигидрофталазин-1,4-дионы **19**, показанные на рисунке 12. Эти скаффолды показали активность в микромолярном диапазоне против B-Raf. Первоначальное моделирование показало, что они связываются с B-Raf в активной DFG-конформации.

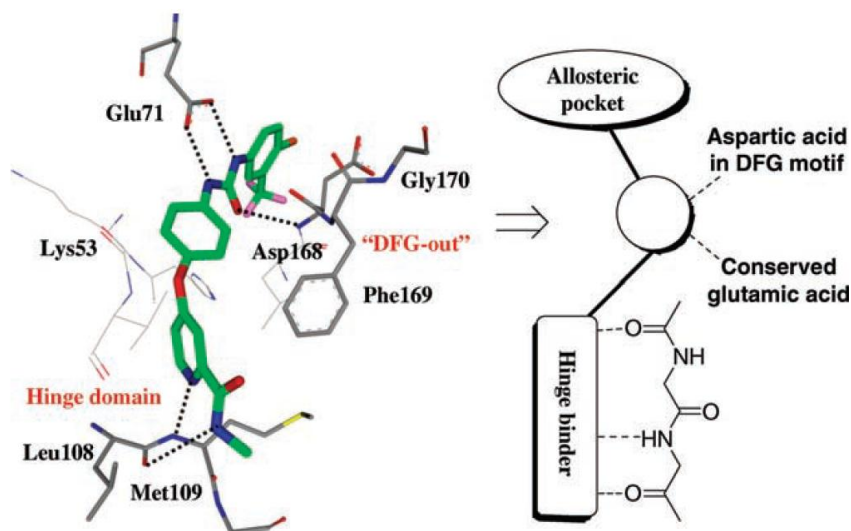


Рисунок 11 – Рентгеновская структура сорафениба (**5**), связанного с p38 α .

В попытке создать ингибиторы типа II были введены липофильные группы для взаимодействия с аллостерическим карманом, образованным в результате движения

мотива DFG. В частности, были введены заместители для взаимодействия с Glu501 и Asp594. Это привело к появлению мощных ингибиторов B-Raf **20** и **21**, содержащих скаффолды изоиндолина и дигидрофталазина. Оба ингибитора были оценены по панели киназ и показали отличную селективность.

Oguro и др. из Takeda сообщили об ингибиторах киназы VEGFR-2 типа II на основе пирролопиримидина [35]. Как показано на рисунке 13, функционализация пирролопиримидинового скаффолда с фенилмочевинной давала ингибиторам **22** и **23** заметную разницу в эффективности *мета*- и *пара*-производных. Дальнейшее включение заместителей в фенильное кольцо мочевины дало множество производных. Соединение **24** с *мета*-трифторметильной группой улучшало активность VEGFR-2, а также ингибировало рост в эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVEC).

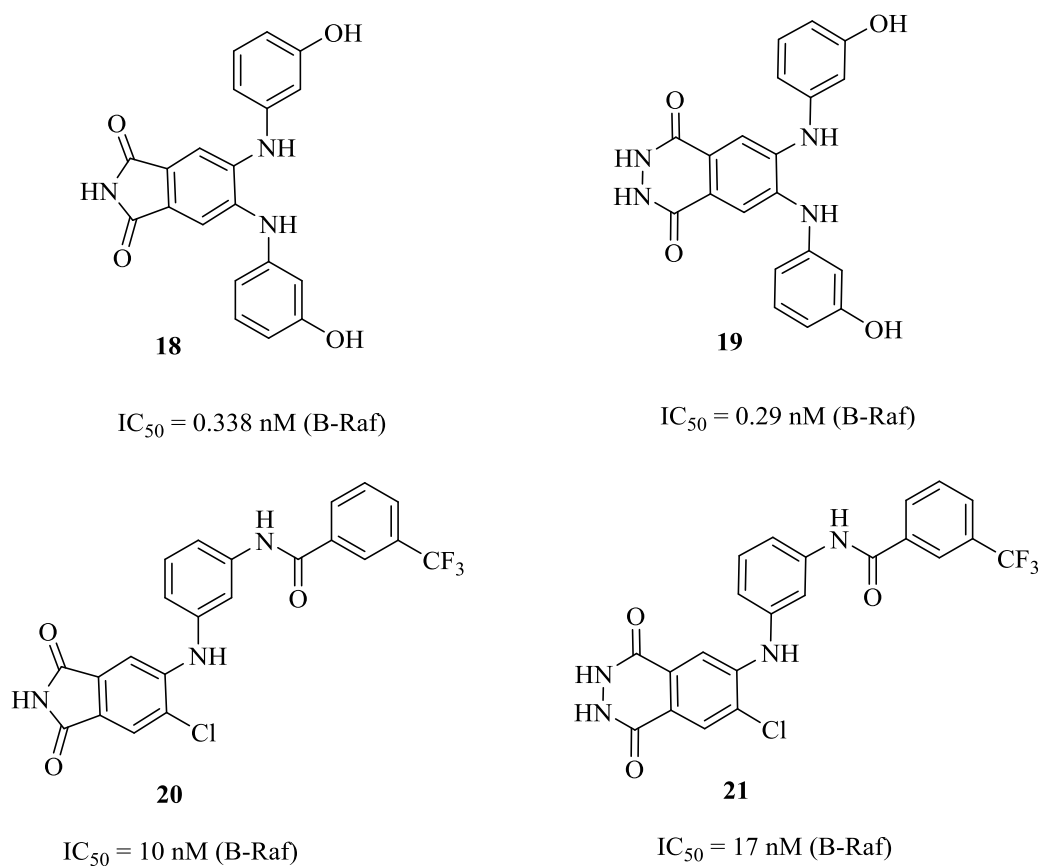


Рисунок 12 – Структуры и активности ингибиторов B-Raf.

Дальнейшее исследование заместителей в кольце фенилового эфира привело к получению сильного ингибитора **25**. Пероральная обработка ингибитора **25** с ксенотрансплантатом мыши показала противоопухолевые эффекты. Это соединение также показало интересное, зависящее от времени, ингибирование нефосфорилированного каталитического сайта VEGFR-2 [36].

Рентгеновская структура **25**, связанного с VEGFR-2, показала, что ингибитор связывается с VEGFR-2 в его неактивной конформации [35]. Как видно из рисунка 14,

один из атомов азота пиримидина образует водородную связь с главной цепью NH Cys919 в шарнирной области. Функциональная группа мочевины образует две водородные связи с белком в консервативном карбониле Glu885 и с основной цепью NH Asp1046 мотива DFG-out. Фрагмент *m*-трифторметилфенила занимает аллостерический участок, созданный конформационным изменением Phe1047 в DFG-out конформации.

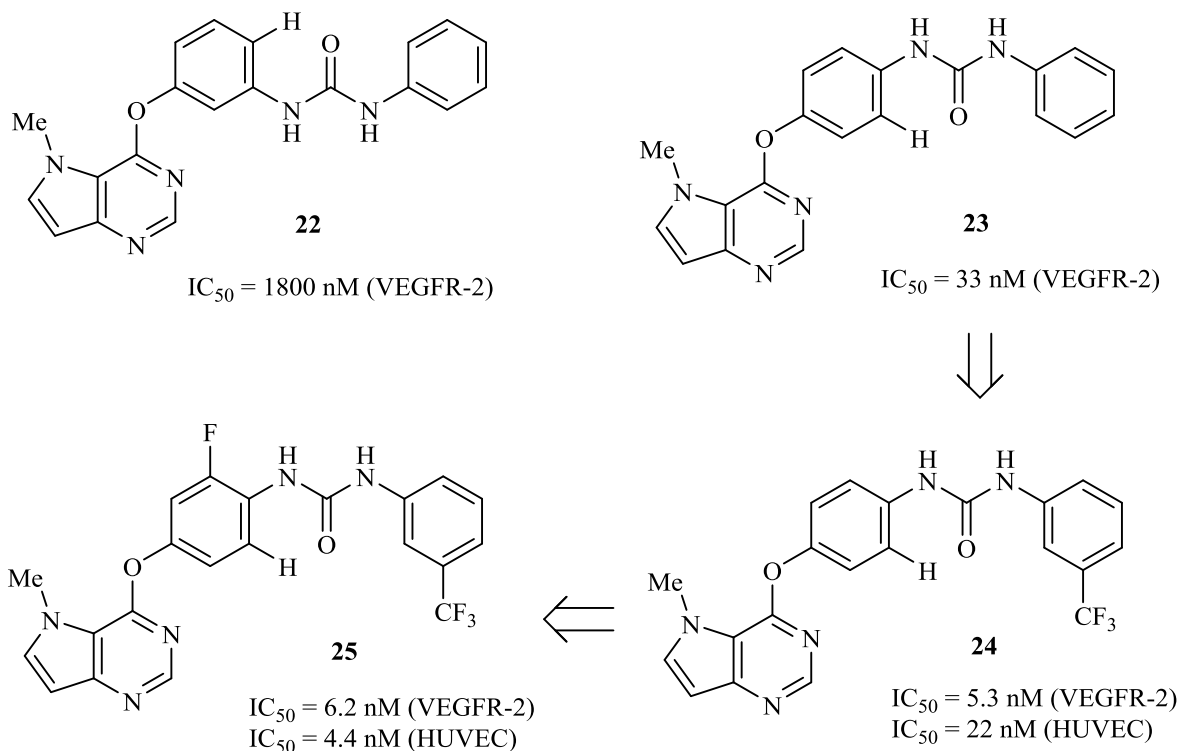


Рисунок 13 – Структуры и активности ингибиторов VEGFR-2.

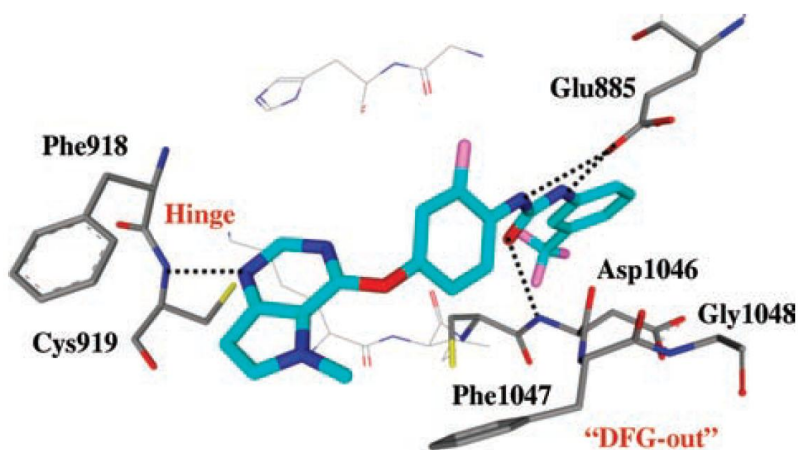


Рисунок 14 – Рентгеновская структура ингибитора **25** с VEGFR-2.

Dai и др. из Abbott Laboratories разработали ингибитор тирозинкиназы на основе 3-аминоиндазола, который предположительно связывается с KDR, также известным как VEGFR-2, в неактивной конформации [37]. Как показано на рисунке 15, начиная со скаффолда тиенопиримидина **26**, исследователи сконструировали 3-аминоиндазол

27 путем удаления СН-звена из пиридинового кольца, чтобы получить пятичленное кольцо для имитации сайта связывания аденина АТФ с шарнирной областью киназы. Производное анилина **28** продемонстрировало хорошую эффективность против подсемейства fms-подобной тирозинкиназы (FLT1). Включение диарилмочевины в С4-положение индазола привело к появлению множества сильнодействующих соединений. Соединение **29** продемонстрировало хорошую активность против KDR, FLT1 и c-KIT. Соединение **30** сильно ингибирует киназы VEGFR и PDGFR, а также проявляет хорошую клеточную активность. Также на мышинном ксенотрансплантате было показано, что он обладает мощной оральной активностью. Впоследствии он перешел к клинической разработке.

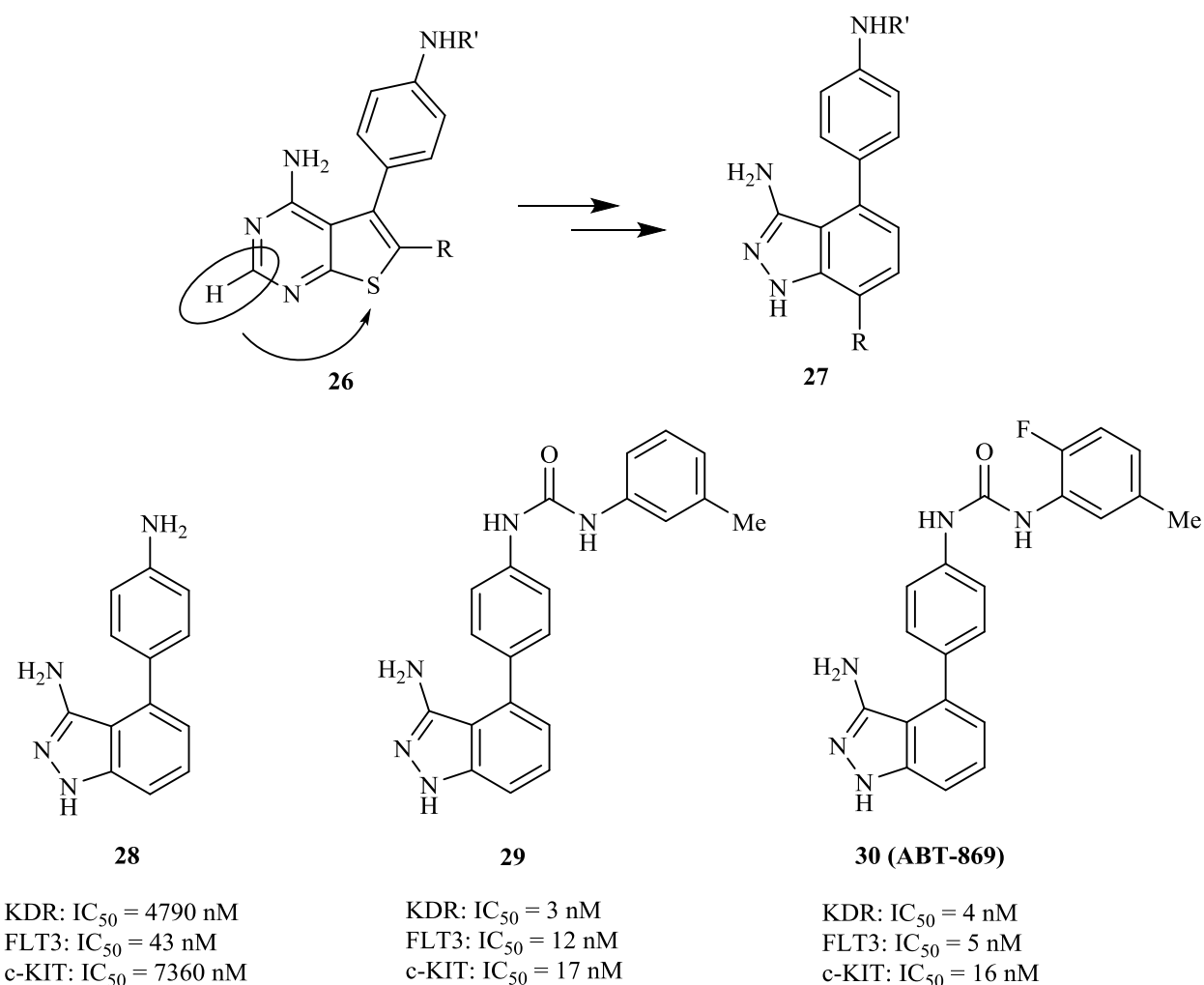


Рисунок 15 – Структуры и активности 3-аминоиндазолов – ингибиторов VEGFR-2

1.4.3 Аллостерические ингибиторы

Аллостерические ингибиторы также известны как ингибиторы типа III. Они связываются с аллостерическим сайтом, который не является сайтом связывания АТФ, и модулируют связывание АТФ с киназой, внося конформационные изменения, которые

делают киназу неактивной. Аллостерические ингибиторы проявляют наибольшую селективность, поскольку они занимают аллостерический сайт связывания, который является уникальным для конкретной киназы. Многочисленные аллостерические ингибиторы достигли клинической разработки и описаны в ряде обзоров [2, 13,38,39].

Сигнальные пути киназы, активируемые митогеном (MAP), участвуют в управлении различными клеточными функциями [40,41]. Путь передачи сигнала RAG-МЕК-ERK является критическим для роста, дифференцировки и апоптоза клеток. Сверхэкспрессия и активация МЕК/ERK были вовлечены в несколько раковых заболеваний человека. Значительные усилия были посвящены разработке и синтезу ингибиторов МЕК. Как показано на рисунке 16, в клинике был оценен мощный аллостерический ингибитор МЕК **31** [42]. Однако этот ингибитор страдал от низкого системного воздействия из-за растворимости и проблем с быстрым метаболизмом. Для решения этих проблем для оценки было подготовлено производное **32** (PD-0325901). И **31**, и **32** показали превосходную активность в клеточном анализе ($IC_{50}=35$ и 0.33 нМ, соответственно). Однако соединение **32** показало значительно улучшенную растворимость (<1 мкг/мл для **31** и 190 мкг/мл для **32**) [42]. Для получения информации о структурных взаимодействиях в активном центре была определена рентгеновская структура бромпроизводного **33** с MAP-киназой1 (МЕК1) и МЕК2 [43]. Структурный анализ показал, что ингибитор **33** и MgATP связываются одновременно и неконкурентно. Структуры показали, что МЕК1 и МЕК2 имеют уникальный карман связывания ингибитора вблизи сайта MgATP. Ингибитор вызывает конформационное изменение в нефосфорилированном состоянии и блокирует ферменты в каталитически неактивном состоянии. Как показано на рисунке 17, гидроксаматный кислород и карбонильный кислород образуют водородные связи с боковой цепью Lys97. Один из атомов фтора расположен в непосредственной близости, чтобы взаимодействовать с NH главной цепи Val211 и Ser212. Фторйоданилиновый фрагмент занимает гидрофобный карман, окружающий Phe209, Ile141, Met143 и Val127.

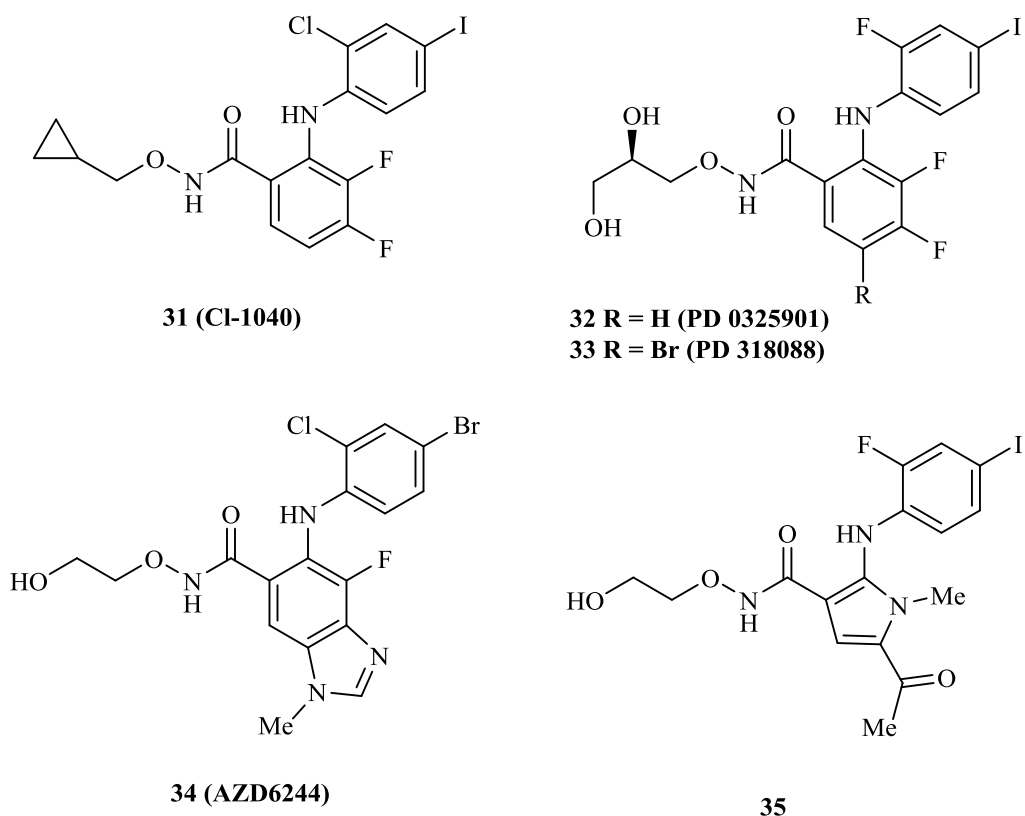


Рисунок 16 – Структуры различных ингибиторов MEK.

Производное **34** (AZD6244) продемонстрировало хорошую активность по ингибированию ферментов ($IC_{50}=14.1$ нМ). Это соединение также проходит клиническую разработку [44]. Walles и др. из Takeda осуществили структурный дизайн и синтез производных пиррола в качестве ингибиторов MEK [45]. Соединение **35** (MEK1, $IC_{50} = 18$ нМ; клетка Colo 205, $EC_{50} = 12$ нМ) показало превосходные активность по ингибированию ферментов и клеточную активность. Рентгеноструктурные исследования показали, что соединение **35** связывается в аллостерическом сайте MEK1 подобно ингибитору **33**(рис. 17).

АКТ, также известная как протеинкиназа В, серин/треонинкиназа, играет критическую роль в путях трансдукции сигналов клеточной пролиферации, апоптоза, ангиогенеза и диабета. Нарушение регуляции путей АКТ приводит к многочисленным раковым заболеваниям человека [46].

Разработка ингибиторов путей АКТ проводилась рядом лабораторий. Соединения **36** и **37**, показанные на рисунке 18, были спроектированы и разработаны в Merck [47,48]. Соединение **37** (МК-2206) является преорально биодоступным ингибитором против АКТ1–АКТ3. Оба соединения являются аллостерическими ингибиторами. Рентгеновские исследования **36**, связанного с АКТ1, показали, что соединение связывается с АКТ1 в аллостерическом сайте связывания [49].

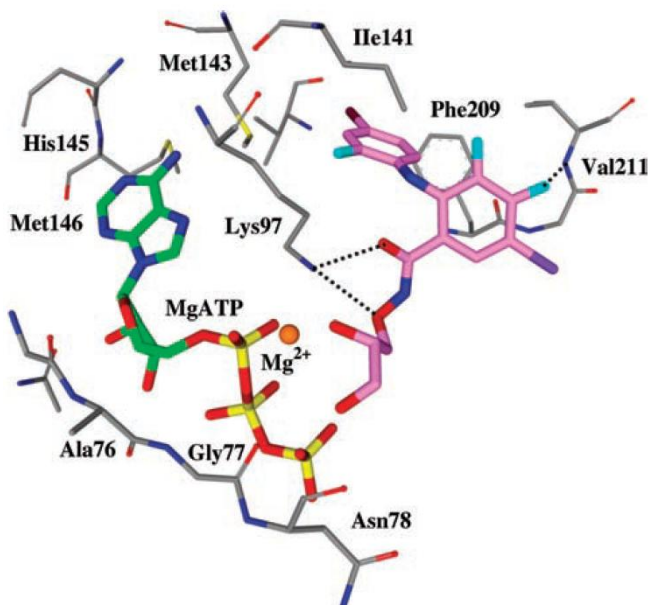


Рисунок 17 – Рентгеновская структура ингибитора **33**

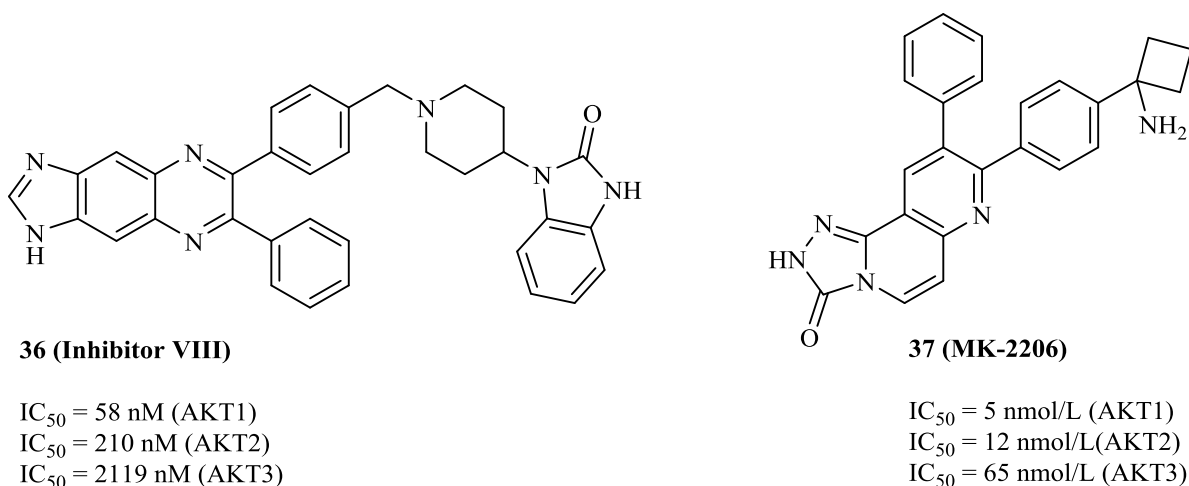


Рисунок 18 – Структуры и активности ингибиторов АКТ1.

Tomita и др. из Takeda сообщили о структурном дизайне и разработке клеточно-активных и аллостерических ингибиторов киназы фокальной адгезии (ФАК) [50]. ФАК является нерецепторной протеинтирозинкиназой, также известной как РТК2. Было установлено, что эта киназа играет важную роль в пролиферации, устойчивости, миграции и инвазии клеток [51,52]. Сверхэкспрессия ФАК связана с множеством раковых заболеваний человека. Ряд двойных ингибиторов типа I были оценены клинически [53, 54]. Tomita и коллеги проводили систематический поиск неконкурентного ингибитора АТФ. В своих HTS попытках, в присутствии высокой концентрации АТФ, они идентифицировали 1,5-дигидропиразол производное бензотиазина **38** (рис. 19) в качестве слабомикромолярного ингибитора. Рентгеноструктурные исследования **38** с ФАК показали, что ингибитор занимает аллостерический сайт связывания. Последующая

структурная оптимизация привела к получению производного **39** с повышением эффективности. Однако рентгеноструктурные исследования показали, что пиразольные атомы азота взаимодействуют с шарнирной областью и ингибитор не занимает аллостерический участок. С целью нарушения шарнирного взаимодействия было проведено алкилирование пиразольного азота, с получением мощного ингибитора **40**, показавшего превосходную селективность по отношению к другим киназам (PyK2, Auroга, MEK1). Алкилирование азота 2 приводило к потере активности ($IC_{50} > 30$ нМ). Соединение **40** показало плохую клеточную активность (31% ингибирования клеточного FAK). Оптимизация бифенильного кольца привела к ингибитору **41** с улучшенной клеточной активностью ($IC_{50} = 7.1$ нМ).

Рентгеновская структура **41** с FAK показала аллостерическую форму связывания, аналогичную **38** [50]. Рентгеновские структуры ингибиторов **39** и **41** в сайте связывания FAK показаны на рисунке 20. Оба ингибитора взаимодействуют с сайтом связывания FAK в разных местах. Ингибитор **39** четко связывается с сайтом связывания АТФ, тогда как ингибитор **41** связывается с аллостерическим сайтом связывания FAK. Пиразольная группа ингибитора **39** взаимодействует с Glu500 и Cys502 в шарнирной области. Кроме того, один из сульфооксидов образует водородную связь с концевой аминогруппой Lys454.

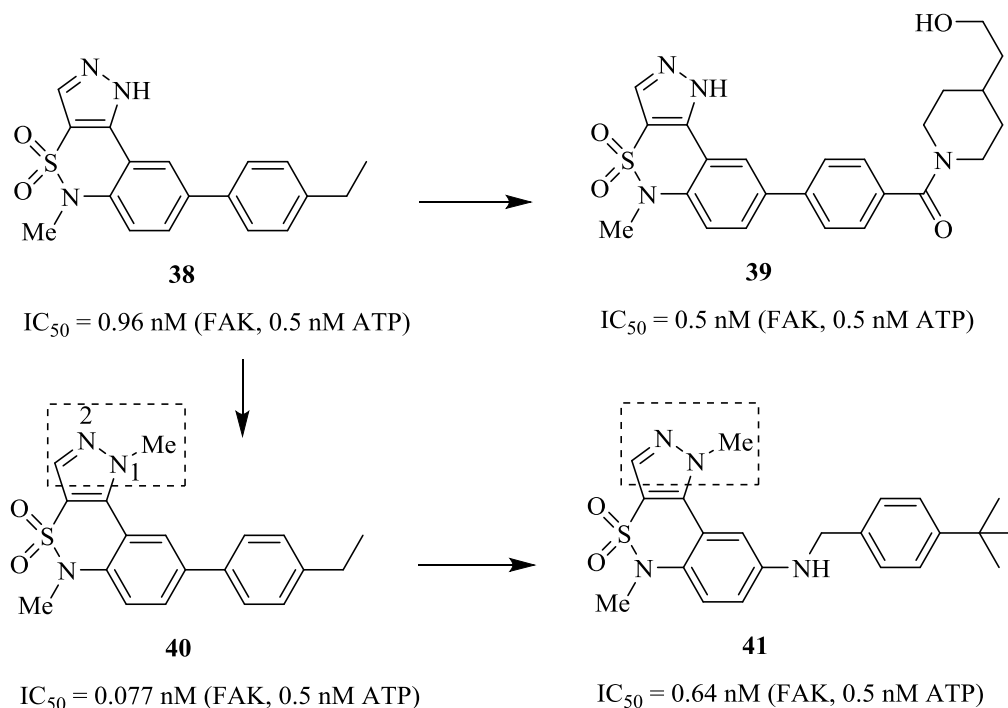


Рисунок 19 – Структуры и активности ингибиторов FAK

Терминальная гидроксильная группа соединения **39** образует опосредованные водой водородные связи в сайте связывания АТФ. С другой стороны, метильная группа

пиразола соединения **41** ориентирована на гидрофильное пространство, окруженное Asp604 и His544. Терминальная *tert*-бутильная группа расположена в гидрофобном кармане, окруженном Met475, Leu486 и Met499 (привратник ФАК).

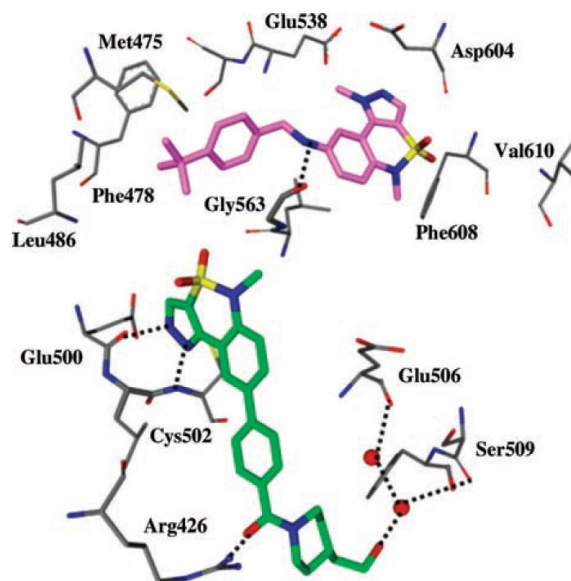


Рисунок 20 – Наложение рентгеновских структур ингибиторов **39** и **41** в сайте связывания ФАК.

1.4.4 Ковалентные ингибиторы

Ковалентные ингибиторы образуют ковалентные и необратимые связи с активным центром киназы. Ингибиторы часто реагируют с нуклеофильным остатком цистеина в активном центре. Дизайн ковалентных ингибиторов включает присоединение электрофильной функциональной группы к соответствующему каркасу, способному реагировать с обогащенной электронами серой остатка цистеина. В идеале, ингибитор должен сначала связываться нековалентным образом, а затем образовывать ковалентную связь с соответствующей электрофильной функциональной группой, расположенной в непосредственной близости от остатков цистеина в сайте связывания АТФ. Ковалентный ингибитор должен плохо реагировать с глутатионами и тиолами других белков, но предпочтительно селективно взаимодействовать с цистеином при связывании с сайтом связывания киназы. Могут быть использованы различные функциональные группы: эпоксиды, азиридины, галогенкетоны и акцепторы Михаэля. На данный момент разработан целый ряд ковалентных ингибиторов, рассмотренный в нескольких обзорных статьях [55–57].

EGFR имеет Cys797, расположенный в консервативной α -спирали в области сайта связывания АТФ [58,59]. Это стало мишенью в дизайне ковалентных ингибиторов. Как показано на рисунке 21, EGFR-селективные производные анилинохиназолина и анилинохинолина были превращены в ковалентные ингибиторы **42** и **43** [60,61].

Рентгеновские структуры скаффолдов без акцепторных групп Михаэля позволяют предположить оптимальное положение, в котором α,β -ненасыщенные карбонильные группы могут быть присоединены в **42** и **43** [62]. Механизм действия включает присоединение Михаэля остатка цистеина EGFR для образования ковалентной связи. Это приводит к блокированию связывания АТФ в активном сайте и инактивации киназы. Рентгеновская структура EGFR, связанного с ингибитором **43**, показала образование ковалентной связи с боковой цепью Cys797 (рис. 21). Кроме того, азот хинолина образовал водородную связь с главной цепью Met793 NH в шарнирной области. Ингибитор **43** в настоящее время находится в клинической разработке [63,64].

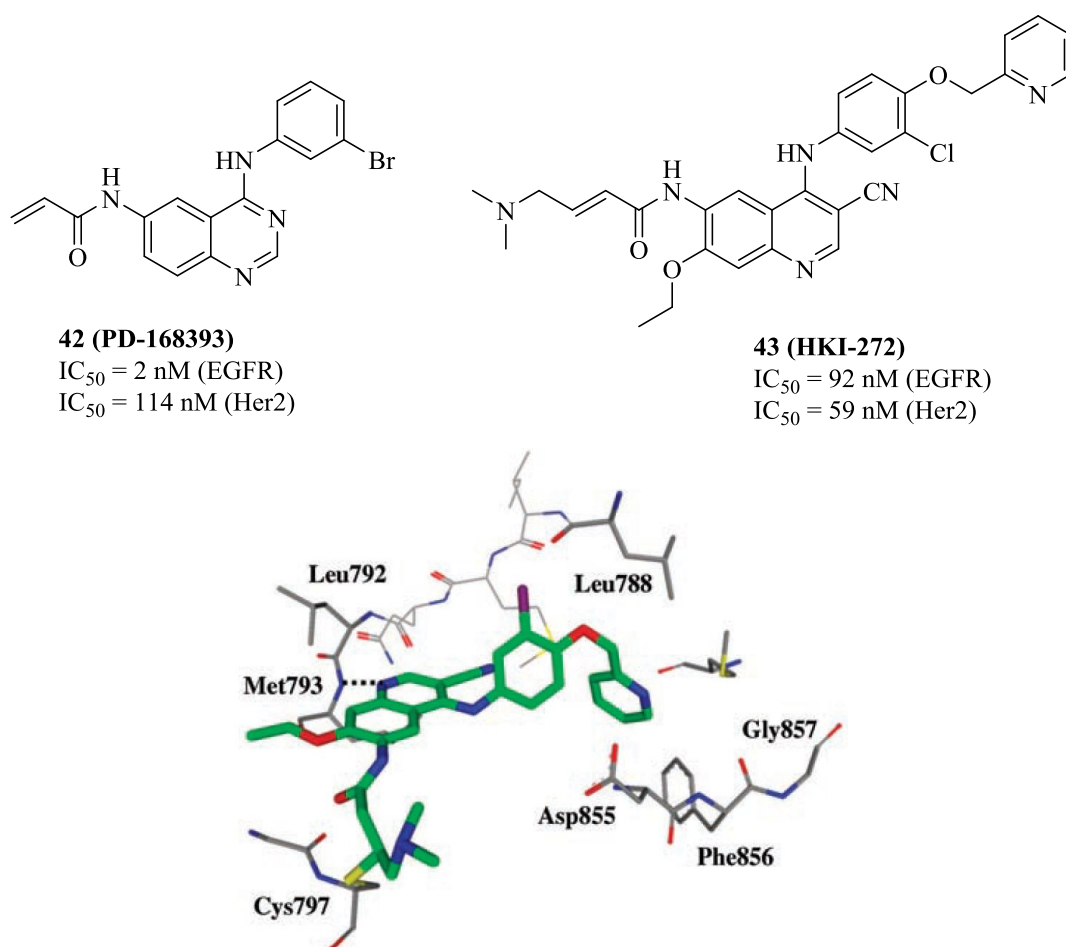


Рисунок 21– Структура ингибиторов EGFR **42**, **43** и рентгеновская структура ингибитора **43** с EGFR.

C-Jun N-терминальная киназа (JNK) является частью сигнальных путей MAP-киназы и играет важную роль в клеточных реакциях на митогенные раздражители, экологические стрессы и выступает в качестве апоптотического агента [65]. Существует три изоформы JNK, известные как JNK1, JNK2 и JNK3. Они кодируются тремя независимыми генами. JNK1 и JNK2 демонстрируют широкие профили экспрессии в

тканях, тогда как JNK3 в основном экспрессируется в центральной нервной системе. Передача сигналов JNK связана с патофизиологией ряда заболеваний, включая сердечнососудистые заболевания, воспаление, рак и нейродегенерацию [66].

Grey и его коллеги разработали множество ковалентных ингибиторов JNK с использованием фениламинопиримидиновых скаффолдов, которые свойственны многим мощным нековалентным ингибиторам, включая иматиниб [67]. Основываясь на близости Cys788 и метилпиперазина, вместо метилпиперазина иматиниба вводили электрофильный акриламид. Полученный ингибитор **44** (рис. 22) замедлял JNK1–JNK3 в микромолярном диапазоне. Предполагая, что иматиниб будет связываться с JNK в альтернативной конформации, метил в **44** был удален, т. к. он был ответственен за селективность по отношению к *c*-KIT, Abl и PDGF относительно других киназ. Это обеспечило ингибитору **45** повышение эффективности в 4–10 раз. Исследование комбинации 1,4-диамина и 1,3-бензамида привело к получению ингибитора **46** с 500-кратным улучшением эффективности против JNK1-JNK3. Рентгеновская структура **46** с JNK3 показала, что Cys154 образует ковалентную связь с акриламидом, а мотив аминопиримидина образует две водородные связи с шарнирной областью. Впоследствии были получены различные метилированные производные, биохимические и клеточные анализы которых показали их способность ингибировать активность и селективность JNK. Ингибитор **46**, который является относительно селективным ингибитором JNK в клетках, проявлял повышенную селективность при введении метильной группы, с образованием производного **47**.

Митоген- и стресс-активируемая киназа 1 (MSK1) представляет собой ядерную протеинкиназу, которая регулирует транскрипцию после внеклеточных сигнально-регулируемых киназ и азот-активированных протеинкиназ p38 посредством фосфорилирования белка, связывающего элемент ответа *cAMP*, и гистона H3. Сверхэкспрессия MSK1 участвует в многочисленных раковых заболеваниях человека [68]. Специфические ингибиторы MSK1 могут быть использованы при химиотерапии рака, а также при изучении функции MSK в клетках. Taunton и его коллеги выполнили электрофильный фрагментный дизайн обратимых ингибиторов MSK1, которые проявляли высокую селективность по сравнению с киназами семейства MSK/RSK [69].

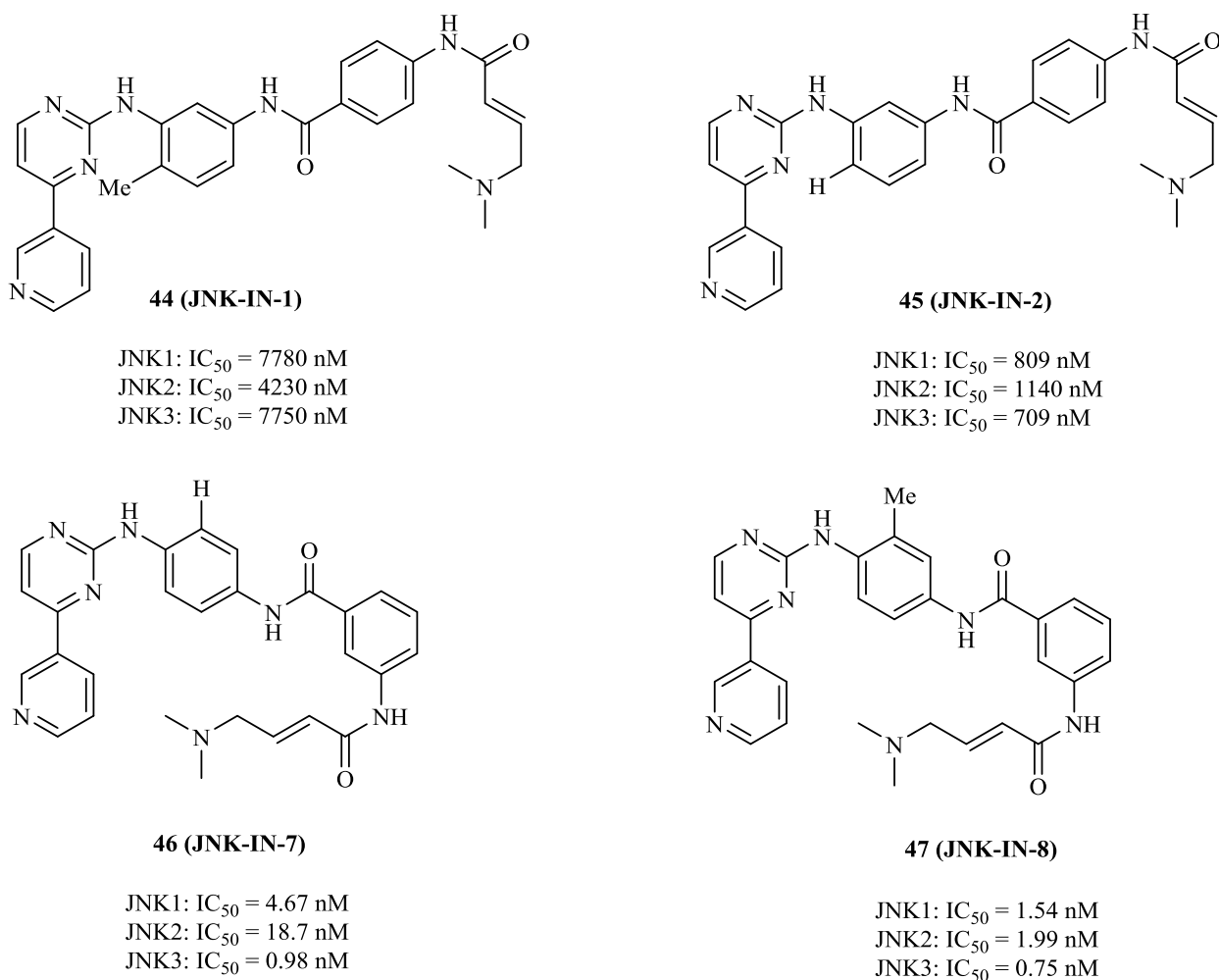
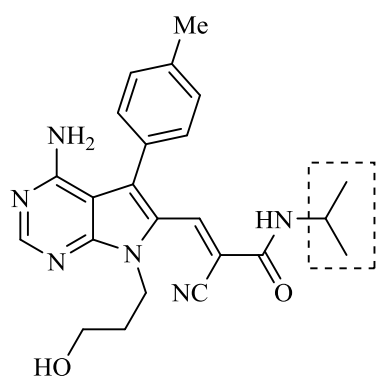


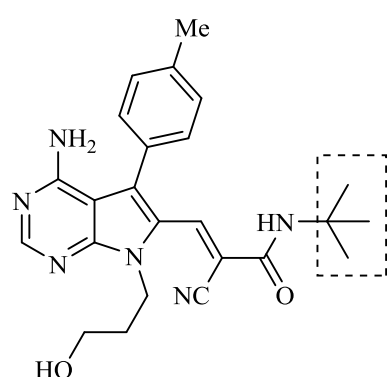
Рисунок 22 – Структуры и активности ковалентных ингибиторов JNK.

MSK1 тесно связан с рибосомальной протеин-S6-киназой (RSK). Оба имеют одинаковые киназные домены и структурно гомологичный цистеин в своем С-концевом киназном домене (CTD). В более раннем исследовании Taunton и др. сообщили о разработке обратимых ковалентных ингибиторов CTD RSK2 путем нацеливания на некаталитические остатки цистеина с использованием производных на основе акриламида [70]. Как показано на рисунке 23, соединение **48** является высокоселективным для RSK1-CTD и RSK4-CTD. Профилирование киназы показало, что только 6 из 442 киназ показали > 90% ингибирования. KD для RSK1-CTD составлял 0.54 нМ, а его сродство было в 80 раз выше, чем у MAP3K1, и более чем в 400 раз выше, чем у STK16, R1PK2, RET, MEK5 и PDGFRB [70]. Рентгеновская структура соответствующего *трет*-бутильного производного **49** показала, что Cys436 связан с углеродом цианоакрилата. Другой цистеин (Cys560) в непосредственной близости (~7Å) не смог образовать ковалентную связь. Пирролопиримидиновый скаффолд образовывал ряд водородных связей с боковой цепью Thr493, а также карбонил основной цепи Glu494 и NH главной цепи Met496. Кроме

того, *n*-толильная группа появлялась у боковой цепи привратника Thr493 и продлевалась в гидрофобный карман.



48 $K_D = 0.54$ nM (RSK1)
 $K_D = 1.2$ nM (RSK4)



49 $IC_{50} = 7$ nM (RSK2)

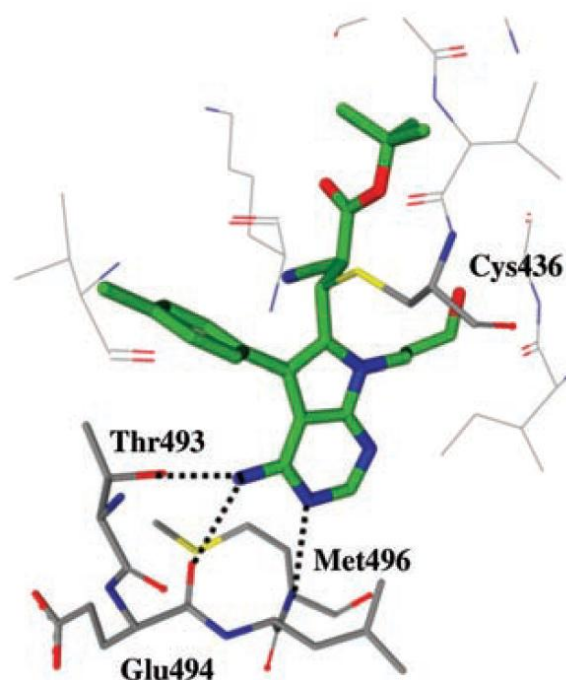


Рисунок 23 – Структура ингибиторов RSK1-CTD **48** и **49** и рентгеновская структура ингибитора **49** с RSK2-CTD.

На основании вышеупомянутых исследований Taunton и соавторы разработали серию ингибиторов на основе цианоакриламида, которые проявляли активность против киназ семейства MSK/RSK, но сохраняли высокую селективность по отношению к NEK2 и PLK1, даже несмотря на то, что они содержали гомологичный остаток цистеина [69]. Как показано на рисунке 24, соединения **50–52** ингибировали RSK2 в субмикромольных концентрациях. Интересно, что рентгеноструктурные исследования ингибиторов **50** и **52**, связанных с RSK2, показали, что оба ингибитора связываются в активном сайте RSK2 по-разному.

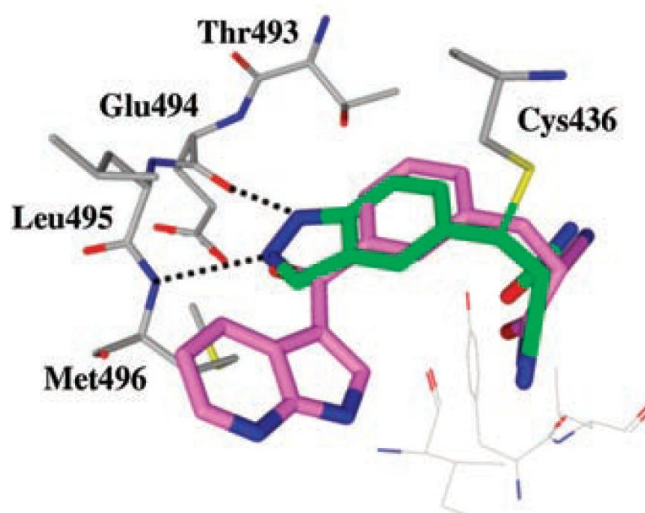
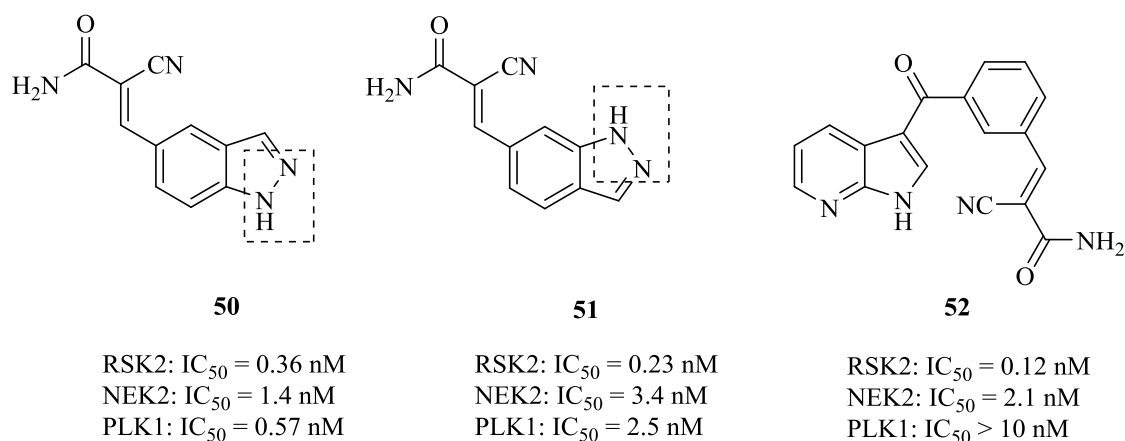


Рисунок 24 – Структура ингибиторов RSK2 **50–52** и наложение рентгеновской структуры ингибиторов **50** и **52** на RSK2 (ингибитор **50**: углеродная цепь-зеленый; ингибитор **52**: углеродная цепь - пурпурный).

Как показано на рисунке 24, наложение обеих кристаллических структур показало, что ингибитор **50** можно оптимизировать путем добавления ароматических заместителей в положении 3 индазольного кольца. На основании этого исследователи разработали триметоксифенилзамещенное производное **53**, которое продемонстрировало 20-кратное улучшение активности RSK2, однако его селективность по отношению к NEK2 и PLK1 была низкой. Включение объемного амидного заместителя в **54** (рис. 25) сохранило активность RSK2 и значительно улучшило селективность по сравнению с NEK2 и PLK1 [70]. Кристаллическая структура **54**, связанная с T493M RSK2, показала режим связывания. Индазольный фрагмент, расположенный против привратника Met493 и производного триметоксифенила, занимал гидрофобный карман вокруг Ile428, Met496 и Leu546.

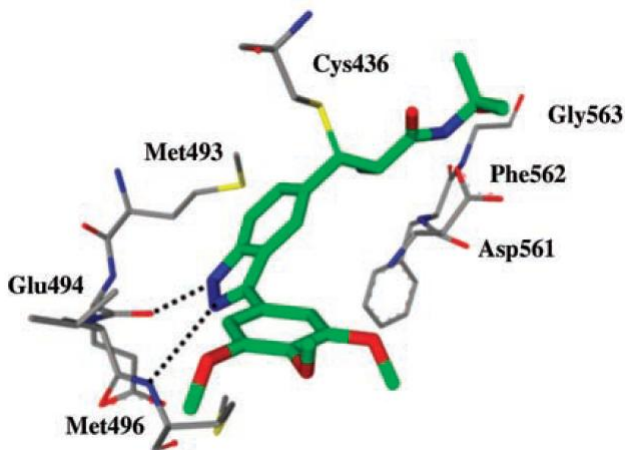
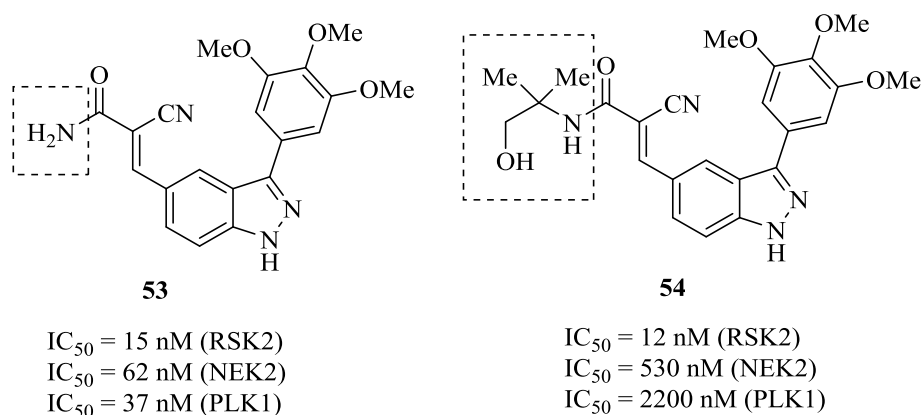


Рисунок 25 – Структура ингибиторов RSK2 **53** и **54** и рентгеновская структура ингибитора **54** с T493M RSK2

1.5 Докинг

Молекулярный докинг позволяет предсказать нативное положение, ориентацию и конформацию (так называемая нативная поза или нативный режим связывания) низкомолекулярного лиганда в пределах сайта связывания целевой макромолекулы. Обеспечивая базовое понимание взаимодействий, происходящих между лигандом и его рецептором, докинг открывает дверь для оценки сродства до осуществления синтеза, а также для методов оптимизации лиганда. В качестве примера на рисунке 26 показан успешный докинг молекулы циленгитида на поверхности $\alpha V\beta 3$ интегрина, реализованный с помощью EADock [71]. Начиная с 1980-х годов [72] и на сегодняшний день докинг остается активной областью исследований и является одним из наиболее полезных инструментов для разработки лекарств *in silico*, а также основным компонентом многих программ по обнаружению лекарств [73–77].

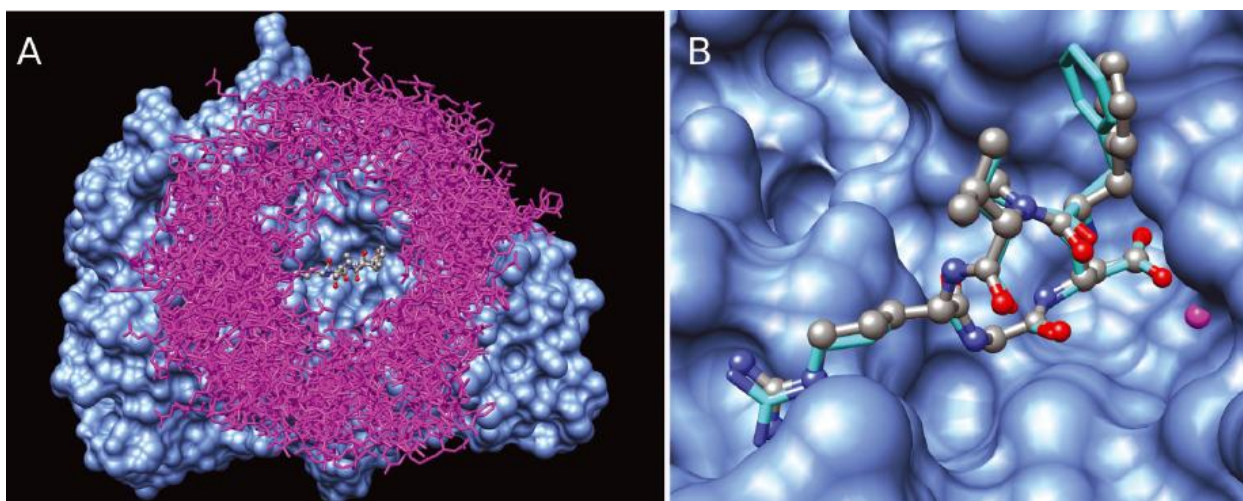


Рисунок 26 – Пример успешного докинга молекулы Циленгитида на поверхности $\alpha V\beta 3$ интегрина, реализованной с помощью EADock

Докинг может быть описан как комбинация алгоритма поиска, который намеревается предложить несколько возможных положений лиганда, и функции оценки, нацеленной на выявление истинного (нативного) режима связывания. Число предполагаемых способов связывания лиганда на поверхности белка практически бесконечно. Следовательно, алгоритм поиска должен быть быстрым и эффективным для покрытия соответствующего конформационного пространства, в том числе в положениях, очень близких к нативному режиму связывания. Со своей стороны, функция оценки должна адекватно фиксировать термодинамику взаимодействия лиганд-белок, чтобы отличить истинные моды связывания, идеально соответствующие глобальному минимуму функции, от всех других предполагаемых, предложенных алгоритмом поиска. Она также должна быть достаточно быстрой для обработки большого количества потенциальных решений.

На сегодняшний день доступны более 30 различных программ докинга [74]. Наиболее широко используются AutoDock [78, 79], GOLD [80, 81], FlexX [82] / FlexE [83], DOCK [72, 84] и ICM [85] / ICM-гибкий рецептор стыковки рецепторов (IFREDA) [86]. Таблица 1 дает краткое описание некоторых типичных программ. Программное обеспечение для докинга различается по способу обработки гибкости белка и лиганда, алгоритму отбора проб и функции оценки. Эти аспекты подробно описаны ниже.

Таблица 1 – Программы для докинга (ЭА-эволюционный алгоритм, МК – метод Монте-Карло)

Программа	Гибкость лиганда	Гибкость белка	Функция подсчета
1	2	3	4
AutoDock [9, 10]	ЭА	Гибкие боковые цепи	Силовое поле

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
(GOLD) [11, 12]	ЭА	Белковая боковая цепь и гибкий остов	Эмпирическая оценка
FlexX [13] / FlexE [14]	Инкрементная сборка	Ансамбль белковой структуры	Эмпирическая оценка
DOCK 6.2 [3, 15]	Инкрементная сборка	Белковая боковая цепь и гибкий остов	Силовое поле или оценка контакта
Glide [18, 21, 22]	Исчерпывающий поиск	-	Эмпирическая оценка
ICM [16], IFREDA [17]	Псевдо-броуновская выборка и локальная минимизация	Гибкие боковые цепи	Силовое поле и эмпирическая оценка
QXP [20]	МК	-	Силовое поле
Hammerhead [19]	Инкрементная сборка	-	Эмпирическая оценка
EADock	ЭА	Гибкие остов и боковые цепи	Силовое поле

1.5.1 Гибкость белков и лигандов

Во время физического связывания лиганд и белок адаптируют свои конформации друг к другу. Это явление называется наведением. Как следствие, алгоритмы стыковки должны обрабатывать гибкость обеих молекул. Однако учет всех степеней свободы (DOF) приводит к комбинаторному взрыву конформационного пространства, что делает докинг еще более сложной задачей. Поэтому почти все программы докинга выполняют гибкую стыковку лигандов, в то время как рецептор остается жестким. Основными исключениями являются GOLD, AutoDock, DOCK и EADock, которые применяют некоторую гибкость к белку во время стыковки посредством поворотов боковых цепей активного сайта и более глобальных минимизаций, а также FlexE и IFREDA, которые используют набор различных предварительно сгенерированных конформаций рецепторов, полученные экспериментально или *in silico* подходами.

1.5.2 Алгоритм выборки

Несколько алгоритмов используются для определения способов связывания лигандов, а в некоторых случаях - для определения гибкости белка. Эти алгоритмы можно разделить на три основные категории: алгоритмы систематического поиска (FlexX или

FlexE, DOCK, Glide [87], Hammerhead [88]), стохастические методы [AutoDock, GOLD, Quick Explore (QXP) [89], EADock] и имитационные подходы.

Идеальное систематическое исследование всех степеней свободы в молекуле для нахождения ее нативного режима связывания обычно является невозможной задачей из-за комбинаторного взрыва пространства поиска. Поэтому методы, которые попадают в категорию «алгоритмов систематического поиска», используют технику пошагового восстановления лиганда, чтобы компенсировать эту экспоненциальную зависимость от размера молекулы. В основном есть два способа выполнить пошаговую реконструкцию. В первом (FlexX, FlexE) молекула разделена на один жесткий фрагмент и несколько оболочек гибких удлинений. Жесткий фрагмент, отобранный по его способности совершать наибольшее количество взаимодействий с рецептором, закрепляется первым. Затем постепенно соединяются гибкие части. После добавления одного гибкого компонента выполняется поиск новых взаимодействий, в соответствии с торсионной базой данных, а функция оценки используется для выбора наилучших частичных решений, которые будут использоваться для следующего шага расширения. Во втором варианте инкрементальной реконструкции (Hammerhead и оригинальная версия DOCK) молекула разбивается на различные фрагменты, которые закрепляются независимо и впоследствии сливаются в активный сайт с использованием алгоритма изгибания шарнира. В дополнение к этим алгоритмам реконструкции другие программы аппроксимируют полный систематический поиск пространства режимов связывания лиганда путем сужения последнего с использованием нескольких фильтров. Например, Glide [87, 90, 91] выполняет начальную грубую фазу позиционирования и оценки, чтобы сузить пространство поиска, после чего следует гибкая торсионная оптимизация энергии для нескольких сотен отобранных поз. Самые лучшие кандидаты дополнительно уточняются путем выборки конформации по методу Монте-Карло (MC) с повышением их точности.

В стохастических методах лиганд рассматривается как единое целое и пошаговые изменения применяются к начальной позе или совокупности поз. Такие методы впоследствии оценивают новые позы на каждом этапе, пытаясь улучшить взаимодействие с белком, что приводит к нативному способу связывания. Эволюционные алгоритмы (ЭА) и моделирование МК попадают в эту категорию.

ЭА имитирует процесс дарвиновской эволюции. Отправной точкой является набор поз, соответствующих правдоподобным лигандрецепторным комплексам, также называемым исходной популяцией или источниками. Целевая функция назначает оценку каждому режиму привязки, так что менее вероятные могут быть заменены новыми, чтобы

сформировать новое поколение. Эти новые позы генерируются с помощью вычислительных процедур, называемых операторами, которые имитируют биологические мутации и кроссоверы. Мутация будет вводить возмущения в режиме привязки, например, поворот на один двугранный угол, в то время как кроссовер объединяет две позы. Операторы применяются в позах, выбранных из наиболее приспособленных членов популяции, в надежде, что будут найдены более подходящие решения. Алгоритм заканчивается после определенного числа поколений, или оценки энергии, или если он сходится к решению. Самыми известными программами в этой категории являются GOLD и AutoDock, но есть несколько новых многообещающих алгоритмов на основе ЭА, таких как EADock или MolDock [92]. Эти программы различаются по способу работы с позами, по операторам и функциям подсчета.

Методы на основе МК начинаются с одной случайно сгенерированной позы и применяют последующие случайные движения, такие как вращение на один двугранный угол и глобальный перенос, или вращение всего лиганда. После каждой модификации оценивается новая поза и применяется критерий Метрополиса [93], чтобы выбрать, будет ли новая поза сохранена в качестве отправной точки для следующей модификации или алгоритм будет продолжен с предыдущей. Алгоритм заканчивается аналогично подходам на основе ЭА. Например, к этой категории относится программа QXP [89].

Методы моделирования групповой молекулярной динамики и методы минимизации часто не способны пересечь высокоэнергетические барьеры, в течение допустимых периодов времени моделирования, и поэтому могут размещать лиганды только в локальных минимумах энергетической поверхности [74]. Как следствие, они редко используются в качестве автономных методов поиска. Однако они могут эффективно дополнять другие методы поиска.

1.5.3 Оценочные функции

Оценочные функции, обычно реализуемые в докинге белок-лиганд, можно разделить на три основные категории: основанные на знаниях, эмпирические и основанные на силовом поле [74]. Оценочные функции, основанные на знаниях, используют потенциалы межатомного взаимодействия, полученные в результате обратного Больцмановского анализа при возникновении различных парных контактов атом-атом в известных экспериментальных сложных структурах [94, 95]. Эмпирические оценочные функции основаны на идее, что свободные энергии связывания могут быть записаны в виде взвешенной суммы некоррелированных членов, таких как водородные связи, неполярные и ароматические контакты или энтропийные штрафы. Весовые

коэффициенты этих терминов определяются с помощью регрессионного анализа с использованием комплексов белок-лиганд с известной экспериментальной связывающей свободной энергией и трехмерной структурой [82, 96, 97]. Хотя эти методы просты и быстры, они страдают от ограниченного описания физических аспектов процесса связывания и зависимости от экспериментального набора данных, используемого для их параметризации. Напротив, для оценки свободной энергии связи с помощью методов силового поля используются несогласованные и универсальные энергетические функции, такие как энергии Ван-дер-Ваальса и электростатического взаимодействия, а также энергии внутримолекулярного взаимодействия [79, 81]. Недавно в оценки стыковки были введены неявные модели сольватации, чтобы уловить эффекты растворителя при ассоциации [71, 79, 98]. Программы докинга обычно аппроксимируют точную энергию силового поля с помощью суммирования по сетке, в котором энергия взаимодействия между белком и атомным образцом рассчитывается по разным точкам с регулярным разнесением. Затем рассчитывается энергия связи лиганда путем суммирования вклада точек сетки, занимаемых малой молекулой, с учетом фактической природы и заряда атомов лиганда. EADock является одной из очень немногих программ докинга, которая непосредственно использует универсальное и детализированное силовое поле, такое как CHARMM22, и точную модель сольватации, такую как Generalized Born, используя молекулярный объем (GB-MV2) [99, 100].

1.5.4 Производительность

Производительность программ для докинга обычно оценивается с помощью вычислений повторной стыковки. Сначала собираются от нескольких сотен до нескольких тысяч экспериментально определенных репрезентативных лиганд-белковых комплексов, таких как база данных лиганд-белок [101], центр кристаллографических данных (CCDC) Astex / Cambridge [102] и наборы Astex / Diverse [103] или MOAD [104]. Затем лиганды удаляются с их сайтов связывания и оценивается способность программ воспроизводить нативный режим связывания. Как правило, стыковка считается успешной, если среднеквадратичное отклонение (RMSD) между экспериментальным и расчетным режимами связывания составляет менее 2 Å. Хотя это текущий стандарт, это определение является спорным, поскольку было показано, что два способа связывания в пределах 2 Å RMSD могут создавать очень разные взаимодействия с белком [105]. Имеется несколько тестов различных алгоритмов стыковки [106–108], которые показывают, что типичный показатель успешности повторной стыковки варьируется от 70% до 80%, в зависимости от авторов и тестовых наборов. Важно отметить, что эти цифры переоценивают

эффективность этих программ для типичных исследований дизайна лекарств. Действительно, процесс повторной стыковки игнорирует проблему индуцированной подгонки, поскольку конформер белка, который используется для стыковки данного лиганда, образуется из экспериментальной структуры комплекса и, таким образом, адаптирован для соответствия этому конкретному соединению. Это не тот случай, когда лиганд берется из базы данных скрининга или разрабатывается методами *in silico*. Недавно было подтверждено, что стыковка лиганда с ненативным конформером белка, т.е. выполнение так называемой перекрестной стыковки, является более сложной задачей, в которой вероятность успеха программ стыковки снижается как минимум на 20% [109]. Однако можно ожидать прогресса от методов, разработанных для быстрой и эффективной обработки гибкости белка. Несколько анализов также показали, что производительность большинства программ докинга сильно зависит от конкретных характеристик сайта связывания и лиганда, так что вряд ли возможно определить априори, какой метод или комбинация алгоритма поиска и функции оценки является более подходящим для конкретного исследования [106, 110–112].

1.6 Виртуальный высокопроизводительный скрининг

Высокопроизводительный скрининг (HTS) обычно используется на ранней стадии процесса разработки лекарственного средства, чтобы проверить большой набор соединений на потенциальную активность в отношении выбранной мишени [73–76]. К сожалению, HTS требует много времени и средств. По этой причине его вычислительное следствие, vHTS, стало важным инструментом, предшествующим крупным скрининговым исследованиям *in vitro*, проводимым в фармацевтических компаниях [113–115]. Целью vHTS является использование вычислительных инструментов для оценки из всей базы данных существующих соединений (или соединений, которые могут быть получены), которые наиболее вероятно имеют некоторое сродство к мишени. Существует два основных подхода к этой теме: vHTS на основе лигандов и на основе структур.

1.6.1 vHTS на основе лигандов

Когда структура мишени неизвестна, измеренные активности для некоторых известных соединений могут быть использованы для построения модели фармакофора. Последний обобщает положение ключевых характеристик, таких как водородные связи и гидрофобные группы, которые должны сочетаться с предполагаемыми лигандами. Такая модель может быть использована в качестве шаблона для отбора наиболее перспективных кандидатов из библиотеки [116, 117]. Эту стратегию также можно использовать в качестве

фильтра перед применением структурной vHTS, так что только 1-10% исходной базы данных должно быть окончательно состыковано [115].

1.6.2 vHTS на основе структуры

VHTS на основе структуры является наиболее простым применением алгоритмов стыковки. Он заключается в использовании программы молекулярного докинга для определения режима связывания белка-мишени для всей базы данных существующих или виртуальных соединений [113, 115, 118]. Связанные конформации используются для аппроксимации свободной энергии связи или связанного сродства соединения. Затем наиболее перспективные соединения сохраняются для дальнейших экспериментальных испытаний. Наиболее широко используемыми программами докинга для vHTS являются DOCK, FlexX, Glide, GOLD и AutoDock. Размер библиотек, используемых в таком подходе, варьируется от сотен тысяч до нескольких миллионов соединений, ограничивая время, доступное для каждой стыковки, до нескольких минут или меньше. Размер базы данных представляет собой компромисс между количеством молекул, которые можно обработать за разумное время, и химическим пространством, которое желательно охватить. Несмотря на постоянное совершенствование компьютерного оборудования, конформационная выборка очень ограничена и vHTS страдает от множества ошибочных негативов. Несмотря на огромное количество ресурсов, вложенных в HTS и vHTS, и несколько успешных исследований [119–124], результаты, с точки зрения новых соединений поступающих в клиническую разработку, могут рассматриваться как довольно разочаровывающие [125, 126].

1.7 Дизайн на основе *insilico* фрагментов

За несколько лет фрагмент-ориентированный докинг стал привлекательной альтернативой экспериментальному или виртуальному HTS. В отличие от HTS, где молекулы подвергаются скринингу на активность, FBD стремится к поэтапному созданию новых лигандов путем соединения небольших и хорошо выбранных соединений, которые достаточно близко связываются в отдельные карманы связывания, чтобы быть химически связанными в их относительно благоприятных положениях [127]. При экспериментальном тестировании хиты проявляют, как правило, только слабое сродство с IC_{50} порядка от 1 нМ до 30 нМ. Однако они обеспечивают интересные отправные точки для последующих стратегий, пытающихся соединить несколько из них, чтобы получить новые эффективные соединения-портотипы. Фрагментарное проектирование может быть выполнено *in*

in silico [128] или экспериментально, с использованием ядерного магнитного резонанса (ЯМР) или рентгеновской кристаллографии [129].

1.7.1 Преимущества FBD

У FBD есть несколько преимуществ перед vHTS. Во-первых, образцы FBD имеют большее химическое разнообразие, чем HTS. Действительно, химические библиотеки HTS обычно содержат 10^5 – 10^6 отдельных соединений. Обработать такое количество молекул экспериментально или *in silico*—огромное усилие, однако это покрывает лишь небольшое количество химического пространства, доступного для маленьких молекул. В нескольких исследованиях было установлено, что число молекул, обрабатываемых в FBD, составляет около 10^{60} – 10^{100} [116, 130–133], что намного превышает то, что может быть проверено vHTS. Даже самое большое усилие, которое можно себе представить в настоящее время, с использованием примерно 120 миллионов соединений доступных по всему миру [134], лишь задевает поверхность химического пространства. FBD позволяет отобрать гораздо большее количество соединений, используя меньшее количество исходных молекул. Например, химическое пространство из 10^6 молекул может быть получено путем комбинаторного соединения трех фрагментов, принадлежащих базе данных из 100 фрагментов. Но, в отличие от HTS, он требует только одного виртуального или экспериментального анализа для каждого из 100 фрагментов и нескольких молекул, которые могут быть построены из наиболее перспективных. Кроме того, было подсчитано, что число стабильных и синтетически доступных молекулярных фрагментов составляет около $44 \cdot 10^6$ [135]. Это число примерно того же порядка, что тестируется с HTS, но охватывает гораздо большую часть химического пространства.

Во-вторых, FBD приводит к более высоким показателям попадания. Это иллюстрируется тем фактом, что вероятность плохого взаимодействия лиганд-белок возрастает экспоненциально с размером и сложностью молекулы [136]. Как следствие, вероятность того, что маленькие и простые молекулы свяжутся с белком, даже с низким сродством, намного выше, чем для соединений размера HTS. Эта вероятность возрастает до 30-40% для простых фрагментов [136]. Это поддерживает использование молекулярных фрагментов для закрепления процесса разработки лекарств, а не комплексных и крупных молекул.

Наконец, FBD приводит к молекулам с более высокой эффективностью лиганда. Химические библиотеки HTS состоят из сложных молекул, изначально разработанных для других целей, помимо связывания с текущей мишенью. Как следствие, ожидается, что даже хит HTS сформирует субоптимальные связывающие взаимодействия с мишенью.

Напротив, из-за своего размера, высокая доля атомов во фрагменте хита непосредственно участвует в белок-связывающем взаимодействии. Таким образом, их оптимизация с большей вероятностью приведет к получению более эффективных и, следовательно, меньшим препаратам (рис. 27), с большими шансами на благоприятные фармакокинетических свойств [126].

Интересно отметить, что свободная энергия связи молекулы, полученная в результате оптимального связывания двух фрагментов, в ожидании будет ниже и, следовательно, более благоприятной, чем сумма свободных энергий связи двух изолированных фрагментов (рис. 28) [137]. Это объясняется тем, что энтропийные потери твердого тела при связывании молекулы велики, тогда как энтропийный штраф, связанный с замораживанием вращающихся связей, в некоторых обстоятельствах невелик.

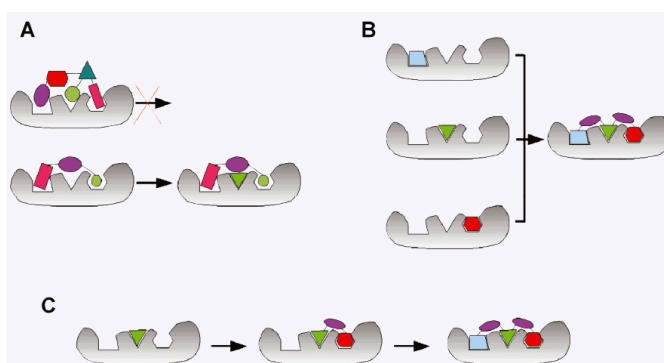


Рисунок 27 –HTS по сравнению с FBD (A: Типичные хиты HTS, B: FBD с использованием связующего подхода, C: FBD, с использованием растущего подхода).

Энтропийные потери твердого тела при связывании одной молекулы обусловлены замораживанием 6 степеней свободы: три жестких сдвига и три жестких поворота малой молекулы. 12 DOF замораживаются при связывании двух разделенных фрагментов А и В. Это приводит к более высокому энтропийному штрафу, чем при замораживании 6 DOF объединенной молекулы А:В. Это благоприятное различие в энтропии твердого тела преобладает над конформационной энтропийной потерей молекулы А:В, обусловленной замораживанием вращающихся связей, которые не существуют во фрагментах А и В.

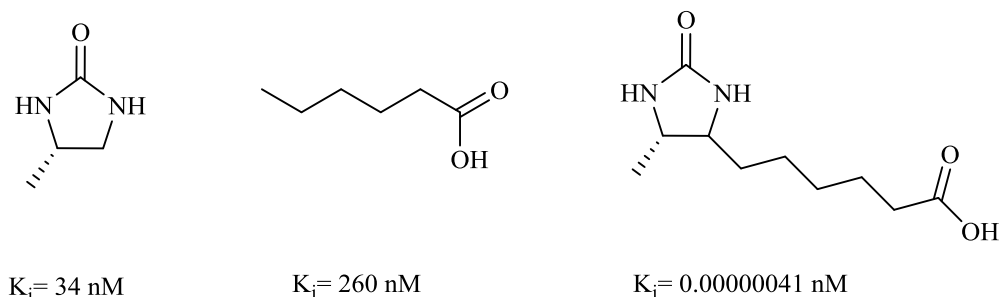


Рисунок 28 – Влияние связи фрагментов на экспериментальную аффинность в исследовании FBD, нацеленном на авидин [163].

1.7.2 Методы фрагмент-ориентированного докинга

Свойства 40 фрагментов хитов, идентифицированных экспериментально по нескольким мишеням, показали, что они проявляют свойства, согласующиеся с «правилом трех» [138], то есть: молекулярная масса не больше 300 г/моль, число доноров водородной связи ≤ 3 , число акцепторы водородных связей ≤ 3 , рассчитанные $\text{LogP} \leq 3$. Кроме того, было обнаружено, что число вращающихся связей и площадь полярной поверхности обычно были ниже или равны 3 и 60 \AA^2 , соответственно. Фрагменты получают с использованием хемоинформатического подхода, разбивая биологически активные соединения на ограниченное количество фрагментов. В зависимости от используемого определения молекулярных фрагментов, химическое пространство потенциальных лекарственных молекул сокращается до нескольких сотен [139, 140] и тысяч фрагментов [141]. Существует несколько подходов для автоматического разложения молекул на жесткие фрагменты [142, 143].

Для *in silico* FBD было разработано несколько методов, которые отличаются строительными блоками, используемыми для конструирования лигандов (атомов или фрагментов), применяемыми ограничениями мишени (на основе рецепторов лигандов), стратегией, используемой для отбора образцов химического пространства (глубина [128], ширина [128], MC, EA), структурной выборкой (в основном растущими, связывающими и случайными структурными мутациями) и функцией подсчета, используемой для ранжирования предполагаемых лигандов. Среди наиболее представительных методов можно найти LUDI [144], MCSS [145] / HOOK [146], PRO_LIGAND [147], SMOG (DeWitte и Shakhnovich), LigBuilder [148] LeapFrog (Tripos Inc., Tripos, Сент-Луис, Миссури, США), CCLD [149] и GANDI [150].

В FBD на основе лигандов новые молекулы конструируются исходя из существующих лигандов. Из последнего могут быть получены различные ограничения и оценочные функции, такие как фармакофорные модели, молекулярное сходство или оценочные функции количественной зависимости структура-структура (QSAR). Напротив, FBD на основе рецепторов использует для конструирования молекул трехмерную структуру сайта связывания белка, которая оптимизирует лиганд-белковые взаимодействия.

Несколько оценочных функций, называемых первичными ограничениями, могут быть использованы для ранжирования предлагаемых молекул и управления поиском в химическом пространстве. Они соответствуют тем функциям, которые используются докинг-программами, т. е. эмпирических, основанных на силовых полях и на знаниях функциях оценки. Кроме того, некоторые другие физико-химические параметры,

связанные с лекарственным подобием соединений, а также термины, объясняющие молекулярное и пространственное сходство с известными лигандами, могут быть использованы в качестве фильтров или добавлены к функциям оценки [150, 151]. Последние называются вторичными ограничениями.

Подход связывания (рис. 27B) начинается с размещения строительных блоков в ключевых местах взаимодействия рецептора. Это можно сделать с помощью самого программного обеспечения для проектирования на основе фрагментов или с помощью специального программного обеспечения, такого как MCSS [145], SEED [152] или EADock [71]. Последнее особенно подходит для подхода, основанного на фрагментах, так как благодаря своему алгоритму выборки на основе кластеров и его универсально используемой функции оценки, он способен отображать выгодные позиции фрагментов, так и стыковать полные молекулы [71]. Позиционированные фрагменты затем автоматически соединяются друг с другом с помощью линкеров, в результате чего получается несколько полных молекул, которые удовлетворяют всем ключевым сайтам взаимодействия. Напротив, процедура роста (рис. 27 C) начинается с одного фрагмента, расположенного в одном из ключевых сайтов взаимодействия мишени. Этот фрагмент может быть выбран пользователем или программой. Затем структура вырастает из этого первого фрагмента итеративно, шаг за шагом. Каждое добавление делается так, чтобы обеспечить благоприятные взаимодействия между мишенью и новыми фрагментами, сохраняя те, которые уже показаны исходной молекулой. Правила соединения вытекают из наличия определенных связей в органических соединениях или из реакций органического синтеза. Стратегии роста и связывания имеют свои сильные и слабые стороны [128]. Процесс роста может столкнуться с трудностями, если активный сайт содержит несколько отдельных карманов, разделенных большим промежутком, в котором взаимодействия между лигандом и белком ограничены. При использовании подхода связывания неуместные фрагменты со слабо определенной пространственной ориентацией (например, фенильное кольцо без предпочтительной ориентации в большом липофильном связывающем кармане) могут привести к созданию субоптимальной молекулы.

Не стоит ожидать, что *ab initio* FBD в первую очередь даст наномолярные соединения. Скорее, эти методы позволят разработать новые перспективные соединения со средним сродством, что станет отправной точкой дальнейшей оптимизации [128]. Тем не менее, методы FBD уже способствовали созданию впечатляющего числа лигандов с высоким сродством [153–159] и соединений для клинических испытаний, хотя они были

приняты только недавно в процессе разработки лекарств. FBD представляет собой многообещающий метод для решения будущих проблем, связанных с открытием лекарств.

1.7.3 Синтетическая доступность молекул, разработанных с помощью фрагмент-ориентированного докинга

Одним из важнейших аспектов *in silico* FBD является синтетическая доступность предлагаемых соединений. Очевидно, что экспериментальные HTS хиты, как известно, являются синтезируемыми, поскольку они уже были синтезированы для присутствия в базе протестированных молекул. Можно ожидать, что их производные будут доступны для использования подхода, аналогичного тому, который используется для родительского соединения. Напротив, все молекулы, собранные на экране компьютера с использованием *in vitro* FBD, не гарантированы для легкого синтеза. Тем не менее, несколько стратегий могут быть разработаны для оптимизации этого аспекта. Во-первых, исследования по разработке лекарств часто направлены на получение новых элементов известного класса лекарств (так называемый подход «я тоже»). В этом случае проблема синтеза может быть ограничена благодаря знаниям, уже доступным для молекул таких семейств. Во-вторых, фрагменты, которые используются *in silico*, могут быть выбраны так, чтобы они включали органические реакции, входящие в сферу компетенции фармакохимика, или набор других виртуальных схем органических реакций, как в процедуре ретросинтетического комбинаторного анализа (RECAP) [160] и оптимизации систем *insilico* (SYNOPSIS) [157]. Как только несколько фрагментов успешно собраны на активном сайте, другой вариант - проверить базы данных, такие как Zinc, на наличие соединений, содержащих этот мотив. Результаты этого поиска позволят получить коммерчески доступные молекулы. Также возможно оценить синтетическую доступность соединений-кандидатов с помощью дополнительного программного обеспечения, пытающегося определить пути синтеза, и выбрать потенциальные предшественники из баз данных доступных соединений [158, 161]. Аналогичным образом, недавно были установлены оценочные функции, которые пытаются имитировать интуицию химика-органика и оценивают синтетическую доступность молекул, исследуя их химическую структуру, не предлагая какого-либо ретросинтеза [162].

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Построение комбинаторной библиотеки низкомолекулярных производных азаиндола

В качестве объекта исследования нами использовалась комбинаторная библиотека низкомолекулярных производных азаиндола, построенная на основе соединений депонированных в базу данных ZINC. Для осуществления молекулярного докинга мы отбирали азаиндолы полностью соответствующие правилам Липински. Основные этапы отбора соединений, построения комбинаторной библиотеки и проведения молекулярного докинга представлены на рисунке ниже.

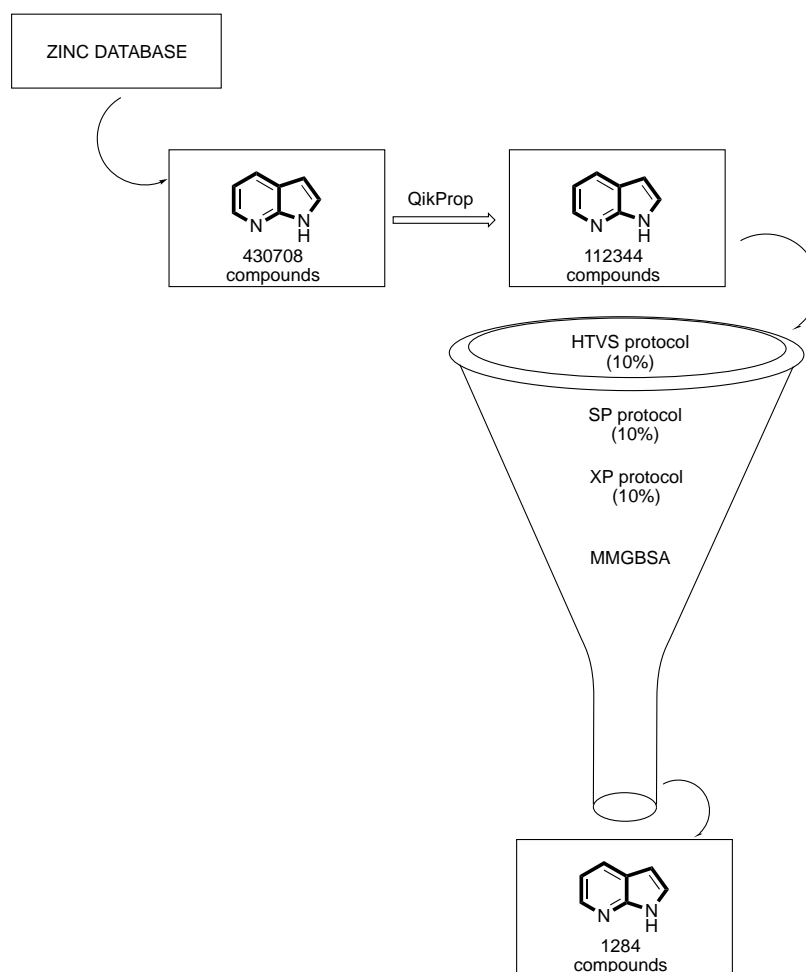


Рисунок 29 - Основные этапы построение комбинаторной библиотеки

Как видно из представленных данных, коммерчески доступных производных азаиндола набирается чуть более 400 тыс., при этом в ходе фильтрации соединений, используя правила Липински, выборка соединений составляет 112344 соединений.

2.2 Выбор структур белковых мишеней

Основной белковой мишенью исследуемой в данной работе является внутриклеточный домен рецептора эпидермального фактора роста EGFR (HER1), активно

участвующий в патологической пролиферации онкотрансформированных клеток. На данный момент в ProteinDataBank охарактеризовано более 70 кристаллических структур разного качества, представляющих из себя комплексы EGFRc низкомолекулярными лигандами-ингибиторами или с биогенным лигандом АТФ. Наравне с EGFR дикого типа в банке представлены данные для ряда белков, несущих ключевые мутации, обуславливающие резистентную устойчивость опухолевых клеток. На основании ранее проделанного анализа качества кристаллических структур в Центре медицинской химии нами для осуществления молекулярного докинга в активный сайт EGFRкиназы дикого типа выбраны структуры (3W32, 3W33, 2RGP, 3BEL, 1XKK), EGFR^{T790M/L858R} (5HIC, 5HCX, 5C8N, 3W2R).

2.3 Молекулярный докинг

Молекулярный докинг производили с применением оригинального алгоритма Glide в программном пакете Schrodinger 2017-1. Для анализа режимов стыковки исследуемых лигандов использовались два разных протокола стыковки, протокол стандартной точности (SP) и протокол дополнительной точности (XP). Для оценки относительной аффинности лигандов используется метод молекулярной механики с обобщенной поверхностью (MM/GBSA). Полные результаты молекулярного докинга представлены в приложении А, в таблице 2 и 3 представлены обобщенные данные для производных азаиндола, которые показали наиболее высокие значения скоринговых функций стыковки. Как можно видеть из представленных данных, установлено, что наиболее значимой аминокислотой активного сайта связывания для рассматриваемых производных азаиндола является MET793, обуславливающей межмолекулярное взаимодействие посредством водородной связи между белком и паттерном лиганда (рис. 30-34). Дополнительная стабилизация комплексов обуславливается пи-пи стекингом гидрофобного остатка PHE856 лиганда. Стоит отметить, что наибольшее количество соединений-хитов, выявленных по данным молекулярного докинга, являются производными азаиндола по положению 3 и 4, что в первую очередь обуславливается их синтетической доступностью.

Следует отметить, что, несмотря на то, что многопараметрических молекулярный докинг позволил выявить кагорту соединений-хитов, высокие значения скоринговых функций отнюдь не гарантируют высокую аффинность к активному сайту исследуемого белка. Для полноценного ранжирования и отбора соединений хитов в представленной работе была осуществлена оценка аффинности с применением методов молекулярной механики, реализованных в программном пакете SchrodingerSuite 2017-1. В таблице 4 и 5

представлены значения энергии связывания соединений-хитов, оцененные методом молекулярной механики с обобщенной поверхностью (MM/GBSA).

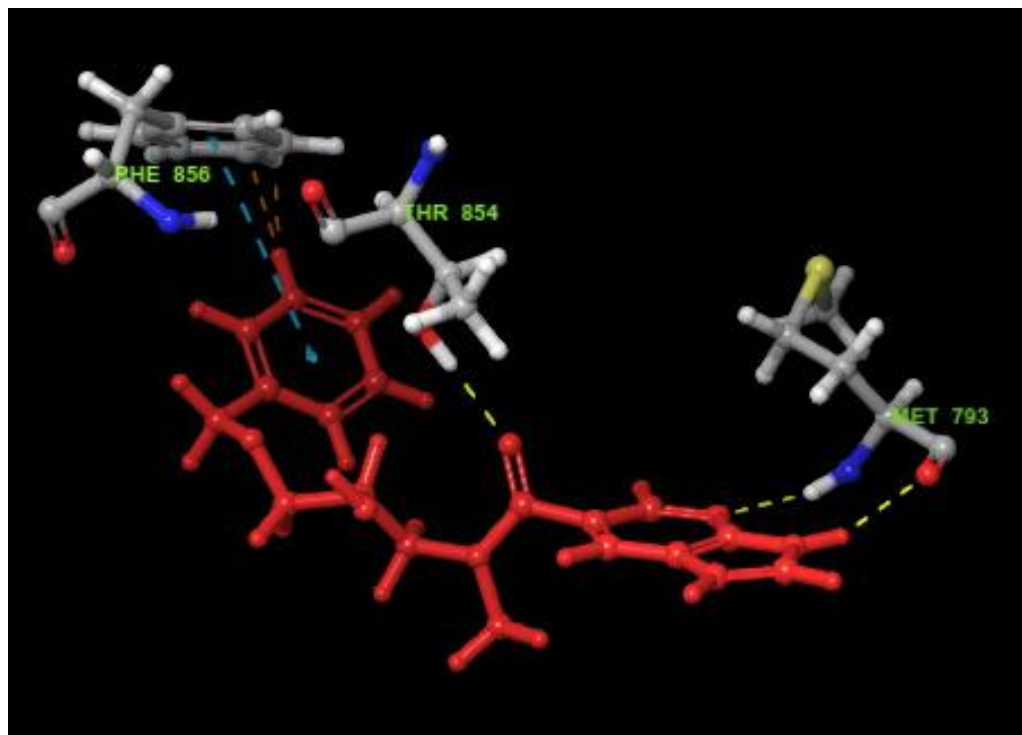


Рисунок 30 – Комплекс KN3 с 3W33

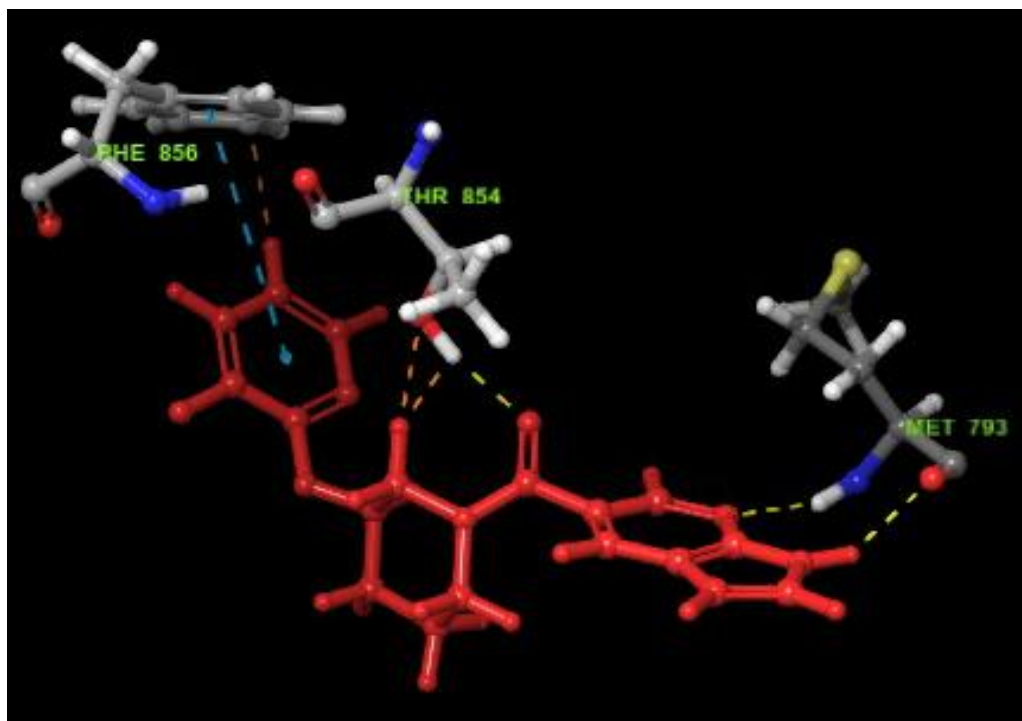


Рисунок 31 – Комплекс KN7с 3W32

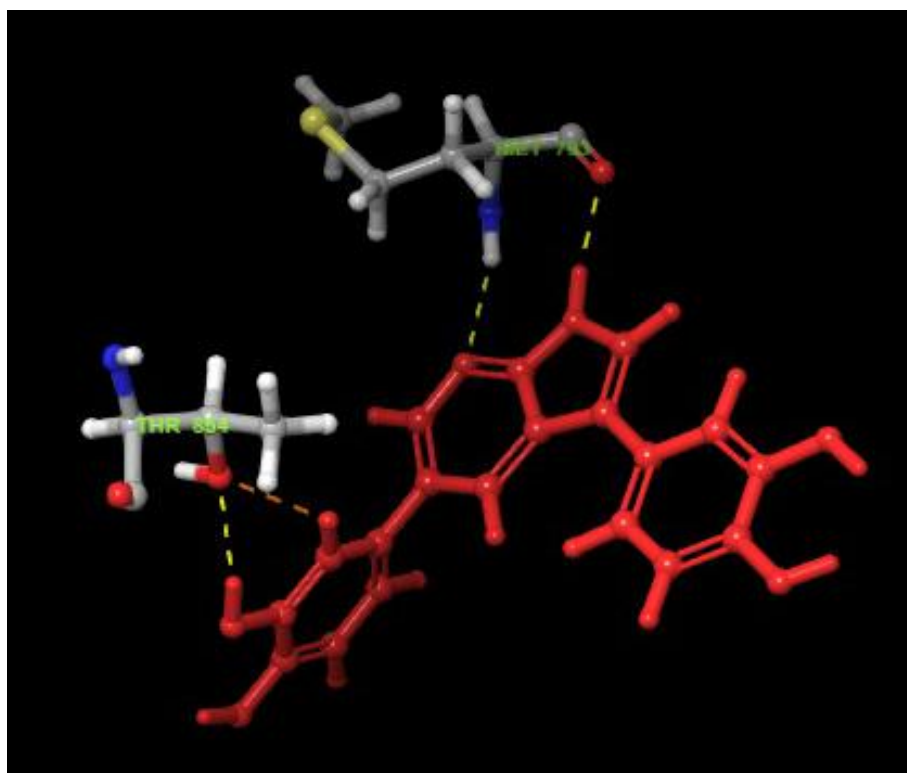


Рисунок 32 – Комплекс KN635c2JIU

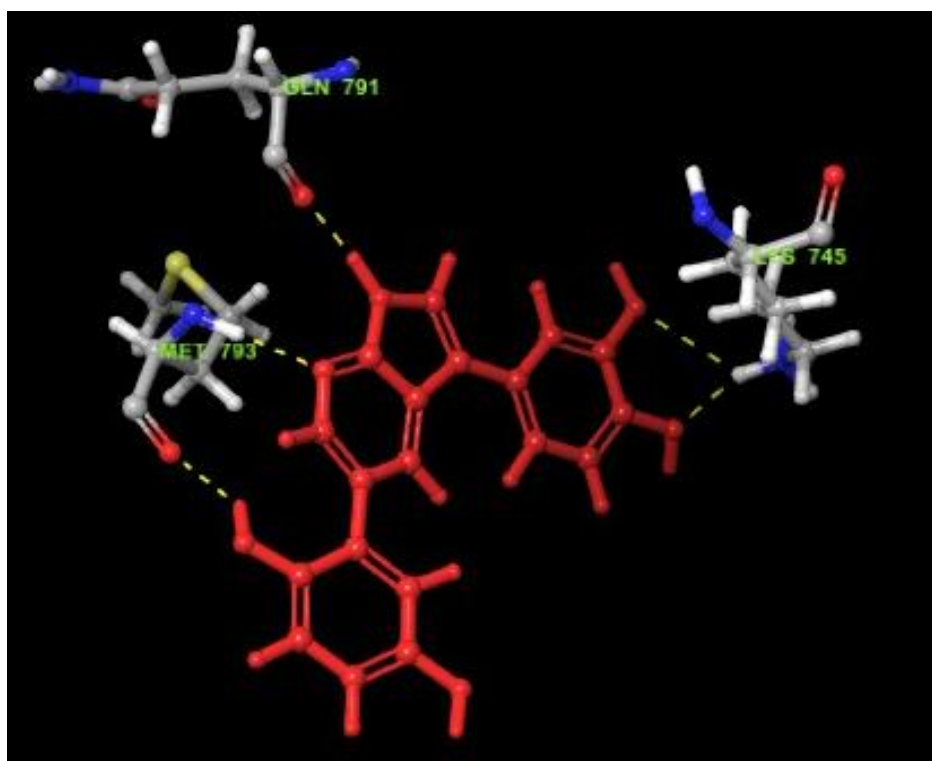


Рисунок 33 – Комплекс KN774c 5HCX

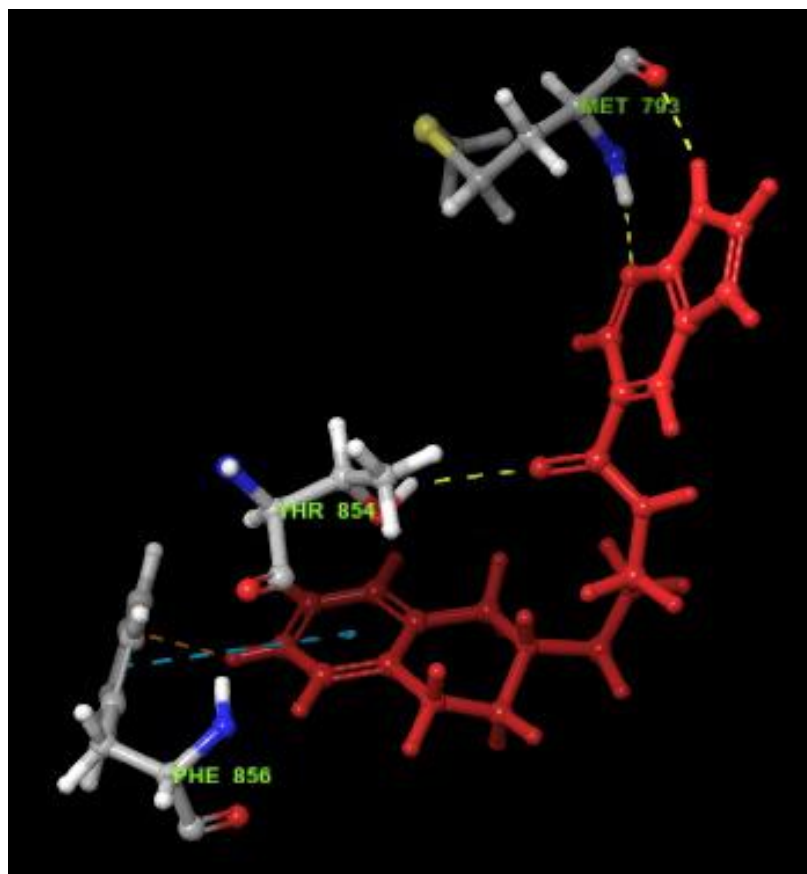
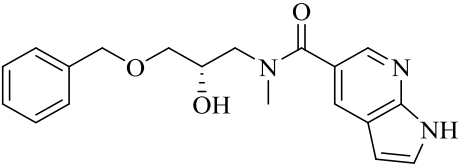
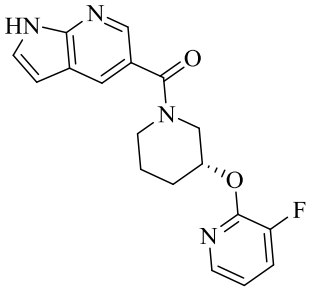
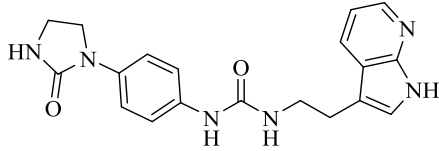


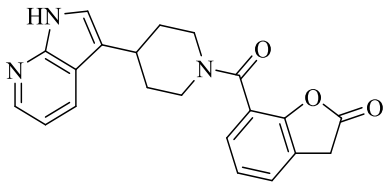
Рисунок 34 – Комплекс KN49 с 1XKK

Как видно из представленных данных, ряд соединений наравне с высокими значениями скоринговой функции оценки стыковки имеют высокие значения аффинности, как в случае EGFR дикого типа (соединение KN60), так и в случае EGFR^{T790M/L858R} (соединение KN803).

Таблица 2. Общие структуры по XPgscore

Код соединения	Структура	EGFR	Dockings core	XPgscore	Ключевые взаимодействия	Категория	Примечания
1	2	3	4	5	6	7	8
KN3		Wt1	-13.202	-12.807	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)	Наиболее	-
		Wt2	-12.710	-11.845	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)	Наиболее	
		Wt4	-12.653	-12.653	MET793 (водородная) LEU788 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)	Наиболее	
KN7		Wt1	-12.895	-12.895	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)	Наиболее	-
		Wt2	-12.662	-12.663	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)	Наиболее	
KN139		Wt1	-11.752	-11.755	ASP855(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)	Наиболее	-
		Wt5	-11.601	-11.604	MET793 (водородная) PHE856 (π - π)	Наиболее	
		T790M/ L858R2	-12.166	-12.166	ARG841(водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)	Наиболее	

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8
KN265		Wt3	-12.475	-12.479	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)	Наиболее	-
		Wt4	-12.352	-12.355	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)	Наиболее	
KN635		T790M	-12.298	-12.298	MET793 (водородная) THR854 (водородная)	Наиболее	<p>С EGFRT790M/L858R4 данное соединение проявляет следующие ключевые взаимодействия: ASP855 (водородная), CYS797 (водородная), GLN791 (водородная), MET793 (водородная)</p>
		T790M/L858R1	-12.810	-12.810	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) LEU718 (водородная)	Наиболее	
		T790M/L858R2	-12.065	-12.065	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)	Наиболее	
		T790M/L858R3	-11.989	-11.989	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная) LEU718 (водородная) LYS745 (водородная)	Наиболее	

Продолжение таблицы 2

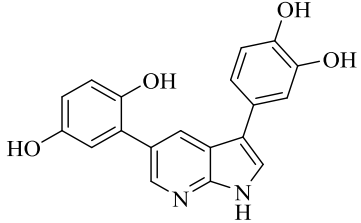
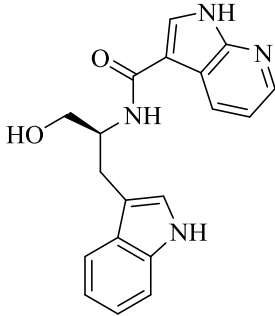
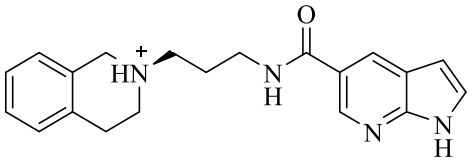
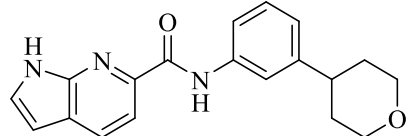
1	2	3	4	5	6	7	8
KN774		T790M/L858R1	-13.455	-13.455	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LEU718 (водородная) LYS745 (водородная)	Наиболее	-
		T790M/L858R2	-12.984	-12.984	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LEU718 (водородная)	Наиболее	
KN775		T790M/L858R1	-12.994	-12.994	ASP855 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)	Наиболее	-
		T790M/L858R2	-12.166	-12.166	ARG841(водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)	Наиболее	

Таблица 3. Соединения без совпадений по XPgscore

Код соединения	Структура	EGFR	Dockingscore	XPgscore	Ключевые взаимодействия	Категория	Примечания
1	2	3	4	5	6	7	8
KN49		Wt5	-12.119	-12.139	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)	Наиболее	Для KN49 с EGFRwt 1 характерны водородные ключевые взаимодействия с MET793, THR854 и PHE856 (π - π). Аналогично для EGFRwt3, но данное соединение в конце списка. Для EGFRwt4 взаимодействия с MET793 (водородная) и PHE856 (π - π).
KN91		Wt5	-11.476	-11.476	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная) THR854 (водородная)	Наиболее	Для KN491 сEGFRwt 1 характерны ключевые взаимодействия: MET793 (водородная), LYS745 (π -катионная), THR854 (водородная).

Продолжение таблицы 3

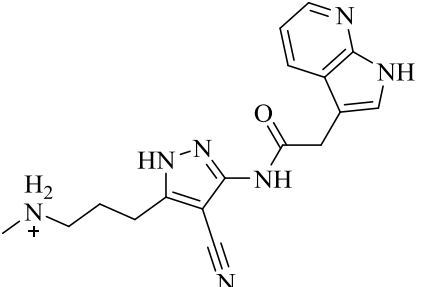
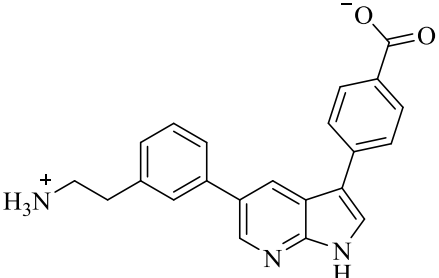
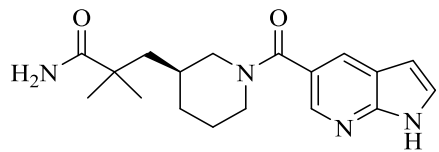
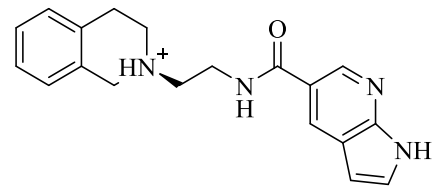
1	2	3	4	5	6	7	8
KN789		T790M/ L858R2	-12.313	-12.313	ASP800 (водородная, солевой мостик) ARG841(водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)	Наиболее	С EGFRT790M/L858R1 взаимодействия: ASP800 (водородная, солевой мостик),ARG841 (водородная), GLN791 (водородная)и MET793 (водородная).
KN929		T790M/ L858R3	-10.815	-10.815	ASP800 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная, солевой мостик)	Наиболее	С EGFRT790M/L858R2 взаимодействия: ASP800 (водородная, солевой мостик),GLN791 (водородная),MET793 (водородная)и LYS745 (водородная).

Таблица 4. Общие структуры по MMGBSAdGBind

Код Соединения	Структура	EGFR	MMGBSAd GBind	Ключевые взаимодействия	Категория	Примечания
1	2	3	4	5	6	7
KN60		Wt1	-34.668	MET793 (водородная) THR790 (водородная) THR854 (водородная)	Наименее	-
		Wt3	-97.410	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)	Наиболее	
KN49		Wt2	-67.146	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)	Наиболее	-
		Wt3	-70.163	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)	Наиболее	
		Wt4	-68.662	MET793 (водородная) PHE856 (π - π)	Наиболее	

Продолжение таблицы 4

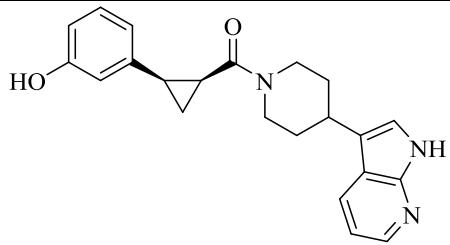
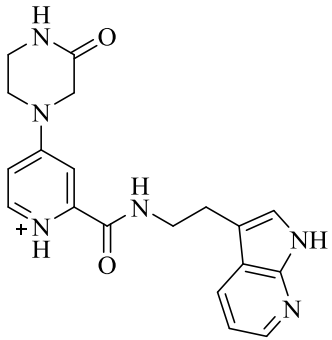
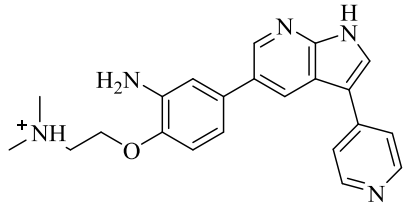
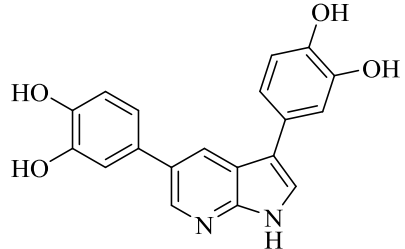
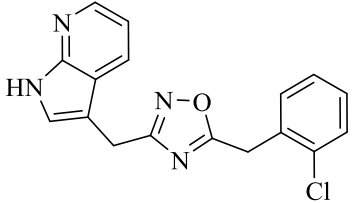
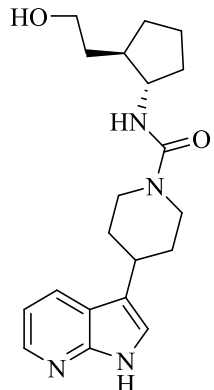
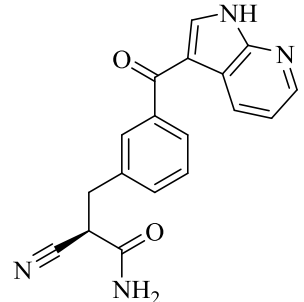
1	2	3	4	5	6	7
KN272		Wt3	-42.071	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)	Наименее	-
		Wt4	-36.849	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)	Наименее	
KN803		T790M/ L858R 1	-73.107	ASP800 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)	Наиболее	-
		T790M/ L858R 2	-69.781	ASP800 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)	Наиболее	
KN782		T790M/ L858R 1	-72.228	ASP800 (водородная) GLU804 (солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE795 (водородная)	Наиболее	-
		T790M/ L858R 2	-69.781	ASP800 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)	Наиболее	

Таблица 5. Соединения без совпадений по MMGBSAdGBind

Код Соединения	Структура	EGFR	MMGBSA dGBind	Ключевые взаимодействия	Категория	Примечания
1	2	3	4	5	6	7
KN635		T790M/ L858R 3	-57.747	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная) LEU718 (водородная) LYS745 (водородная)	Наиболее	Для KN635 с EGFR T790M характерны водородные взаимодействия с MET793 и THR854. Для KN635 с EGFR T790M/L858R1 характерны водородные взаимодействия с ASP855, GLN791, MET793, LYS745 и LEU718. Для KN635 с EGFR T790M/L858R2 характерны водородные взаимодействия с ASP855, GLN791, GLU762, MET793 и LYS745. Для KN635 с EGFR T790M/L858R4 характерны водородные взаимодействия с ASP855, CYS797, GLN791, MET793.
KN253		Wt2	-65.816	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π-катионная) PHE856 (π-π)	Наиболее	С EGFR wt5 характерны водородные взаимодействия с GLN791 и MET793.

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7
KN292		Wt3	-49.423	ASP855 (водородная) CYS775 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная)	Наименее	CEGFRwt4 характерны водородные взаимодействия с GLN791 и MET793.
KN846		T790M/ L858R 3	-44.256	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)	Наименее	С EGFRT790M/L858R1 характерны водородные взаимодействия ASP800, CYS797, GLN791, MET793

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все расчеты в рамках выполненной работы проводили с применением программного пакета SchrodingerSuite 2017-1 (demo-лицензия).

3.1 Подготовка комбинаторной библиотеки

Исходные 2D-структуры исследуемых азаиндолов импортировались с базы данных ZINC (<http://zinc15.docking.org>). Трехмерные структуры исследуемых соединений были построены с использованием панели сборки Maestro в пакете Schrödinger. Модуль Ligprep был использован для генерации всех возможных состояний в физиологическом диапазоне рН 7 ± 2 с учетом наименьшей потенциальной энергии конформации лиганда, с использованием силового поля OPLS_2005. Все полученные структуры соединений были использованы для исследований молекулярной стыковки и свойств ADME с использованием модуля Qikrop.

3.2 Подготовка молекулы белка

Кристаллические структуры тирозинкиназы EGFR дикого типа и несущие мутации, разрешение не выше 2.4 Å, загружали из банка данных белков RCSB (<http://www.rcsb.org/pdb/>) (PDB: 3W32, 3W33, 2RGP, 3BEL, 1XKK, 2JIU, 5NIC, 5HCX, 5C8N, 3W2R). Белок был приготовлен с использованием модуля мастера подготовки ProteinPreparationWizard. Все молекулы воды и гетероатомы, кроме нативного лиганда, были удалены и атомы водорода были добавлены к кристаллической структуре. Комплекс был оптимизирован, чтобы уменьшить стерические столкновения, с применением силового поля OPLS 2005. Модуль SiteMap использовался для оценки характеристики функций сайтов связывания. На его основе генерируются карты гидрофобных и гидрофильных взаимодействий, которые определяют донорные, акцепторные и гидрофобные области сайта связывания.

3.3 Молекулярный докинг

Активный сайт для стыковки лигандов определялся с использованием модуля Generate Grid Generation в Glide. В качестве модельного был выбран сокристаллизованный нативный лиганд, сетка генерировалась вокруг активного участка собственной области EGFR с использованием масштабирующего коэффициента ван-дер-ваальсовых взаимодействий равного 0.9. Для анализа режимов стыковки исследуемых ингибиторов использовались два разных протокола стыковки, протокол стандартной точности (SP) и протокол дополнительной точности (XP).

3.4 Вычисление PrimeMM/GBSA

Для оценки относительной аффинности лигандов используется метод молекулярной механики с обобщенной поверхностью (MM/GBSA). PrimeMM/GBSA модуль использовался для расчета свободной энергии связывания для каждой молекулы. Комплексы лиганд-белок, полученные из стыковки XP, были подвергнуты расчетам MM/GBSA.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проделанной работы можно сделать следующие выводы:

- Впервые осуществлен многопараметрический молекулярный докинг большой (более 100 тыс. соединений) комбинаторной библиотеки коммерчески (синтетически) доступных производных 7-азаиндола.
- На основании современных представлений о drug-like профиле соединений, данных молекулярной стыковки и данных аффинности предложена малая комбинаторная библиотека для химического синтеза и изучения ингибирования EGFR методами *invitro*. Установлено, что наиболее значимой аминокислотой активного сайта связывания для рассматриваемых производных азаиндола является MET793, обуславливающей межмолекулярное взаимодействие посредством водородной связи между белком и паттерном лиганда. Дополнительная стабилизация комплексов обуславливается пи-пи стэкингом гидрофобного остатка PHE856 с лигандом.
- Для найденных соединений-хитов, производных 7-азаиндола, получены детальные структурные данные об особенностях межмолекулярного взаимодействия с активным сайтом связывания киназного домена рецептора эпидермального фактора роста дикого типа, и несущего мутацию T790M/L858R. Полученные данные имеют большое значение для дальнейшего синтеза и модификации структуры найденных соединений, с целью повышения аффинности к исследуемой биологической мишени.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dar, A.C. The evolution of protein kinase inhibitors from antagonists to agonists of cellular signaling / A.C. Dar, K.M. Shokat // *Annu. Rev. Biochem.* – 2011. – № 80. – P. 769–795.
2. Zhang, J. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors / J. Zhang, P.L. Yang, N.S. Gray // *Nat. Rev. Cancer.* – 2009. – № 9. – P. 28–39.
3. Noble, M.E. Protein kinase inhibitors: insights into drug design from structure / M.E. Noble, J.A. Endicott, L.N. Johnson // *Science.* – 2004. – № 303. – P. 1800–1805.
4. The protein kinase complement of the human genome / G. Manning [et al.] // *Science.* – 2002. – № 298. – P. 1912–1934.
5. Endicott, J.A. The structural basis for control of eukaryotic protein kinases / J.A. Endicott, M.E. Noble, L.N. Johnson // *Annu. Rev. Biochem.* – 2012. – № 81. – P. 587–613.
6. Hanks, S.K. Protein kinases 6. The eukaryotic protein kinase superfamily: kinase (catalytic) domain structure and classification / S.K. Hanks, T. Hunter // *FASEB J.* – 1995. – № 9. – P. 576–596.
7. Trafny, E.A. cAMP-dependent protein kinase: crystallographic insights into substrate recognition and phosphotransfer / E.A. Trafny [et al.] // *Protein Sci.* – 1994. – № 3. – P. 176–187.
8. Zheng, J. Crystal structure of the catalytic subunit of cAMP-dependent protein kinase complexed with MgATP and peptide inhibitor / J. Zheng [et al.] // *Biochemistry.* – 1993. – № 32. – P. 2154–2161.
9. Cohen, P. Kinase drug discovery: what's next in the field? / P. Cohen, D.R. Alessi // *ACS Chem. Biol.* – 2013. – № 8. – P. 96–104.
10. Bradbury, R.H. Kinase inhibitors: approved drugs and clinical candidates, in *Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development* / R.H. Bradbury // *N. J. Chem.* – 2010. – № 7. – P. 295–344.
11. Bollag, G. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma / G. Bollag [et al.] // *Nature.* – 2010. – № 467. – P. 596–599.
12. Tsai, J. Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity / J. Tsai [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA).* – 2008. – № 105. – P. 3041–3046.
13. Chahrour, O. Small molecule kinase inhibitors as anti-cancer therapeutics / O. Chahrour, D. Cairns, Z. Omran // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2012. – № 12. – P. 399–411.

14. O'Hare, T. *In vitro* activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants / T. O'Hare [et al.] // *Cancer Res.* – 2005. – № 65. – P. 4500–4505.
15. Tokarski, J.S. The structure of dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants / J.S. Tokarski [et al.] // *Cancer Res.* – 2006. – № 66. – P. 5790–5797.
16. Harris, P.A. Discovery of 5-[[4-[(2,3-dimethyl-2Hindazol-6-yl)methylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-methylbenzenesulfonamide (pazopanib), a novel and potent vascular endothelial growth factor receptor inhibitor / P.A. Harris [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2008. – № 51. – P. 4632–4640.
17. Sleijfer, S. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Soft Tissue and Bone Sarcoma Group / S. Sleijfer [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – № 27. – P. 3126–3132.
18. Piazza, F.A Multiple myeloma cell survival relies on high activity of protein kinase CK2 / F.A. Piazza [et al.] // *Blood.* – 2006. – № 108. – P. 1698–1707.
19. Mishra, S. Treatment of P190 Bcr/Abl lymphoblastic leukemia cells with inhibitors of the serine/threonine kinase CK2 / S. Mishra [et al.] // *Leukemia.* – 2007. – № 21. – P. 178–180.
20. Hou, Z. Structurebased design of novel potent protein kinase CK2 (CK2) inhibitors with phenyl-azole scaffolds / Z. Hou [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2012. – № 55. – P. 2899–2903.
21. Degenhardt, Y. Targeting Polo-like kinase in cancer therapy / Y. Degenhardt, T. Lampkin // *Clin. Cancer Res.* – 2010. – № 16. – P. 384–389.
22. Chopra, P. Polo-like kinase inhibitors: an emerging opportunity for cancer therapeutics / P. Chopra [et al.] // *Expert Opin. Invest. Drugs.* – 2010. – № 19. – P. 27–43.
23. Pierre, F. Discovery and SAR of 5-(3-chlorophenylamino)benzo[c][2,6] naphthyridine-8-carboxylic acid (CX-4945), the first clinical stage inhibitor of protein kinase CK2 for the treatment of cancer / F. Pierre [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2011. – № 54. – P. 635–654.
24. Battistutta, R. Unprecedented selectivity and structural determinants of a new class of protein kinase CK2 inhibitors in clinical trials for the treatment of cancer / R. Battistutta [et al.] // *Biochemistry.* – 2011. – № 50. – P. 8478–8488.
25. Chen, S.Q. Identification of novel, potent and selective inhibitors of Polo-like kinase / S.Q. Chen [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – № 22. – P. 1247–1250.
26. Nie, Z. Discovery of TAK-960: an orally available small molecule inhibitor of polo-like kinase 1 (PLK1) / Z. Nie [et al.] // *Med. Chem. Lett.* – 2013. – № 23. – P. 3662–3666.

27. Traxler, P. Strategies toward the design of novel and selective protein tyrosine kinase inhibitors / P. Traxler, P. Furet // *Pharmacol. Ther.* – 1999. – № 82. – P. 195–206.
28. Kufareva, I. Type-II kinase inhibitor docking, screening, and profiling using modified structures of active kinase states / I. Kufareva, R. Abagyan // *J. Med. Chem.* – 2008. – № 51. – P. 7921–7932.
29. Kirkland, L.O. Non-ATP competitive protein kinase inhibitors as anti-tumor therapeutics/ L.O. Kirkland, C. McInnes // *Biochem. Pharmacol.* – 2009. – № 77. – P. 1561–1571.
30. Hosfield, D.J. Targeting inactive kinases: structure as a foundation for cancer drug discovery, in *Cancer Drug Design and Discovery* / D.J. Hosfield, C.D. Mol // Academic Press. (New York). – 2008. – P. 229–252.
31. Bogoyevitch, M.A. A new paradigm for protein kinase inhibition: blocking phosphorylation without directly targeting ATP binding / M.A. Bogoyevitch, D.P. Fairlie // *Drug Discov. Today.* – 2007. – № 12. – P. 622–633.
32. Wilhelm, S.M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling / S.M. Wilhelm [et al.] // *Mol. Cancer Ther.* – 2008. – № 7. – P. 3129–3140.
33. Namboodiri, H.V. Analysis of imatinib and sorafenib binding to p38 alpha compared with c-Abl and b-Raf provides structural insights for understanding the selectivity of inhibitors targeting the DFG-out form of protein kinases / N.V. Namboodiri [et al.] // *Biochemistry.* – 2010. – № 49. – P. 3611–3618.
34. Wang, X.L. Structure-based design of isoindoline-1,3-diones and 2,3 dihydrophthalazine-1,4- diones as novel B-Raf inhibitors / X.L. Wang [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – № 21. – P. 6941–6944.
35. Oguro, Y. Design, synthesis, and evaluation of 5- methyl-4-phenoxy-5H-pyrrolo[3,2-d] pyrimidine derivatives: novel VEGFR2 kinase inhibitors binding to inactive kinase conformation / Y. Oguro [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – № 18. – P. 7260–7273.
36. Iwata, H. Biochemical characterization of a novel type- II VEGFR2 kinase inhibitor: comparison of binding to non-phosphorylated and phosphorylated VEGFR2 / H. Iwata [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – № 19. – P. 5342–5351.
37. Dai, Y.J. Discovery of N-(4-(3-amino-1H-indazol-4-yl)phenyl)- N0-(2-fluoro-5-methylphenyl)urea (ABT- 869), a 3-aminoindazole-based orally active multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor / Y.J. Dai [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2007. – № 50. – P. 1584–1597.
38. Gavrin, L.K. Approaches to discover non-ATP site kinase inhibitors / L.K. Gavrin, E. Saiah // *Med. Chem. Commun.* – 2013. – № 4. – P. 41–51.

39. Bonnet, P. Targeting the inactive conformation of protein kinases: computational screening based on ligand conformation / P. Bonnet, D. Mucs, R.A. Bryce // *Med. Chem. Commun.* – 2012. – № 3. – P. 434–440.
40. Davis, R.J. The mitogen-activated protein-kinase signal transduction pathway / R.J. Davis // *J. Biol. Chem.* – 1993. – № 268. – P. 14553–14556.
41. Cowan, K.J. Mitogen-activated protein kinases: new signaling pathways functioning in cellular responses to environmental stress / K.J. Cowan, K.B. Storey // *J. Exp. Biol.* – 2003. – № 206. – P. 1107–1115.
42. Barrett, S.D. The discovery of the benzhydroxamate MEK inhibitors CI-1040 and PD 0325901 / S.D. Barrett [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – № 18. – P. 6501–6504.
43. Ohren, J.F. Structures of human MAP kinase kinase 1 (MEK1) and MEK2 describe novel noncompetitive kinase inhibition / J.F. Ohren [et al.] // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2004. – № 11. – P. 1192–1197.
44. Yeh, T.C. Biological characterization of ARRY-142886 (AZD6244), a potent, highly selective mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor / T.C. Yeh [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – № 13. – P. 1576–1583.
45. Wallace, M.B. Structure-based design and synthesis of pyrrole derivatives as MEK inhibitors. / M.B. Wallace [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – № 20. – P. 4156–4158.
46. Graff, J.R. Emerging targets in the AKT pathway for treatment of androgen-independent prostatic adenocarcinoma / J.R. Graff // *Expert Opin. Ther. Targets.* – 2002. – № 6. – P. 103–113.
47. Lindsley, C.W. Allosteric Akt (PKB) inhibitors: discovery and SAR of isozyme selective inhibitors / C.W. Lindsley [et al.] // *Med. Chem. Lett.* – 2005. – № 15. – P. 761–764.
48. Hirai, H. MK-2206, an allosteric Akt inhibitor, enhances antitumor efficacy by standard chemotherapeutic agents or molecular targeted drugs *in vitro* and *in vivo* / H. Hirai [et al.] // *Mol. Cancer Ther.* – 2010. – № 9. – P. 1956–1967.
49. Wu, W.I. Crystal structure of human AKT1 with an allosteric inhibitor reveals a new mode of kinase inhibition / W.I. Wu [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – № 5. – P. 1–9.
50. Tomita, N. Structure-based discovery of cellular-active allosteric inhibitors of FAK / N. Tomita [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – № 23. – P. 1779–1785.
51. Schwock, J. Targeting focal adhesion kinase signaling in tumor growth and metastasis / J. Schwock, N. Dhani, D.W. Hedley // *Expert Opin. Ther. Targets.* – 2010. – № 14. – P. 77–94.
52. McLean, G.W. The role of focal-adhesion kinase in cancer: a new therapeutic opportunity / G.W. McLean [et al.] // *Nat. Rev. Cancer.* – 2005. – № 5. – P. 505–515.

53. Roberts, W.G. Antitumor activity and pharmacology of a selective focal adhesion kinase inhibitor, PF-562,271 / W.G. Roberts [et al.] // *Cancer Res.* – 2008. – № 68. – P. 1935–1944.
54. Sakurama, K. Inhibition of focal adhesion kinase as a potential therapeutic strategy for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor / K. Sakurama [et al.] // *Mol. Cancer Ther.* – 2009. – № 8. – P. 127–134.
55. Liu, Q.S. Developing irreversible inhibitors of the protein kinase cysteinome / Q.S. Liu [et al.] // *Chem. Biol.* – 2013. – № 20. – P. 146–159.
56. Leproult, E. Cysteine mapping in conformationally distinct kinase nucleotide binding sites: application to the design of selective covalent inhibitors / E. Leproult [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2011. – № 54. – P. 1347–1355.
57. Potashman, M.H. Covalent modifiers: an orthogonal approach to drug design / M.H. Potashman, M.E. Duggan // *J. Med. Chem.* – 2009. – № 52. – P. 1231–1246.
58. Ono, M. Molecular mechanisms of epidermal growth factor receptor (EGFR) activation and response to gefitinib and other EGFR-targeting drugs / M. Ono, M. Kuwano // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – № 12. – P. 7242–7251.
59. Fry, D.W. Specific, irreversible inactivation of the epidermal growth factor receptor and erbB2, by a new class of tyrosine kinase inhibitor / D.W. Fry [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA).* – 1998. – № 95. – P. 12022–12027.
60. Tsou, H.R. Optimization of 6,7-disubstituted-4-(arylamino)quinoline-3- carbonitriles as orally active, irreversible inhibitors of human epidermal growth factor receptor-2 kinase activity / H.R. Tsou [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2005. – № 48. – P. 1107–1131.
61. Li, D. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models / D. Li [et al.] // *Oncogene.* – 2008. – № 27. – P. 4702–4711.
62. Yun, C.H. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP / C.H. Yun [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA).* – 2008. – № 105. – P. 2070–2075.
63. Wissner, A. The development of HKI-272 and related compounds for the treatment of cancer / A. Wissner, T.S. Mansour // *Arch. Pharm.* – 2008. – № 341. – P. 465–477.
64. Wong, K.K. A phase I study with neratinib (HKI- 272), an irreversible pan ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with solid tumors / K.K. Wong [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – № 15. – P. 2552–2558.
65. Derijard, B. Jnk1: a protein kinase stimulated by UV light and Ha-Ras that binds and phosphorylates the c-Jun activation domain / B. Derijard [et al.] // *Cell.* – 1994. – № 76. – P. 1025–1037.

66. Manning, A.M. Targeting JNK for therapeutic benefit: from junk to gold? / A.M. Manning, R.J. Davis // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2003. – № 2. – P. 554–565.
67. Zhang, T. Discovery of potent and selective covalent inhibitors of JNK / T. Zhang [et al.] // *Chem. Biol.* – 2012. – № 19. – P. 140–154.
68. Deak, M. Mitogen- and stressactivated protein kinase-1 (MSK1) is directly activated by MAPK and SAPK2/ p38, and may mediate activation of CREB / M. Deak [et al.] // *EMBO J.* – 1998. – № 17. – P. 4426–4441.
69. Miller, R.M. Electrophilic fragment-based design of reversible covalent kinase inhibitors / R.M. Miller [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – № 135. – P. 5298–5301.
70. Serafimova, I.M. Reversible targeting of noncatalytic cysteines with chemically tuned electrophiles / I.M. Serafimova [et al.] // *Nat. Chem. Biol.* – 2012. – № 8. – P. 471–476.
71. Grosdidier, A. EADock: docking of small molecules into protein active sites with a multiobjective evolutionary optimization / A. Grosdidier, V. Zoete, O. Michielin // *Proteins.* – 2007. – № 67. – P. 1010–1025.
72. A geometric approach to macromolecule-ligand interactions / I.D. Kuntz [et al.] // *J. Mol. Biol.* – 1982. – № 161. – P. 269–288.
73. Theoretical and practical considerations in virtual screening: a beaten field? / M. Kontoyianni [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2008. – № 15. – P. 107–116.
74. Sousa, S.F. Protein-ligand docking: current status and future challenges / S.F. Sousa, P.A. Fernandes // *Proteins.* – 2006. – № 65. – P. 15–26.
75. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications / D.B. Kitchen [et al.] // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2004. – № 3. – P. 935–949.
76. Brooijmans, N. Molecular recognition and docking algorithms / N. Brooijmans, I.D. Kuntz // *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* – 2003. – № 32. – P. 335–373.
77. Taylor, R.D. A review of protein-small molecule docking methods / R.D. Taylor, P.J. Jewsbury, J.W. Essex // *J Comput Aided Mol Des.* – 2002. – № 6. – P. 151–166.
78. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function / G.M. Morris [et al.] // *Journal of Computational Chemistry.* – 1998. – № 19. – P. 1639–1662.
79. A semiempirical free energy force field with charge-based desolvation / R.J. Huey [et al.] // *Comput Chem.* – 2007. – № 28. – P. 1145–1152.
80. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking / G. Jones [et al.] // *JMol Biol.* – 1997. – № 267. – P. 727–748.
81. Improved protein-ligand docking using GOLD / M.L. Verdonk [et al.] // *Proteins.* – 2003. – № 52. – P. 609–623.

82. Fast flexible docking method using an incremental construction algorithm / M. Rarey [et al.] // *J Mol Biol.* – 1996. – № 261. – P. 470–489.
83. FlexE: efficient molecular docking considering protein structure variations / H. Claussen [et al.] // *J Mol Biol.* – 2001. – № 308. – P. 377–395.
84. DOCK 4.0: search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases / T.J. Ewing [et al.] // *J Comput Aided Mol Des.* – 2001. – № 15. – P. 411–428.
85. Abagyan, R. D. ICM-A new method for protein modeling and design: applications to docking and structure prediction from the distorted native conformation / R. Abagyan, M. Totrov, D. Kuznetsov // *Journal of Computational Chemistry.* – 1994. – № 15. – P. 488–506.
86. Cavasotto, C.N. Protein flexibility in ligand docking and virtual screening to protein kinases / C.N. Cavasotto, R.A. Abagyan // *J Mol Biol.* – 2004. – № 337. – P. 209–225.
87. Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy / A.R. Friesner [et al.] // *J Med Chem.* – 2004. – № 47. – P. 1739–1749.
88. Welch, W. Hammerhead: fast, fully automated docking of flexible ligands to protein binding sites / W. Welch, J. Ruppert, A.N. Jain // *Chem Biol.* – 1996. – № 3. – P. 449–462.
89. McMartin, C. QXP: powerful, rapid computer algorithms for structure based drug design / C. McMartin, R.S. Bohacek // *J Comput Aided Mol Des.* – 1997. – № 11. – P. 333–344.
90. Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 2. Enrichment factors in database screening / T.A. Halgren [et al.] // *J Med Chem.* – 2004. – № 47. – P. 1750–1759.
91. Extra precision glide: docking and scoring incorporating a model of hydrophobic enclosure for protein-ligand complexes / R.A. Friesner [et al.] // *J Med Chem.* 2006. – № 49. – P. 6177–6196.
92. Thomsen, R. MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking / R. Thomsen, M.H. Christensen // *J Med Chem.* – 2006. – № 49. – P. 3315–3321.
93. Equations of State Calculations by Fast Computing Machines / N. Metropolis [et al.] // *J Chem Phys.* – 1953. – № 21. – P. 1087–1092.
94. Muegge, I. A general and fast scoring function for protein-ligand interactions: a simplified potential approach / I. Muegge, Y.C. Martin // *J Med Chem.* – 1999. – № 42. – P. 791–804.
95. Gohlke, H. Knowledge-based scoring function to predict protein-ligand interactions / H. Gohlke, M. Hendlich, G. Klebe // *J Mol Biol.* – 2000. – № 295. – P. 337–356.
96. Prediction of binding constants of protein ligands: a fast method for the prioritization of hits obtained from de novo design or 3D database search programs / M.D. Eldridge [et al.] // *J Comput Aided Mol Des.* – 1998. – № 12. – P. 309–323.

97. Eldridge, M.D. Empirical scoring functions: I. The development of a fast empirical scoring function to estimate the binding affinity of ligands in receptor complexes / M.D. Eldridge // *J Comput Aided Mol Des.* – 1997. – № 11. – P. 425–445.
98. Zou, X. Inclusion of solvation in ligand binding free energy calculations using the generalized-born model / X. Zou, S. Yaxiong, I.D. Kuntz. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – № 121. – P. 8033–8043.
99. Lee, M.S. Novel generalized Born methods / M.S. Lee, F.R. Salsbury, C.L. Brooks // *Journal of Chemical Physics.* – 2002. – № 116. – P. 10606–10614.
100. New analytic approximation to the standard molecular volume definition and its application to generalized born calculations / M.S. Lee [et al.] // *Journal of Computational Chemistry.* – 2003. – № 24. – P. 1348–1356.
101. Roche, O. Ligandprotein database: linking protein-ligand complex structures to binding data / O. Roche, R. Kiyama, C.L. Brooks // *J Med Chem.* – 2001. – № 44. – P. 3592–3598.
102. A new test set for validating predictions of protein-ligand interaction / L.W. Nissink [et al.] // *Proteins.* – 2002. – № 49. – P. 457–471.
103. Diverse, high-quality testset for the validation of protein-ligand docking performance / M.J. Hartshorn [et al.] // *J Med Chem.* – 2007. – № 50. – P. 726–741.
104. Binding MOAD (Mother Of All Databases) / L. Hu [et al.] // *Proteins.* – 2005. – № 60. – P. 333–340.
105. Comparing protein-ligand docking programs is difficult. *Proteins: Struct Funct Bioinform* / J.C. Cole [et al.] // *Proteins: Struct Funct Bioinform.* – 2005. – № 60. – P. 325–332.
106. Comparative evaluation of eight docking tools for docking and virtual screening accuracy / E. Kellenberger [et al.] // *Proteins.* – 2004. – № 57. – P. 225–242.
107. Westhead, D.R. A comparison of heuristic search algorithms for molecular docking / D.R. Westhead, D.E. Clark, C.W. Murray // *J Comput Aided Mol Des.* – 1997. – № 11. – P. 209–228.
108. Comparative study of several algorithms for flexible ligand docking / B.D. Bursulaya [et al.] // *J Comput Aided Mol Des.* – 2003. – № 17. – P. 755–763.
109. Protein-ligand docking against non-native protein conformers / M.L. Verdonk [et al.] // *J Chem Inf Model.* – 2008.
110. A critical assessment of docking programs and scoring functions / G.L. Warren [et al.] // *J Med Chem.* – 2006. – № 49. – P. 5912–5931.

111. Schulz-Gasch, T. Binding site characteristics in structure-based virtual screening: evaluation of current docking tools / T. Schulz-Gasch, M. Stahl // *J Mol Model.* – 2003. – № 9. – P. 47–57.
112. Wang, R. Comparative evaluation of 11 scoring functions for molecular docking / R. Wang, Y. Lu, S. Wang. // *J. Med. Chem.* – 2003. – № 46. – P. 2287–2303.
113. McInnes, C. Virtual screening strategies in drug discovery / C. McInnes // *Curr Opin Chem Biol.* – 2007. – 11. – P. 494–502.
114. Schneider, G. Trends in virtual combinatorial library design / G. Schneider // *Curr Med Chem.* – 2002. – № 9. – P. 2095–2101.
115. Klebe, G. Virtual ligand screening: strategies, perspectives and limitations / G. Klebe // *Drug Discovery Today* –2006. – № 11. – P. 580–594.
116. Kurogi, Y. Pharmacophore modeling and three-dimensional database searching for drug design using catalyst / Y. Kurogi, O.F. Güner // *Curr Med Chem.* – 2001. – № 8. – P. 1035–1055.
117. Rarey, M. Feature trees: a new molecular similarity measure based on tree matching / M. Rarey, J.S. Dixon // *J. Comput Aided Mol Des.* – 1998. – № 12. – P. 471–490.
118. Alvarez, J.C. High-throughput docking as a source of novel drug leads / J.C. Alvarez // *Curr Opin Chem Biol.* – 2004. – 8. – P. 365–370.
119. Structurebased virtual screening of chemical libraries for drug discovery / S. Ghosh [et al.] // *Curr Opin Chem Biol.* – 2006. – № 10. – P. 194–202.
120. Discovery of kinase inhibitors by highthroughputdocking and scoring based on a transferable linear interaction energymodel / P. Kolb [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2008. – № 51. – P. 1179–1188.
121. Sulfonylureas and glinidesexhibit peroxisome proliferator-activatedreceptor gamma activity: a combined virtualscreening and biological assay approach / M. Scarsi [et al.] // *Mol Pharmacol.* – 2007. – № 71. – P. 398–406.
122. Virtual screening for inhibitors of human aldose reductase / O. Kraemer [et al.] // *Proteins.* – 2004. – № 55. – P. 814–823.
123. Structure-based drug design and structural biology study of novel nonpeptide inhibitors of severe acute respiratory syndrome coronavirus main protease / I.L. Lu [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – № 49. – P. 5154–5161.
124. Discovery of a nanomolar inhibitor of the human murine double minute 2 (MDM2)-p53 interaction through an integrated, virtual database screening strategy / Y. Lu [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – № 49. – P. 3759–3762.

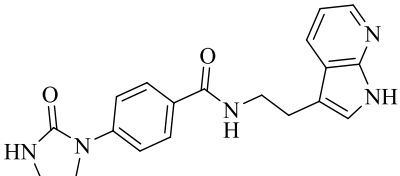
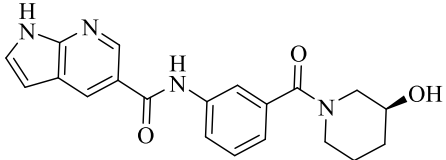
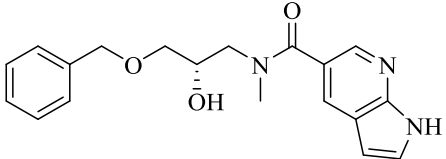
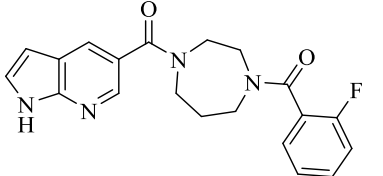
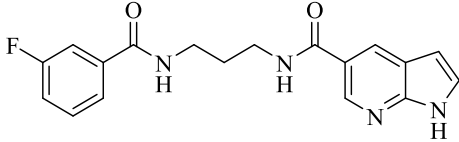
125. Lahana, R. How many leads from HTS? / R. Lahana // *Drug Discov Today*. – 1999. – № 4. – P. 447–448.
126. Fragment-based lead discovery: leadsby design / R.A. Carr [et al.] // *Drug Discov Today*. – 2005. – № 10. – P. 987–992.
127. Erlanson, D.A. Fragment-based approaches in drug discovery / D.A. Erlanson, W. Jahnke // Wiley-VCH. (Germany). – 2006.
128. Schneider, G. Computer-based de novo design of drug-like molecules / G. Schneider, U. Fechner // *Nat Rev Drug Discov*. – 2005. – № 4. – P. 649–663.
129. Recent developments in fragment-based drug discovery / M. Congreve [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2008. – № 51. – P. 3661–3680.
130. Bohacek, R.S. The art and practice of structure-based drug design: a molecular modeling perspective / R.S. Bohacek, C. McMartin, W.C. Guida // *Med. Res. Rev.* – 1996. – № 16. – P. 3–50.
131. Dobson, C.M. Chemical space and biology / C.M. Dobson // *Nature*. – 2004. – № 432. – P. 824–828.
132. Lipinski, C. Navigating chemical space for biology and medicine / C. Lipinski, A. Hopkins // *Nature*. – 2004. – № 432. – P. 855–861.
133. Walters, W.P. Virtual screening – an overview / W.P. Walters, M.T. Stahl, M.A. Murcko // *Drug Discov Today*. – 1998. – № 3. – P. 160–178.
134. Hann, M.M. Pursuing the leadlikeness concept in pharmaceutical research / M.M. Hann, T.I. Oprea // *Curr Opin Chem Biol*. – 2004. – № 8. – P. 255–263.
135. Fink, T. Virtual exploration of the small-molecule chemical universe below 160 Daltons / T. Fink, H. Bruggesser, J.L. Reymond // *Angew Chem Int Ed Engl*. – 2005. – № 44. – P. 1504–1508.
136. Hann, M.M. Molecular complexity and its impact on the probability of finding leads for drug discovery / M.M. Hann, A.R. Leach, G. Harper // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 2001. – № 41. – P. 856–864.
137. Murray, C.W. Fragment-based approaches in drug discovery / C.W. Murray, M.L. Verdonk // Wiley-VCH. (Germany). – 2006.
138. A ‘rule of three’ for fragment-based lead discovery? / M. Congreve [et al.] // *Drug Discov Today*. – 2003. – № 8. – P. 876–877.
139. Bemis, G.W. The properties of known drugs. 1. Molecular frameworks / G.W. Bemis, M.A. Murcko // *J. Med. Chem.* – 1996. – № 39. – P. 2887–2893.
140. Bemis, G.W. Properties of known drugs. 2. Side chains / G.W. Bemis, M.A. Murcko // *J. Med. Chem.* – 1999. – № 42. – P. 5095–5099.

141. Mauser, H. Chemical fragment spaces for de novo design / H. Mauser, M.J. Stahl // Chem. Inf. Model. – 2007. – № 47. – P. 318–324.
142. Characteristic physical properties and structural fragments of marketed oral drugs / M. Vieth [et al.] // J. Med. Chem. – 2004. – № 47. – P. 224–232.
143. Kolb, P. Automatic and efficient decomposition of two-dimensional structures of small molecules for fragment-based high-throughput docking / P. Kolb, A. Caflisch // J. Med. Chem. – 2006. – № 49. – P. 7384–7392.
144. Böhm, H.J. The computer program LUDI: a new method for the de novo design of enzyme inhibitors / H.J. Böhm // J. Comput Aided Mol. Des. – 1992. – № 6. – P. 61–78.
145. Miranker, A. Functionality maps of binding sites: a multiple copy simultaneous search method / A. Miranker, M. Karplus // Proteins. – 1991. – № 11. – P. 29–34.
146. HOOK: a program for finding novel molecular architectures that satisfy the chemical and steric requirements of a macromolecule binding site / M.B. Eisen [et al.] // Proteins. – 1994. – № 19. – P. 199–221.
147. PRO-LIGAND: an approach to de novo molecular design. 1. Application to the design of organic molecules / D.E. Clark [et al.] // J. Comput Aided Mol. Des. – 1995. – № 9. – P. 13–32.
148. Wang, R. LigBuilder: A multipurpose program for structure-based drug design / R. Wang, Y. Gao, L. Lai // J. Mol. Model. – 2000. – № 6. – P. 498–516.
149. Caflisch, A. Computational combinatorial ligand design: application to human alpha-thrombin / A. Caflisch // J. Comput Aided Mol. Des. – 1996. – № 10. – P. 372–396.
150. Dey, F. Fragment-based de novo ligand design by multiobjective evolutionary optimization / F. Dey, A. Caflisch // J. Chem. Inf. Model. – 2008. – № 48. – P. 679–690.
151. LEA3D: a computer-aided ligand design for structure-based drug design / D. Douguet [et al.] // J. Med. Chem. – 2005. – № 48. – P. 2457–2468.
152. Efficient electrostatic solvation model for protein fragment docking / N. Majeux [et al.] // Prot-Struct Funct Genet. – 2001. – № 42. – P. 256–268.
153. Benzodioxoles: novel cannabinoid-1 receptor inverse agonists for the treatment of obesity / L. Alig // J. Med. Chem. – 2008. – № 51. – P. 2115–2127.
154. Generation and selection of novel estrogen receptor ligands using the de novo structure-based design tool, SkelGen / S. Firth-Clark [et al.] // J. Chem. Inf. Model. – 2006. – № 46. – P. 642–647.
155. Computer-aided design of non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase / W.L. Jorgensen [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – № 16. – P. 663–667.

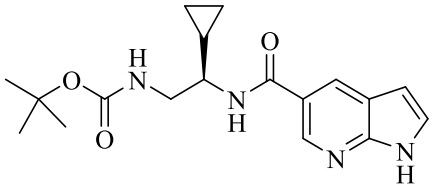
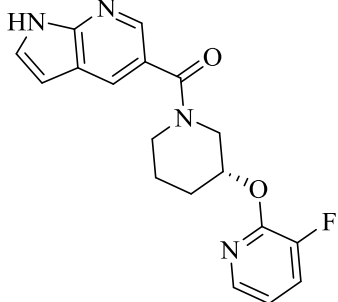
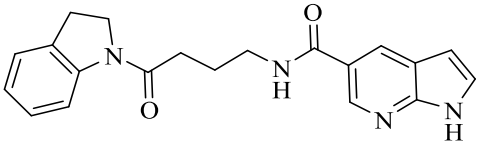
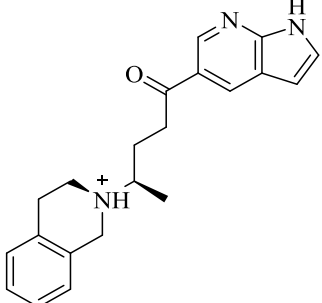
156. Pierce, A.C. BREED: Generating novel inhibitors through hybridization of known ligands. Application to CDK2, p38, and HIV protease / A.C. Pierce, G. Rao, G.W. Bemis // *J. Med. Chem.* – 2004. – № 47. – P. 2768–2775.
157. Synopsis: synthesize and optimize system in silico / H.M. Vinkers [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2003. – № 46. – P. 2765–2773.
158. Structure based generation of a new class of potent Cdk4 inhibitors: new de novo design strategy and library design / T. Honma [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2001. – № 44. – P. 4615–4627.
159. Böhm, H.J. Combinatorial docking and combinatorial chemistry: design of potent non-peptide thrombin inhibitors / H.J. Böhm, D.W. Banner, L. Weber // *J. Comput. Aided Mol. Des.* – 1999. – № 13. – P. 51–56.
160. RECAP—retrosynthetic combinatorial analysis procedure: a powerful new technique for identifying privileged molecular fragments with useful applications in combinatorial chemistry / X.Q. Lewell [et al.] // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 1998. – № 38. – P. 511–522.
161. Gillet, V. SPROUT, HIPPO and CAESA: Tools for de novo structure generation and estimation of synthetic accessibility / V. Gillet, G. Myatt, Z. // *Perspect. Drug Discov. Design.* – 1995. – № 3. – P. 34–50.
162. Boda, K. Structure and reaction based evaluation of synthetic accessibility / T. Boda, T. Seidel, J. Gasteiger // *J. Comput. Aided Mol. Des.* – 2007. – № 21. – P. 311–325.
163. Green, N.M. Avidin / N.M. Green // *Adv. Protein Chem.* – 1975. – № 29. – P. 85–133.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

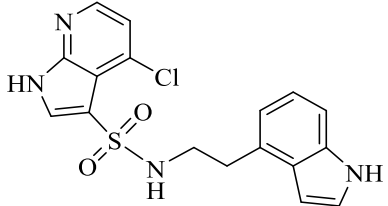
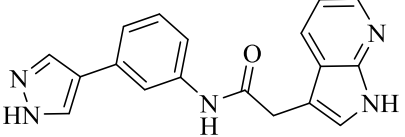
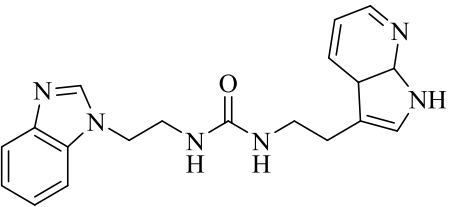
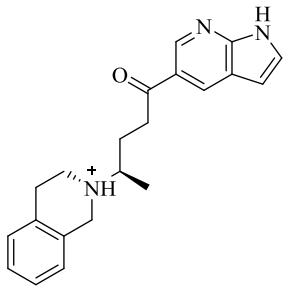
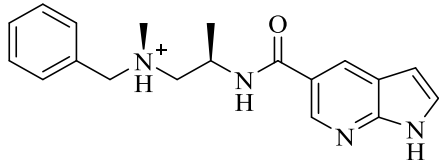
Таблица А.1 –EGFRwt (1) (PDB: 3W32)

Код соединения	№	Структура	Glidegscore	Glideemod el	Dockingscore	XPgscore	MMGBSAdG Bind	Ключевые взаимодействия
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1	1		-13.735	-98.711	-13.732	-13.735	-56.471	MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN2	2		-13.409	-96.297	-13.409	-13.409	-65.098	MET793 (водородная) THR854 (водородная) ASP855 (водородная)
KN3	3		-13.203	-84.430	-13.202	-13.202	-45.192	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN4	4		-13.172	-91.825	-13.171	-13.172	-52.179	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN5	5		-13.001	-102.269	-13.001	-13.001	-63.446	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)

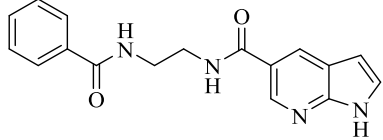
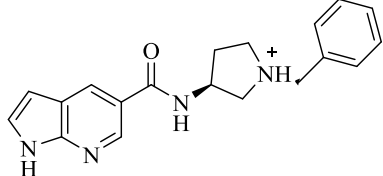
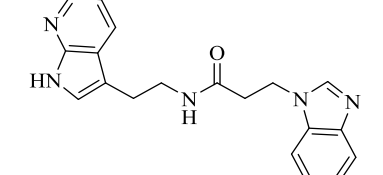
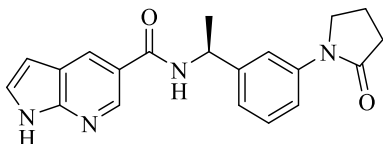
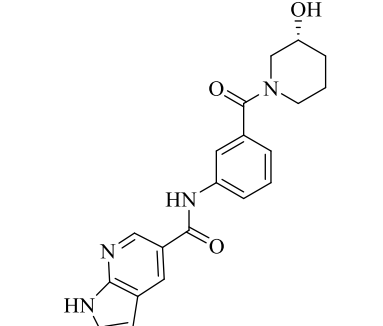
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN6	6		-12.939	-82.744	-12.939	-12.939	-44.258	MET793 (водородная) THR854 (водородная) ASP855 (водородная)
KN7	7		-12.895	-76.036	-12.895	-12.895	-56.229	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN8	8		-12.807	-90.270	-12.807	-12.807	-55.592	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN9	9		-12.828	-81.989	-12.805	-12.805	-59.868	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)

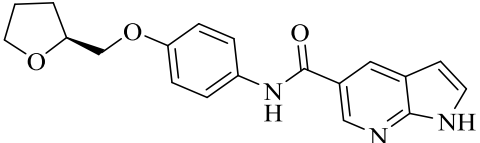
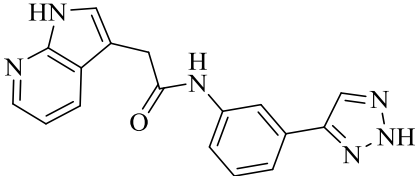
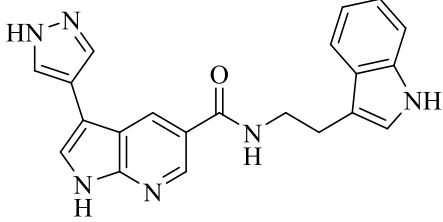
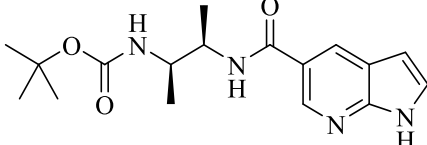
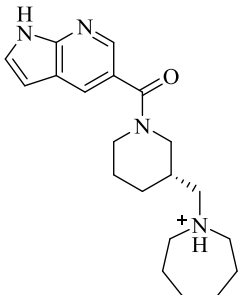
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN10	10		-12.805	-94.742	-12.805	-12.805	-67.310	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN11	11		-12.755	-94.301	-12.751	-12.755	-66.172	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN12	12		-12.733	-94.465	-12.799	-12.733	-62.312	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN13	13		-12.754	-73.828	-12.732	-12.754	-58.133	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN14	14		-12.760	-86.185	-12.711	-12.760	-47.837	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN15	15		-12.700	-88.159	-12.700	-12.700	-54.794	МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная) РНЕ856 (π - π)
KN16	16		-12.706	-86.690	-12.688	-12.706	-63.576	МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная) РНЕ856 (π - π)
KN17	17		-12.666	-94.771	-12.716	-12.666	-60.797	МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная) РНЕ856 (π - π , водородная)
KN18	18		-12.634	-108.741	-12.634	-12.634	-63.853	МЕТ793 (водородная) ТНР790 (водородная) ТНР854 (водородная)
KN19	19		-12.601	-92.979	-12.601	-12.601	-58.839	МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная)

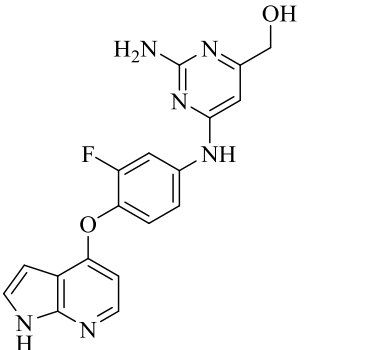
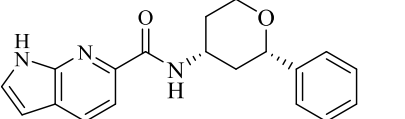
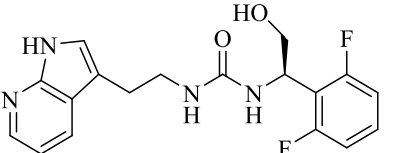
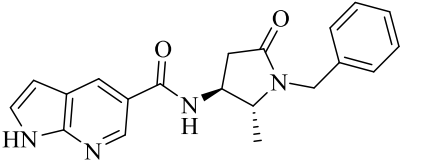
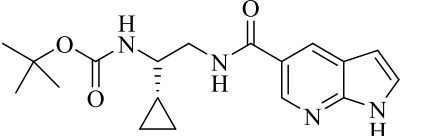
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN20	20		-12.574	-83.550	-12.574	-12.574	-61.957	MET793 (водородная) ASP855 (водородная)
KN21	21		-12.870	-95.813	-12.526	-12.870	-65.361	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) GLN791(водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN22	22		-12.524	-105.130	-12.524	-12.524	-61.207	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN23	23		-12.454	-87.087	-12.454	-12.454	-53.055	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN24	24		-12.446	-60.717	-12.446	-12.446	-55.001	THR854 (водородная)

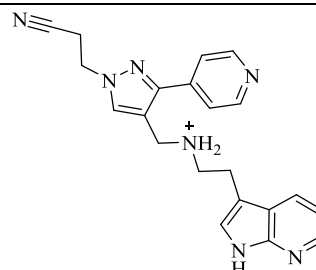
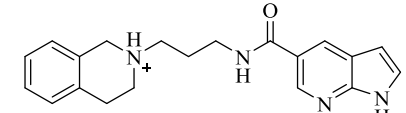
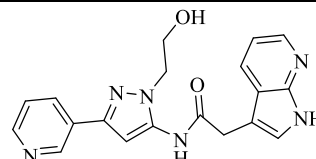
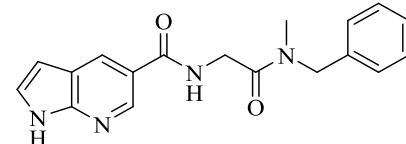
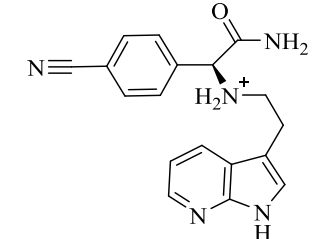
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN25	25		-12.445	-64.442	-12.445	-12.445	-44.780	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN26	26		-12.444	-91.872	-12.444	-12.444	-53.148	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN27	27		-12.444	-81.356	-12.444	-12.444	-49.673	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN28	28		-12.457	-77.289	-12.435	-12.457	-61.988	CYS775 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π -катионная)
KN29	29		-12.435	-81.934	-12.434	-12.435	-40.854	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN30	30		-12.419	-79.813	-12.431	-12.431	-47.999	ASP855 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)

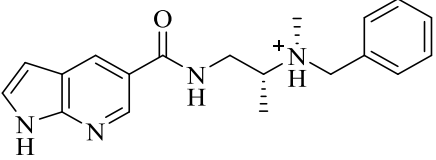
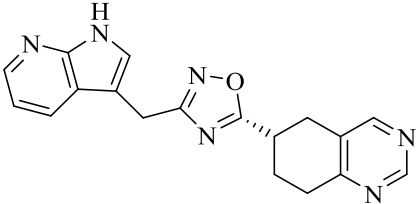
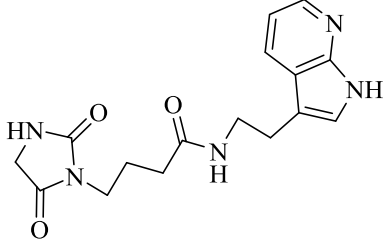
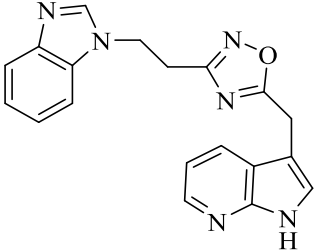
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN31	31		-12.411	-99.101	-12.477	-12.411	-67.446	CYS775 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (водородная)
KN32	32		-12.409	-84.910	-12.409	-12.409	-53.397	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN33	33		-12.399	-90.132	-12.403	-12.399	-74.998	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN34	34		-12.390	-84.414	-12.390	-12.390	-56.333	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN35	35		-12.374	-80.730	-12.374	-12.374	-34.389	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

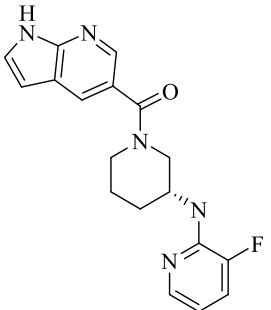
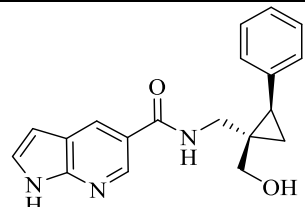
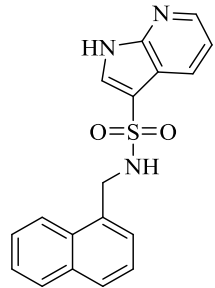
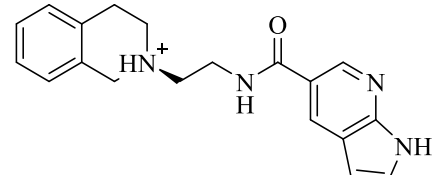
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN37	37		-12.352	-101.265	-12.357	-12.352	-68.503	MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN38	38		-12.369	-80.248	-12.349	-12.369	-57.017	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN39	39		-12.343	-105.691	-12.343	-12.343	-60.275	ASN842 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN40	40		-12.336	-95.318	-12.336	-12.336	-56.454	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN41	41		-12.333	-89.317	-12.362	-12.333	-60.218	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)

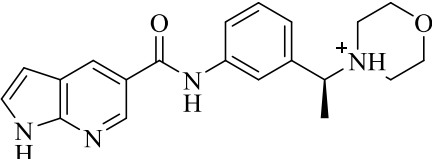
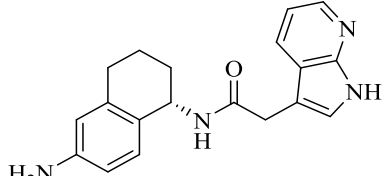
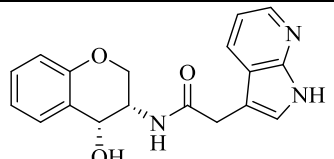
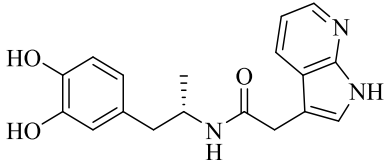
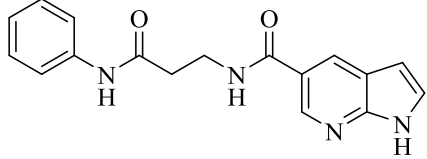
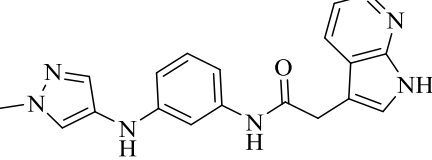
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN42	42		-12.336	-84.331	-12.323	-12.336	-55.857	МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная)
KN43	43		-12.317	-89.369	-12.319	-12.317	-60.623	МЕТ793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN44	44		-12.319	-95.033	-12.317	-12.319	-59.319	МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN45	45		-12.316	-97.468	-12.367	-12.316	-65.272	МЕТ793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)

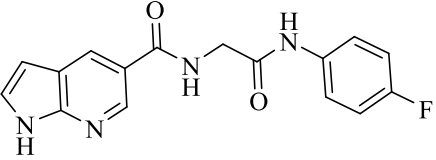
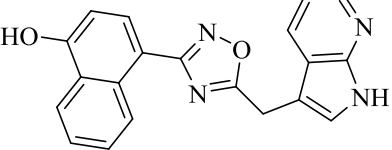
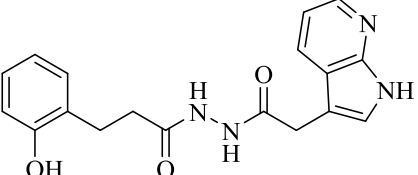
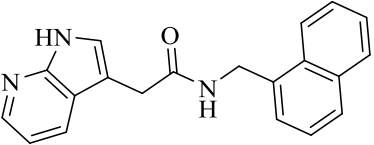
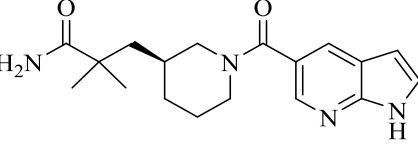
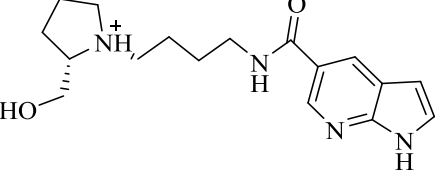
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN46	46		-12.315	-78.559	-12.314	-12.315	-55.781	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN47	47		-12.292	-81.023	-12.291	-12.292	-55.851	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN48	48		-12.277	-83.372	-12.277	-12.277	-56.227	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN49	49		-12.275	-82.695	-12.248	-12.275	-60.556	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

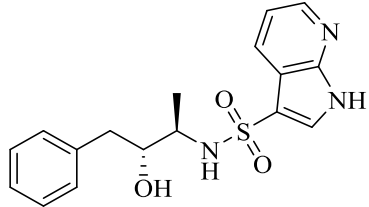
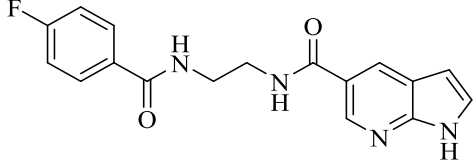
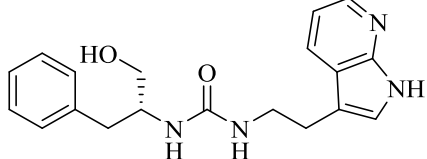
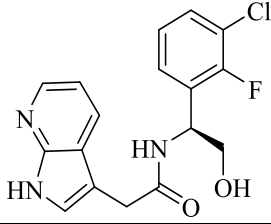
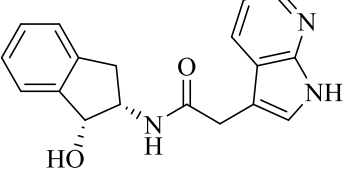
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN50	50		-12.485	-84.556	-12.246	-12.485	-58.892	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π -катионная)
KN51	51		-12.245	-68.570	-12.250	-12.245	-59.042	CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN52	52		-12.240	-79.774	-12.239	-12.240	-64.880	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN53	53		-12.238	-81.617	-12.238	-12.238	-53.093	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (водородная)
KN54	54		-12.234	-85.423	-12.233	-12.234	-46.484	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN55	55		-12.222	-101.965	-12.222	-12.222	-69.157	ASP855(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)

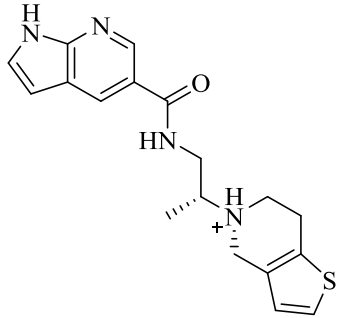
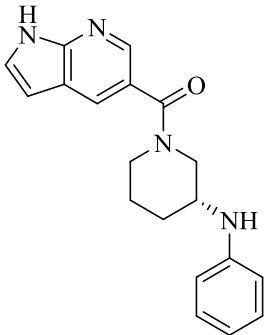
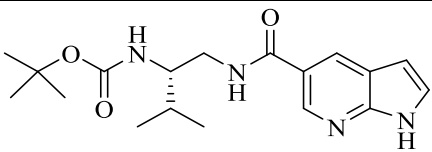
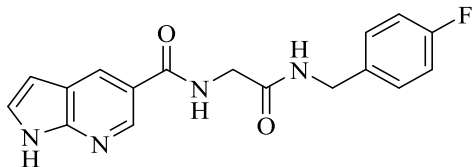
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN56	56		-12.221	-83.823	-12.221	-12.221	-39.067	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN57	57		-12.294	-88.602	-12.204	-12.294	-60.678	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN58	58		-12.194	-97.326	-12.194	-12.194	-44.484	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN59	59		-12.190	-87.187	-12.189	-12.190	-66.374	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN60	60		-12.187	-64.602	-12.186	-12.187	-34.668	MET793 (водородная) THR790 (водородная) THR854 (водородная)
KN61	61		-12.184	-74.900	-12.184	-12.184	-63.352	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π -катионная, водородная)

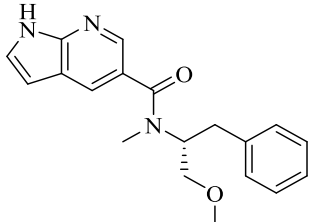
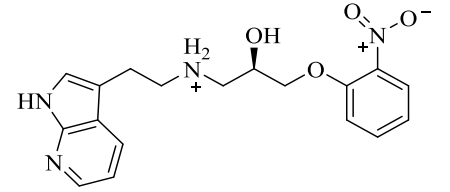
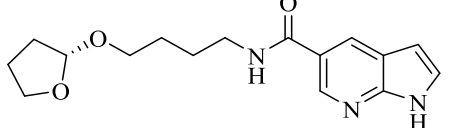
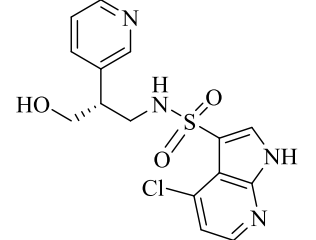
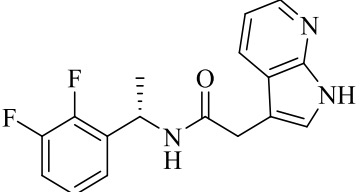
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN62	62		-12.179	-77.081	-12.179	-12.179	-58.092	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN63	63		-12.173	-86.375	-12.172	-12.173	-52.326	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN64	64		-12.154	-89.062	-12.157	-12.154	-63.584	MET793 (водородная) LEU788(водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN65	65		-12.140	-80.122	-12.141	-12.140	-67.406	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN66	66		-12.130	-70.003	-12.129	-12.130	-65.535	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная) THR854 (водородная)

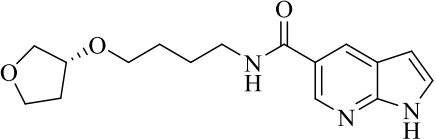
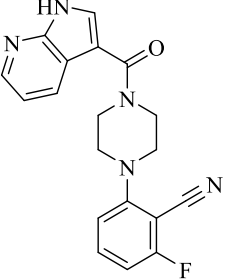
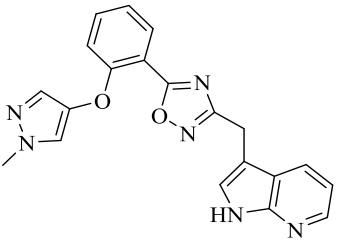
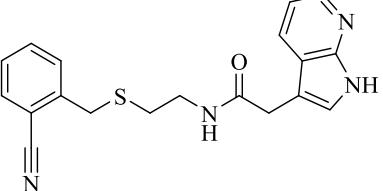
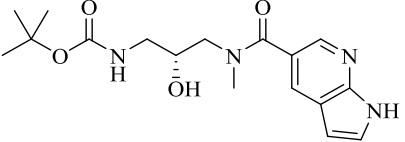
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN67	67		-12.200	-81.436	-12.122	-12.200	-60.849	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π) PRO794 (водородная)
KN68	68		-12.119	-69.276	-12.119	-12.119	-54.386	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN69	69		-12.115	-77.665	-12.115	-12.115	-47.320	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN70	70		-12.109	-92.557	-12.109	-12.109	-57.643	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

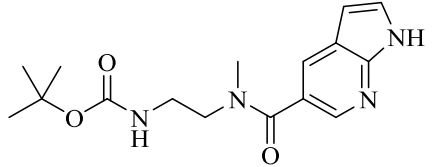
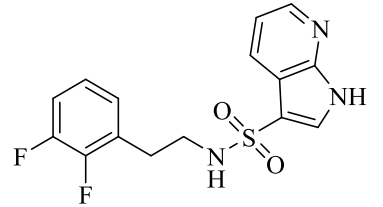
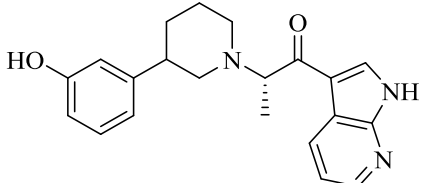
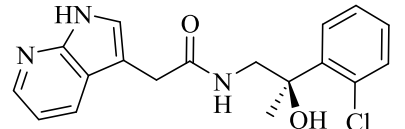
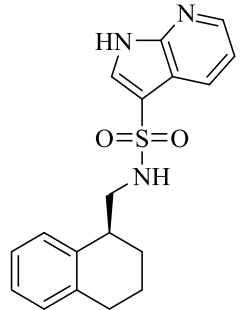
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN71	71		-12.101	-84.098	-12.100	-12.101	-52.252	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN72	72		-12.097	-95.612	-12.087	-12.097	-72.796	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN73	73		-12.087	-77.085	-12.087	-12.087	-53.340	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN74	74		-12.087	-80.180	-12.087	-12.087	-69.651	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LEU788 (водородная) THR790 (водородная) PHE856 (π - π)
KN75	75		-12.085	-74.235	-12.086	-12.085	-66.366	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)

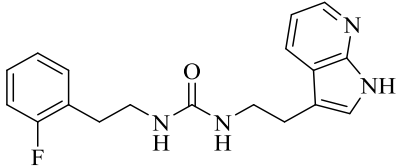
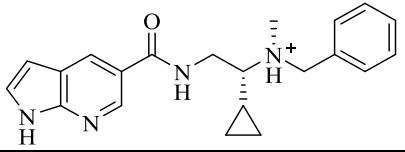
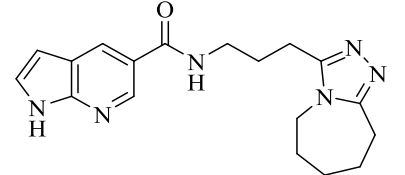
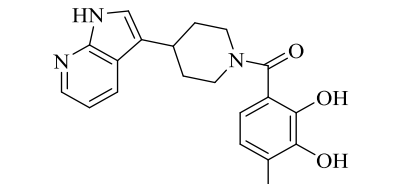
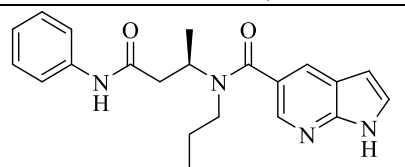
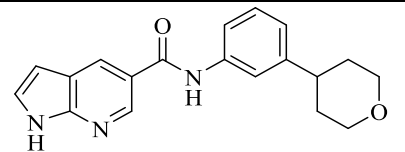
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN76	76		-12.064	-82.634	-12.063	-12.064	-53.760	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN77	77		-12.057	-82.485	-12.057	-12.057	-62.319	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)
KN78	78		-12.048	-106.878	-12.050	-12.048	-66.952	MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN79	79		-12.038	-89.267	-12.036	-12.038	-52.088	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN80	80		-12.028	-81.202	-12.027	-12.028	-44.448	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

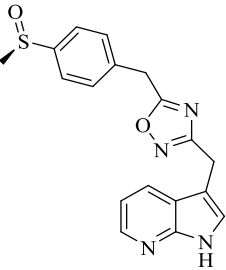
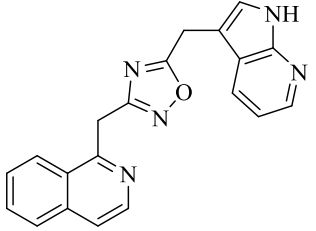
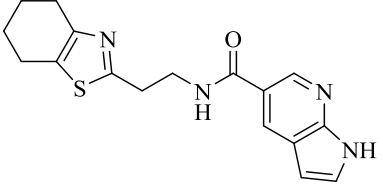
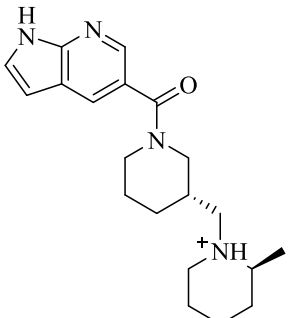
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN81	81		-12.026	-76.525	-12.026	-12.026	-40.949	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN82	82		-12.023	-77.326	-12.023	-12.023	-62.329	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π-π)
KN83	83		-12.017	-80.138	-12.017	-12.017	-70.312	MET793 (водородная) PHE856 (π-π, водородная)
KN84	84		-12.016	-92.526	-12.015	-12.016	-68.334	MET793 (водородная) PHE856 (π-π)
KN85	85		-12.010	-76.660	-12.010	-12.010	-64.383	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π-π)

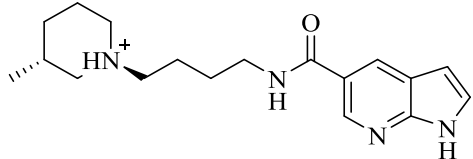
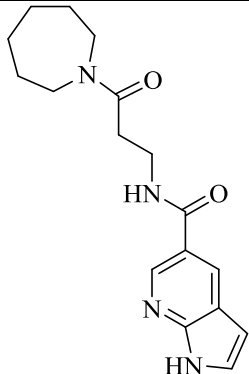
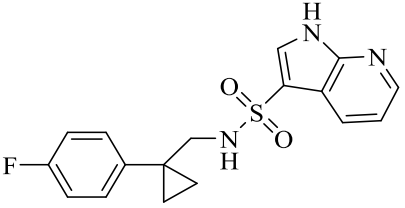
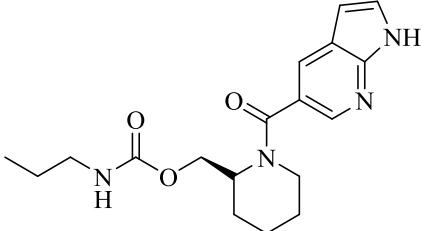
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN86	86		-12.000	-87.009	-12.003	-12.000	-64.571	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN87	87		-12.042	-84.414	-11.997	-12.042	-50.435	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN88	88		-11.995	-88.224	-11.994	-11.995	-49.304	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN89	89		-12.022	-71.937	-11.988	-12.022	-46.312	MET793 (водородная) PHE856 (водородная)
KN90	90		-11.983	-88.489	-11.983	-11.983	-49.604	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN91	91		-11.972	-78.772	-11.972	-11.972	-60.347	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная) THR854 (водородная)

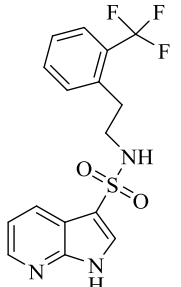
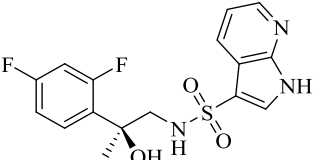
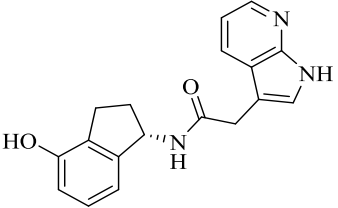
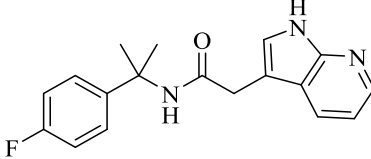
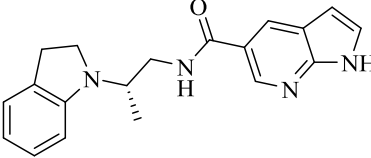
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN92	92		-11.967	-85.261	-11.969	-11.967	-55.744	MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN93	93		-11.966	-85.507	-11.951	-11.966	-66.438	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (водородная)
KN94	94		-11.949	-87.268	-11.949	-11.949	-54.676	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN95	95		-11.940	-58.377	-11.940	-11.940	-57.764	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π -катионная)

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN96	96		-11.939	-75.678	-11.939	-11.939	-58.591	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π -катионная)
KN97	97		-11.919	-80.869	-11.919	-11.919	-54.974	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN98	98		-11.919	-76.289	-11.919	-11.919	-54.223	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN99	99		-11.917	-72.317	-11.917	-11.917	-39.655	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

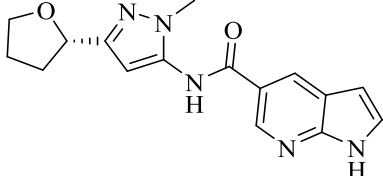
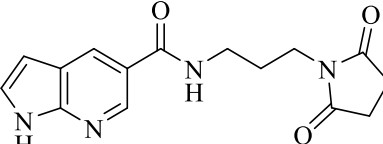
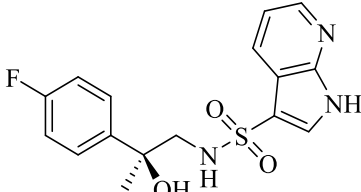
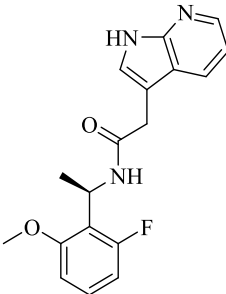
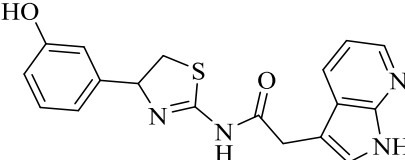
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN100	100		-11.917	-82.759	-11.917	-11.917	-68.025	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN101	101		-11.916	-84.644	-11.916	-11.916	-66.620	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN102	102		-11.916	-81.355	-11.915	-11.916	-66.317	GLN791 (водородная) THR854 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN103	103		-11.915	-67.165	-11.916	-11.915	-58.487	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN104	104		-11.909	-75.048	-11.909	-11.909	-59.315	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

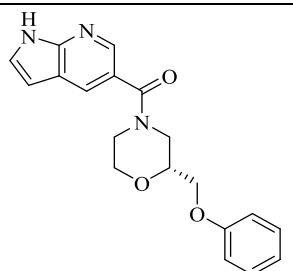
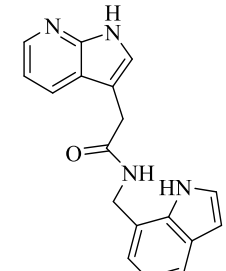
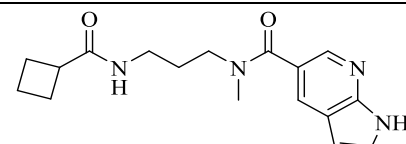
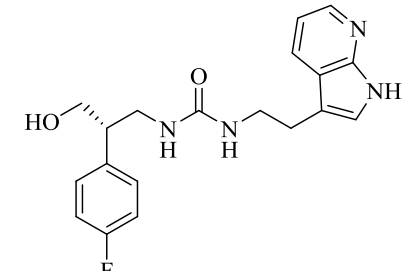
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN105	105		-11.900	-67.413	-11.899	-11.900	-64.769	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN106	106		-11.888	-75.938	-11.887	-11.888	-64.718	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN107	107		-11.884	-70.123	-11.884	-11.884	-33.278	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN108	108		-11.883	-80.578	-11.883	-11.883	-49.160	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (водородная)
KN109	109		-11.878	-89.680	-11.875	-11.878	-62.001	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN110	110		-11.873	-80.339	-11.883	-11.873	-56.663	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LEU788 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

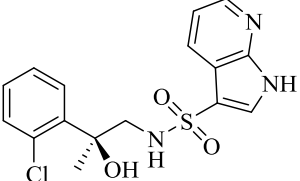
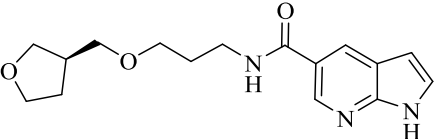
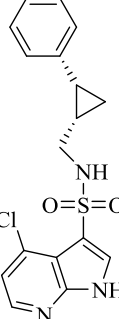
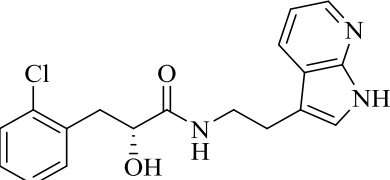
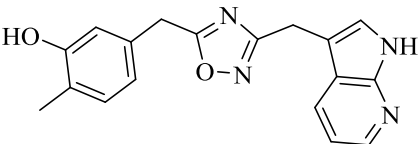
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN111	111		-11.870	-80.746	-11.870	-11.870	-51.525	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная) THR854 (водородная)
KN112	112		-11.868	-88.362	-11.868	-11.868	-49.521	MET793 (водородная) THR790 (водородная) THR854 (водородная)
KN113	113		-11.863	-82.298	-11.863	-11.863	-61.322	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN114	114		-11.860	-78.228	-11.859	-11.860	-62.951	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN115	115		-11.858	-97.420	-11.858	-11.858	-70.329	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)

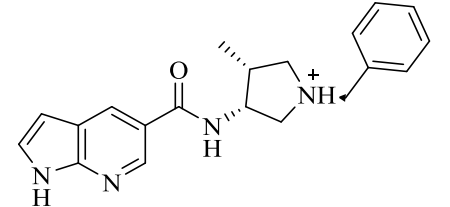
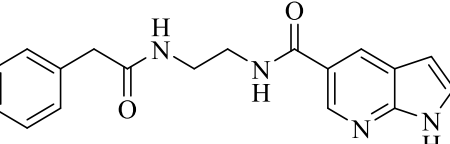
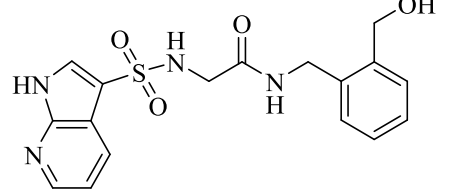
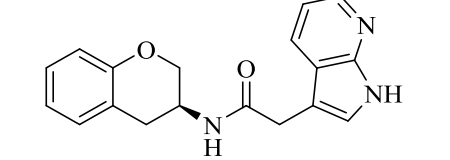
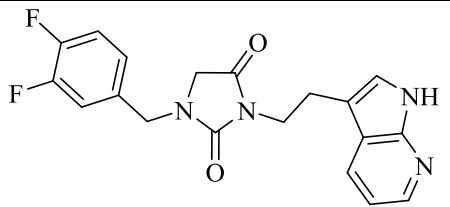
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN116	116		-11.858	-80.296	-11.858	-11.858	-62.681	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN117	117		-11.851	-83.218	-11.850	-11.851	-51.432	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN118	118		-11.847	-76.980	-11.847	-11.847	-40.946	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN119	119		-11.842	-93.238	-11.845	-11.842	-56.490	GLN791 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)

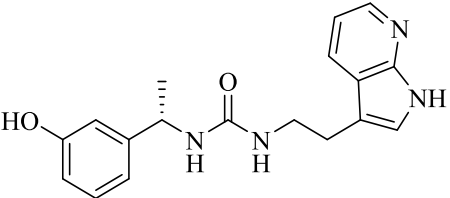
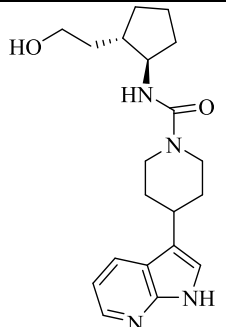
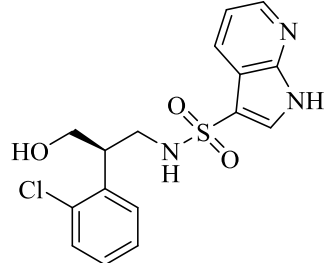
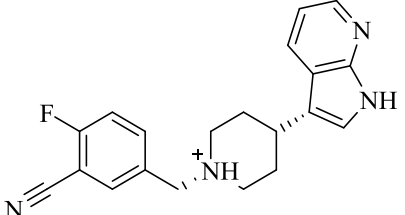
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN120	120		-11.838	-84.542	-11.838	-11.838	-65.977	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN121	121		-11.820	-79.005	-11.820	-11.820	-58.912	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN122	122		-11.806	-77.082	-11.806	-11.806	-61.914	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN123	123		-11.808	-84.828	-11.806	-11.806	-62.049	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN124	124		-11.803	-85.615	-11.803	-11.803	-62.461	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN125	125		-11.815	-78.084	-11.801	-11.815	-52.573	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN126	126		-11.798	-85.474	-11.978	-11.978	-55.493	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN127	127		-11.795	-94.545	-11.795	-11.795	-71.751	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN128	128		-11.795	-74.952	-11.794	-11.795	-64.991	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN129	129		-11.796	-86.746	-11.793	-11.796	-57.593	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN130	130		-11.786	-92.450	-11.786	-11.786	-69.620	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (водородная)
KN131	131		-11.786	-76.292	-11.783	-11.786	-56.585	MET793 (водородная) PHE856 (водородная)
KN132	132		-11.774	-79.936	-11.774	-11.774	-64.094	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LEU788 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN133	133		-11.795	-61.298	-11.774	-11.795	-47.894	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

Продолжение таблицы А.1

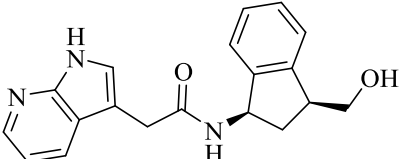
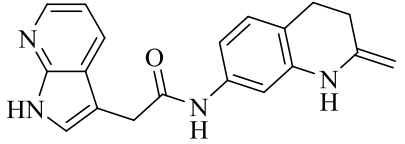
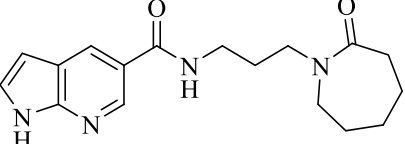
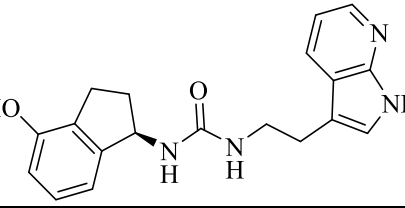
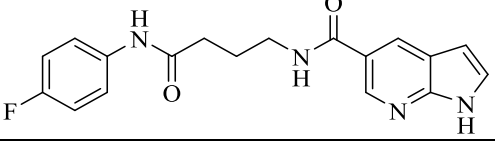
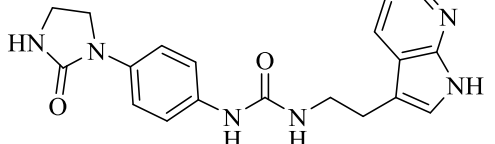
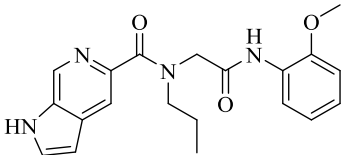
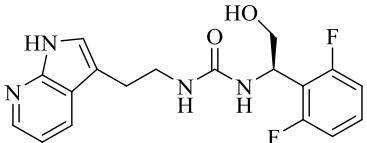
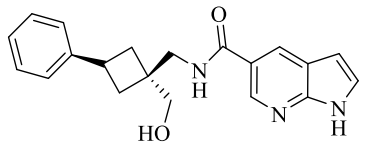
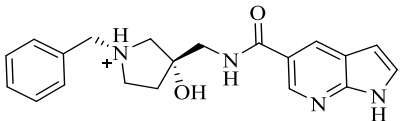
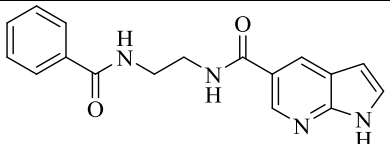
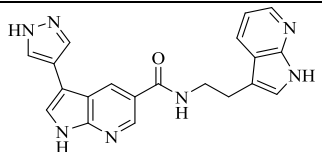
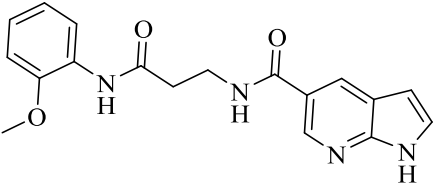
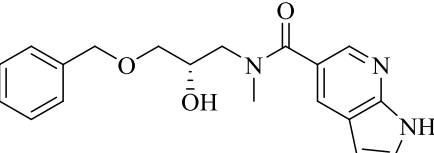
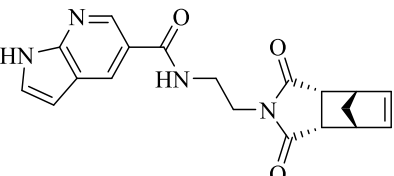
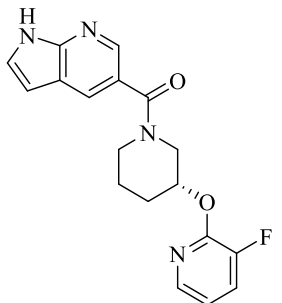
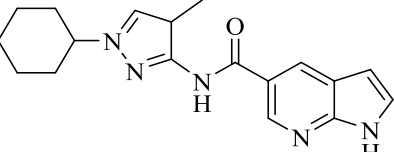
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN134	134		-11.773	-80.429	-11.772	-11.773	-64.241	ASP855(водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN135	135		-11.773	-92.163	-11.769	-11.773	-60.973	ASP855(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN136	136		-11.769	-81.614	-11.769	-11.769	-52.751	MET793 (водородная) THR790 (водородная) THR854 (водородная)
KN137	137		-11.761	-83.858	-11.758	-11.758	-69.488	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (водородная)
KN138	138		-11.757	-73.540	-11.757	-11.757	-40.869	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN139	139		-11.755	-95.759	-11.752	-11.755	-61.127	ASP855(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

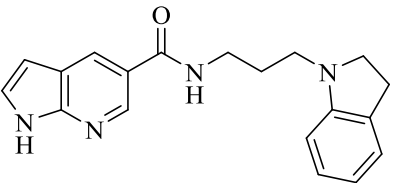
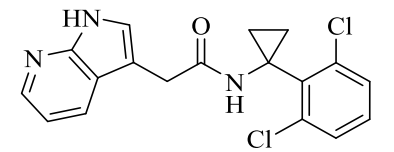
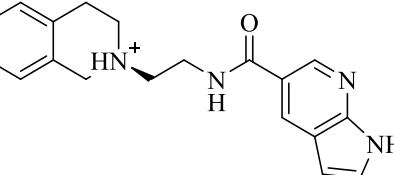
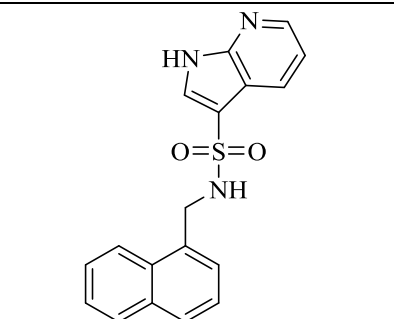
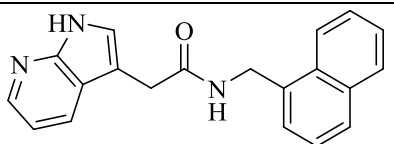
Таблица А.2–EGFRwt (2) (PDB: 3W33)

Код соединения	№	Структура	Glide gscore	Glide emodel	Docking score	XP gscore	MMGBSA dG Bind	Ключевые взаимодействия
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN141	1		-13.584	-86.658	-13.584	-13.584	-46.396	МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная)
KN33	2		-13.212	-86.114	-13.215	-13.212	-60.276	МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN142	3		-13.001	-92.278	-13.001	-13.001	-64.975	МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN143	4		-12.915	-92.42	-13.001	-12.915	-57.947	ASP855 (водородная, солевой мостик) МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN15	5		-12.818	-90.386	-12.818	-12.818	-56.528	МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная)
KN22	6		-12.815	-105.602	-12.818	-12.818	-66.150	МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная)

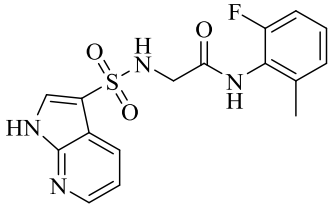
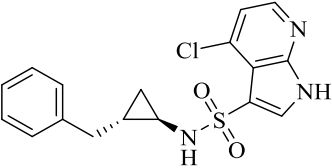
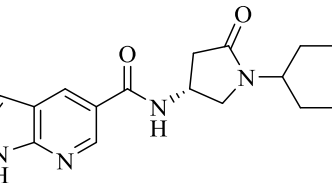
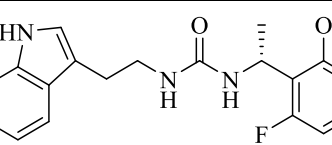
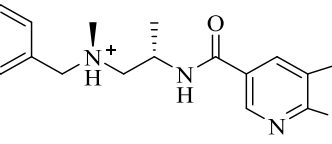
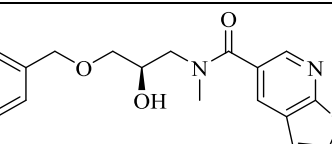
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN144	7		-12.790	-98.567	-12.789	-12.790	-56.676	МЕТ793 (водородная) ТНR854 (водородная) РНE856 (π - π)
KN3	8		-12.710	-89.624	-12.710	-12.710	-59.452	МЕТ793 (водородная) ТНR854 (водородная) РНE856 (π - π)
KN145	9		-12.697	-81.353	-12.697	-12.697	-54.830	МЕТ793 (водородная) ТНR854 (водородная)
KN7	10		-12.663	-69.525	-12.662	-12.663	-64.868	МЕТ793 (водородная) ТНR854 (водородная) РНE856 (π - π)
KN146	11		-12.578	-77.841	-12.578	-12.578	-62.262	МЕТ793 (водородная) ТНR854 (водородная)

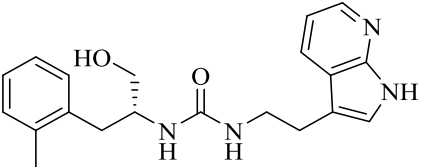
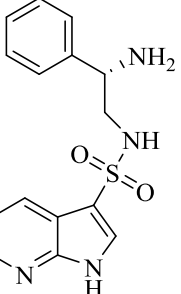
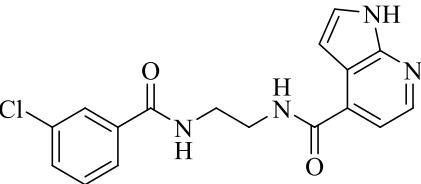
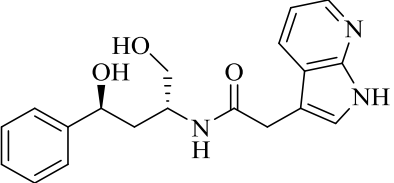
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN147	12		-12.558	-90.609	-12.558	-12.558	-64.595	МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная) РНЕ856 (π - π)
KN148	13		-12.488	-76.173	-12.488	-12.488	-60.440	GLN791 (водородная) МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная) РНЕ856 (π - π)
KN49	14		-12.512	-77.423	-12.485	-12.512	-67.146	МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная) РНЕ856 (π - π)
KN48	15		-12.457	-79.810	-12.457	-12.457	-49.879	GLN791 (водородная) МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная)
KN59	16		-12.430	-77.671	-12.428	-12.430	-54.444	GLN791 (водородная) МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная) РНЕ856 (π - π)

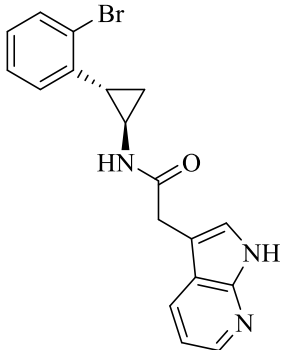
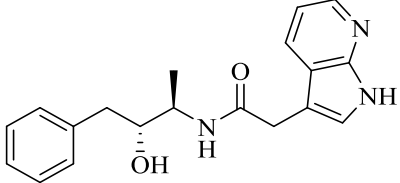
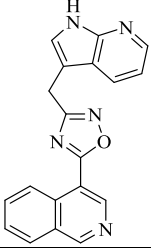
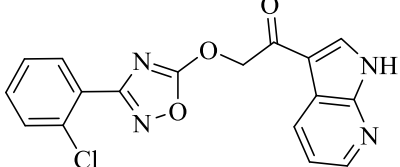
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN149	17		-12.413	-81.402	-12.413	-12.413	-50.145	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN150	18		-12.404	-73.044	-12.404	-12.404	-60.910	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN151	19		-12.392	-90.719	-12.392	-12.392	-59.822	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN152	20		-12.376	-89.990	-12.379	-12.376	-60.053	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π-π)
KN153	21		-12.424	-77.148	-12.375	-12.424	-54.657	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN154	22		-12.369	-85.937	-12.369	-12.369	-59.524	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

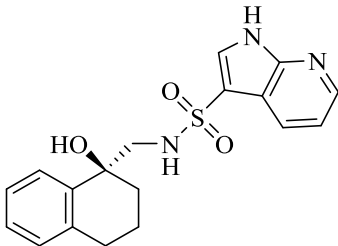
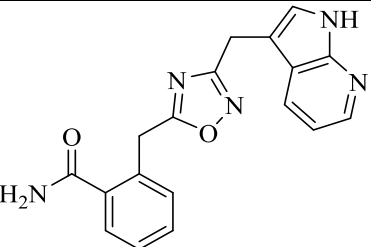
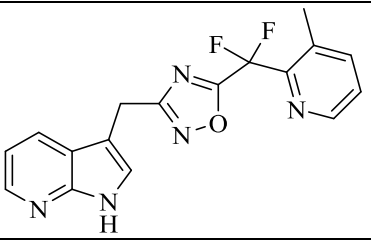
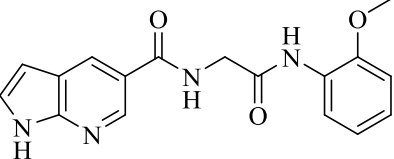
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN155	23		-12.353	-86.450	-12.357	-86.450	-54.423	МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN156	24		-12.347	-71.246	-12.388	-12.347	-51.073	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN157	25		-12.346	-89.130	-12.346	-12.346	-59.345	МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная)
KN158	26		-12.346	-85.648	-12.344	-12.346	-54.777	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) МЕТ793 (водородная)

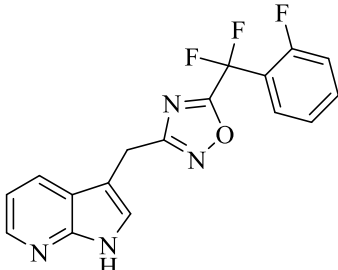
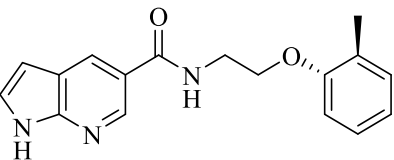
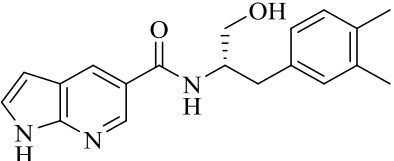
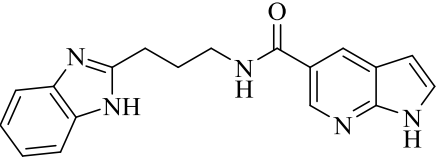
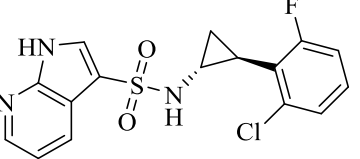
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN159	27		-12.344	-78.569	-12.342	-12.344	-58.730	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN160	28		-12.344	-75.209	-12.333	-12.344	-41.965	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN161	29		-12.329	-81.313	-12.329	-12.329	-62.015	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN162	30		-12.327	-82.994	-12.327	-12.327	-67.911	GLN791 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

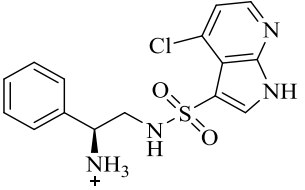
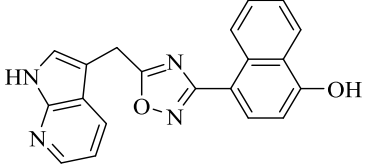
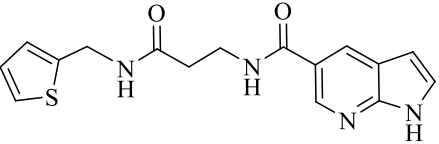
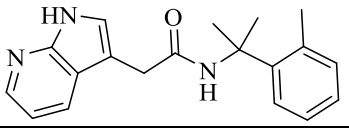
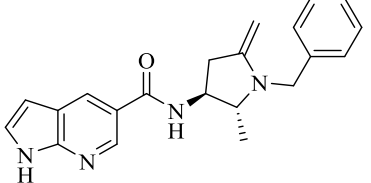
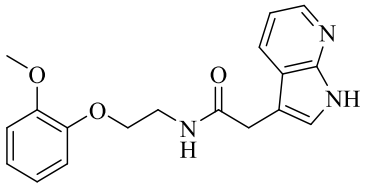
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN163	31		-12.280	-63.955	-12.280	-12.280	-47.559	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN164	32		-12.250	-86.947	-12.248	-12.250	-65.191	CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN165	33		-12.245	-78.599	-12.243	-12.245	-66.064	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN166	34		-12.238	-93.056	-12.238	-12.238	-57.452	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

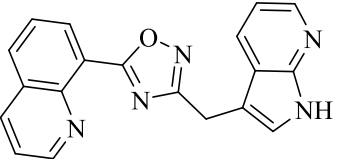
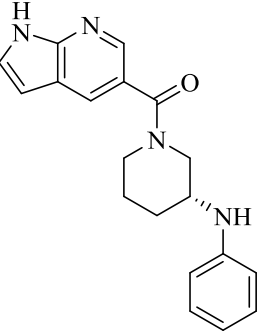
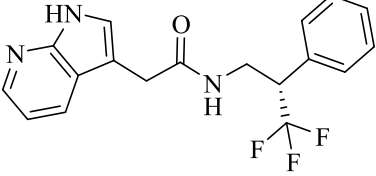
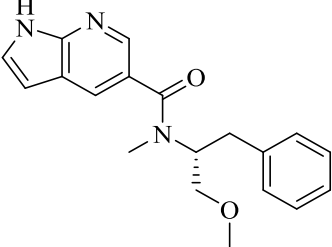
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN167	35		-12.217	-77.298	-12.219	-12.217	-59.266	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN168	36		-12.185	-74.925	-12.185	-12.185	-63.288	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN169	37		-12.181	-82.602	-12.181	-12.181	-61.392	ALA743(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN170	38		-12.174	-93.816	-12.218	-12.174	-49.146	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN171	39		-12.168	-80.015	-12.168	-12.168	-60.143	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

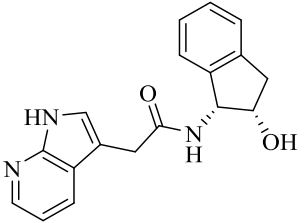
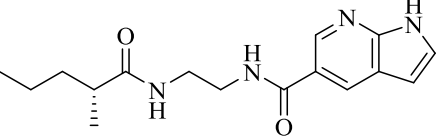
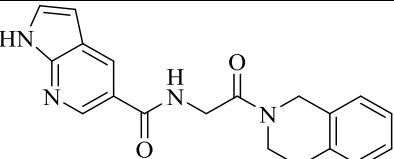
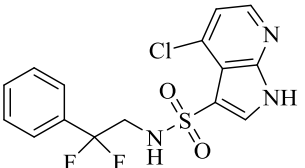
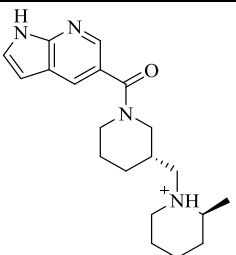
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN172	40		-12.168	-74.027	-12.222	-12.168	-52.589	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN57	41		-12.257	-85.696	-12.167	-12.257	-61.698	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная) THR854 (водородная) CYS775 (водородная)
KN173	42		-12.156	-91.139	-12.156	-12.156	-64.432	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN174	43		-12.153	-71.300	-12.152	-12.153	-52.287	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN175	44		-12.152	-75.725	-12.151	-12.152	-61.920	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN176	45		-12.144	-75.937	-12.142	-12.144	-54.578	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

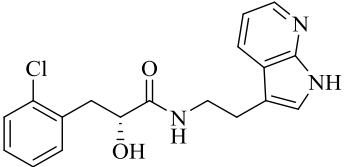
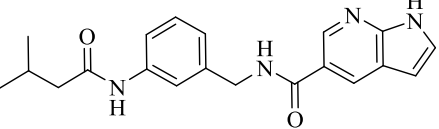
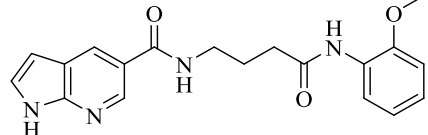
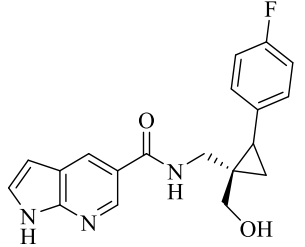
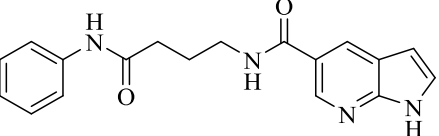
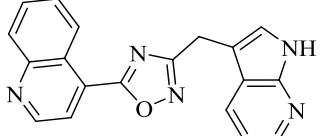
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN177	46		-12.140	-84.432	-12.140	-12.140	-62.458	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)THR854 (водородная)
KN68	47		-12.126	-68771	-12.126	-12.126	-61.907	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN178	48		-12.121	-80.625	-12.119	-12.121	-58.720	GLN791 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN71	49		-12.116	-73.792	-12.116	-12.116	-58.787	MET793 (водородная) THR854 (водородная)

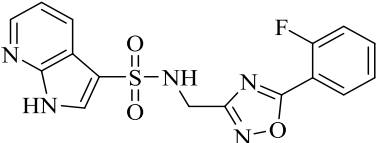
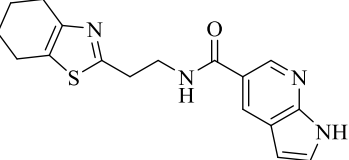
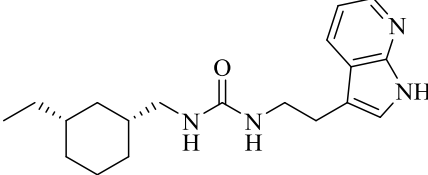
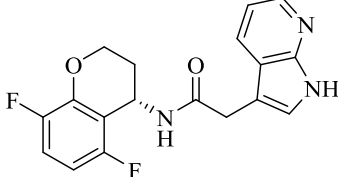
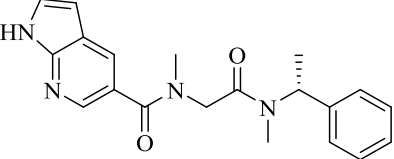
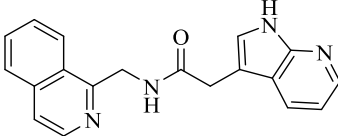
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN66	50		-12.108	-69517	-12.107	-12.108	-45.906	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN179	51		-12.103	-77.948	-12.103	-12.103	-62.944	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN180	52		-12.100	-91.643	-12.100	-12.100	-62.636	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN181	53		-12.091	-76.905	-12.111	-12.091	-51.042	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN182	54		-12.069	-59.327	-12.069	-12.069	-72.154	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π -катионная)

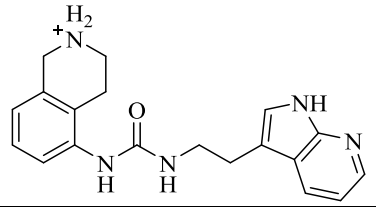
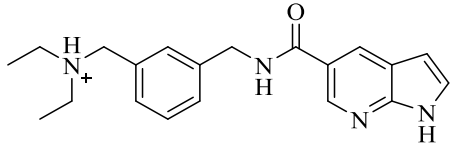
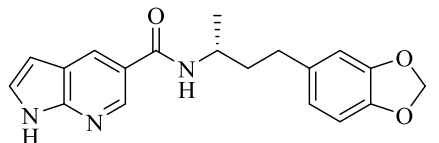
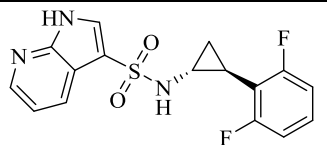
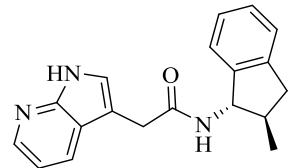
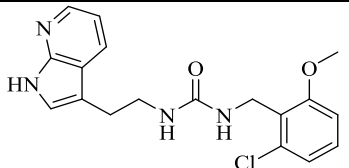
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN183	55		-12.053	-87.408	-12.055	-12.053	-58.925	МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN184	56		-12.050	-91.028	-12.050	-12.050	-58.717	МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная)
KN185	57		-12.045	-94.175	-12.045	-12.045	-49.015	МЕТ793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN186	58		-12.039	-74.725	-12.039	-12.039	-61.782	МЕТ793 (водородная) LEU788 (водородная)
KN54	59		-12.038	-83.673	-12.038	-12.038	-55.624	МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN187	60		-12.036	-78.695	-12.036	-12.036	-59.917	GLN791 (водородная) МЕТ793 (водородная) LYS745 (π -катионная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

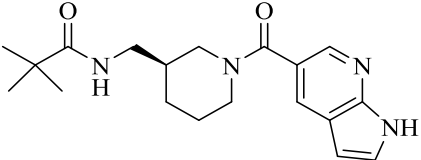
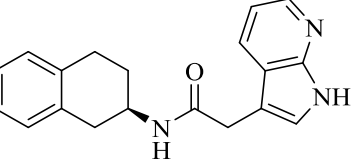
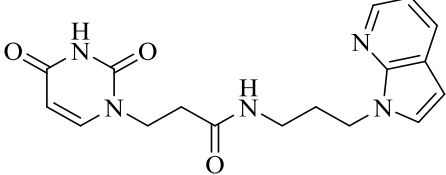
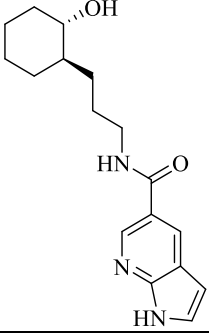
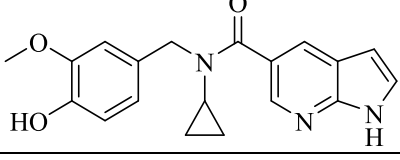
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN188	61		-12.024	-88.114	-12.034	-12.024	-61.082	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN189	62		-12.006	-86.738	-12.006	-86.738	-63.853	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN190	63		-12.007	-87.485	-12.004	-12.007	-59.298	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (водородная)
KN191	64		-12.000	-71.445	-11.999	-12.000	-48.562	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN192	65		-11.997	-79.107	-11.997	-11.997	-51.495	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN193	66		-11.992	-80.519	-12.045	-11.992	-58.069	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

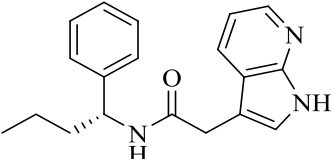
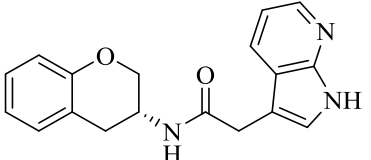
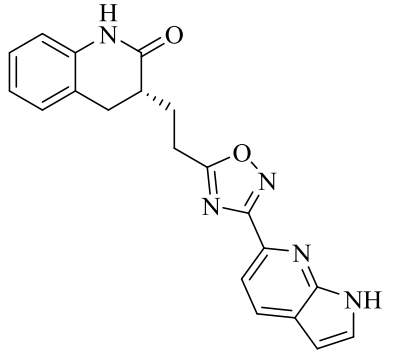
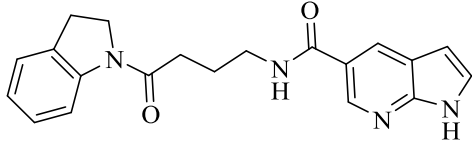
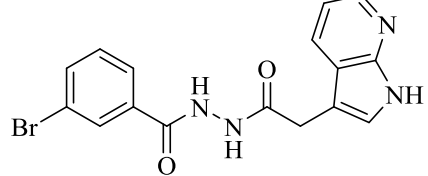
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN194	67		-12.004	-81.762	-11.991	-12.004	-52.775	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная, - катионная)
KN195	68		-11.996	-83.220	-11.967	-11.996	-68.281	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π -катионная)
KN196	69		-11.941	-85.807	-11.940	-11.941	-62.725	MET793 (водородная)
KN197	70		-11.937	-76.441	-11.937	-11.937	-55.015	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN198	71		-11.938	-61.542	-11.937	-11.938	-42.606	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN199	72		-11.937	-88.659	-11.940	-11.937	-59.875	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

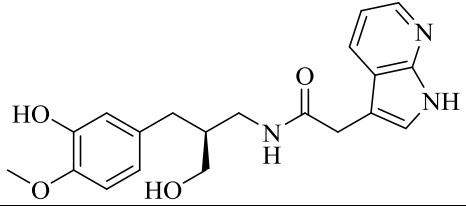
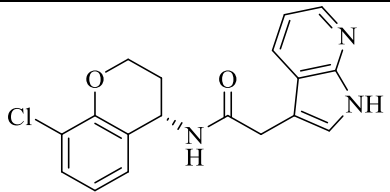
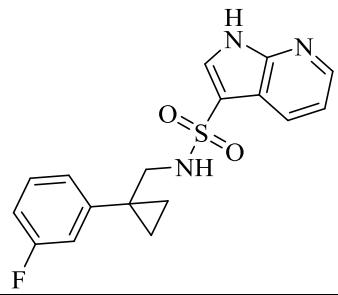
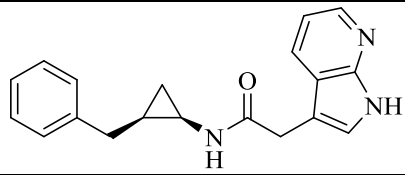
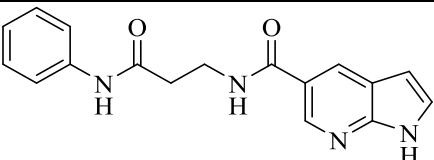
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN200	73		-11.915	-59.459	-11.914	-11.915	-52.183	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN201	74		-11.907	-65.902	-11.906	-11.907	-52.496	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π-π)
KN202	75		-11.906	-101.598	-11.906	-11.906	-64.258	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π-π)
KN203	76		-11.898	-74.551	-11.898	-11.898	-63.350	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN204	77		-11.874	-71.710	-11.874	-11.874	-44.276	MET793 (водородная) THR854 (водородная)

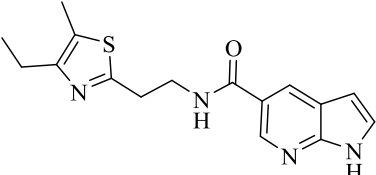
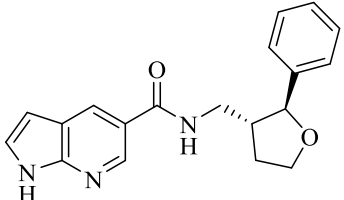
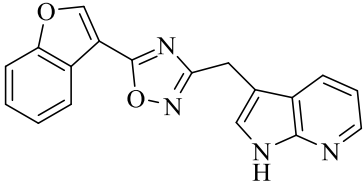
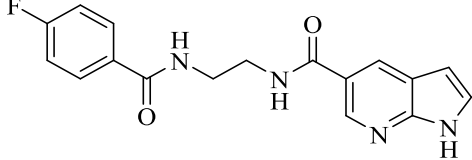
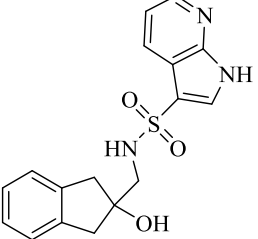
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN205	78		-11.864	-74.508	-11.865	-11.864	-45.368	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN206	79		-11.855	-71.273	-11.853	-11.855	-49.980	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN207	80		-11.845	-75.955	-11.845	-11.845	-53.613	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)PHE856 (π - π)
KN8	81		-11.845	-92.641	-11.845	-11.845	-68.077	MET793 (водородная)
KN208	82		-11.843	-87.408	-11.842	-11.843	-51.195	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

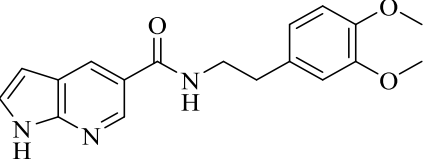
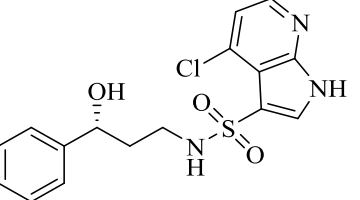
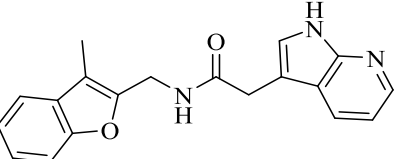
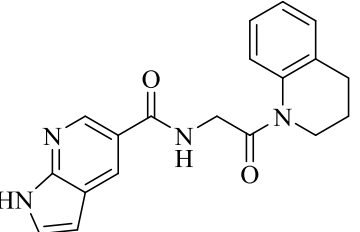
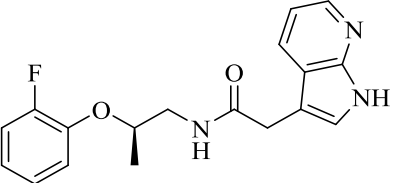
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN209	83		-11.837	-88.717	-11.837	-11.837	-49.494	CYS775 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN210	84		-11.836	-76.235	-11.834	-11.834	-48.682	GLN791 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN98	85		-11.833	-70.764	-11.833	-11.833	-54.546	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN211	86		-11.834	-70.666	-11.833	-11.833	-54.168	GLN791 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN54	87		-11.827	-80.805	-11.827	-11.827	-58.292	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

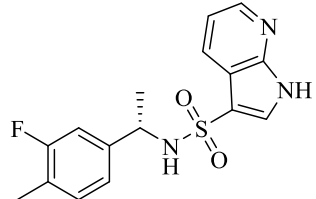
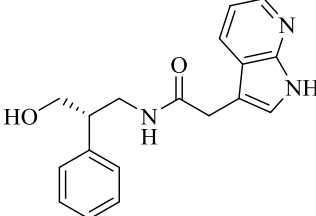
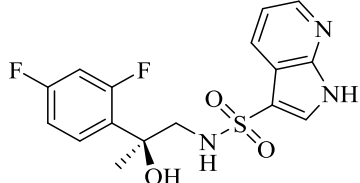
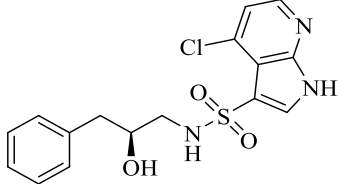
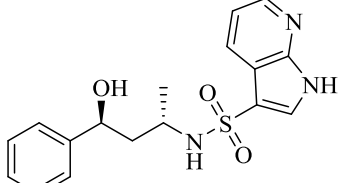
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN212	88		-11.825	-81.621	-11.825	-11.825	-62.449	МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная)
KN213	89		-11.920	-81.457	-11.819	-11.920	-62.449	МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная) РНЕ856 (π-π)
KN214	90		-11.813	-74.938	-11.815	-11.813	-57.284	GLN791 (водородная) МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная)
KN63	91		-11.808	-90.369	-11.808	-11.808	-56.687	МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная)
KN215	92		-11.804	-75.557	-11.804	-11.804	-52.729	МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная) РНЕ856 (π-π)

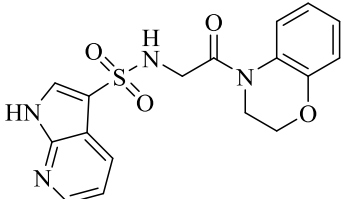
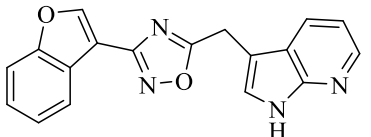
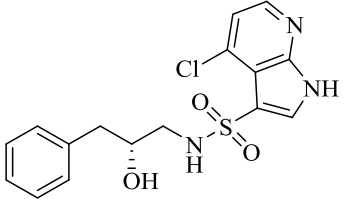
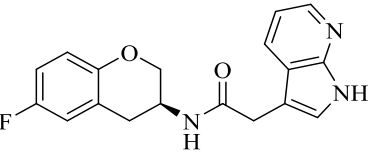
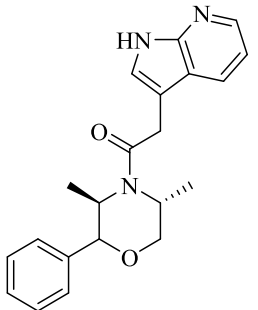
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN216	93		-11.796	-84.617	-11.796	-11.796	-54.824	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN217	94		-11.788	-77.258	-11.788	-11.788	-49.216	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN218	95		-11.784	-78.716	-11.785	-11.784	-52.327	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN219	96		-11.783	-87.224	-11.783	-11.783	-63.646	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN220	97		-11.784	-77.109	-11.783	-11.784	-62.081	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

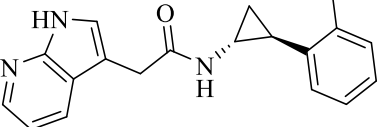
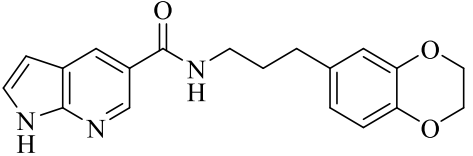
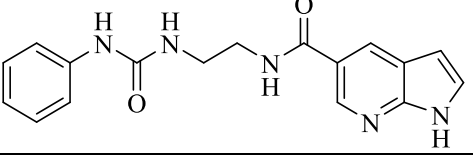
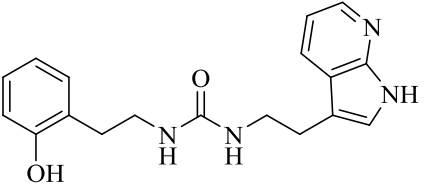
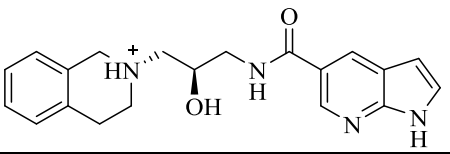
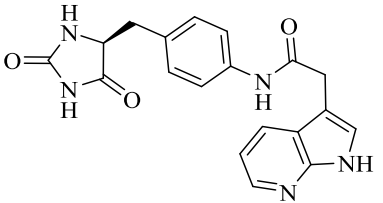
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN221	98		-11.779	-70.132	-11.779	-11.779	-38.257	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN222	99		-11.777	-74.772	-11.775	-11.777	-52.502	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN223	100		-11.773	-76.174	-11.773	-11.773	-49.882	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN224	101		-11.771	-79.175	-11.771	-11.771	-54.823	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN225	102		-11.767	-74.091	-11.767	-11.767	-48.840	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

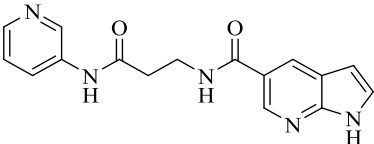
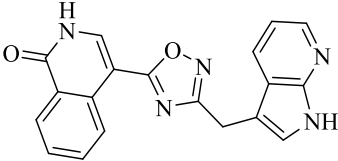
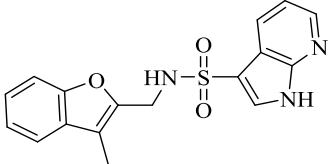
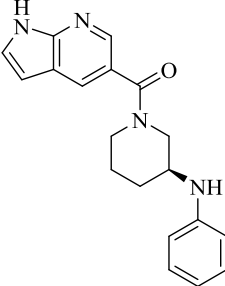
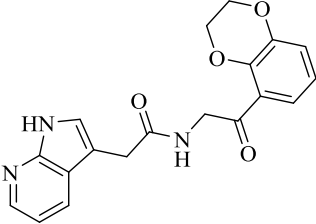
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN226	103		-11.766	-86.624	-11.766	-11.766	-51.671	GLN791 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN227	104		-11.767	-75.956	-11.765	-11.767	-56.116	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN228	105		-11.761	-78.496	-11.761	-11.761	-51.842	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN229	106		-11.760	-72.610	-11.759	-11.760	-49.223	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN230	107		-11.757	-65.230	-11.756	-11.757	-43.982	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

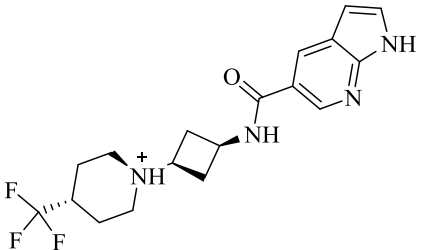
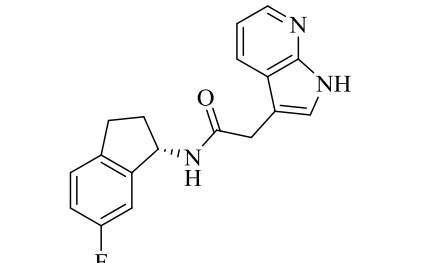
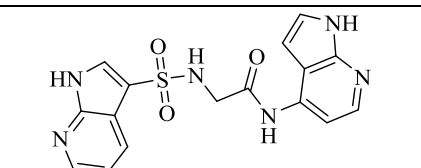
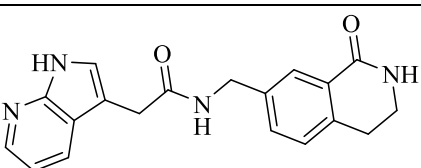
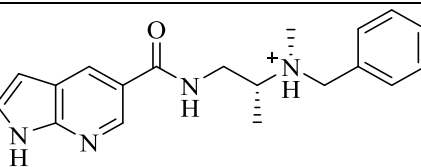
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN231	108		-11.748	-76.886	-11.747	-11.748	-59.596	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN232	109		-11.743	-79.488	-11.743	-11.743	-62.205	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN233	110		-11.738	-87.702	-11.738	-11.738	-56.738	MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN234	111		-11.728	-87.039	-11.728	-11.728	-53.798	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN235	112		-11.743	-77.619	-11.722	-11.743	-61.671	MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN236	113		-11.720	-109.257	-11.713	-11.720	-59.293	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)

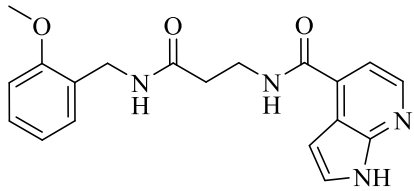
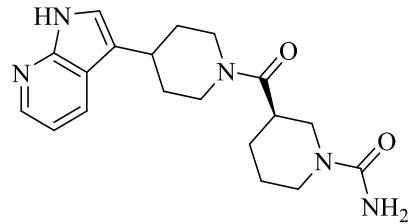
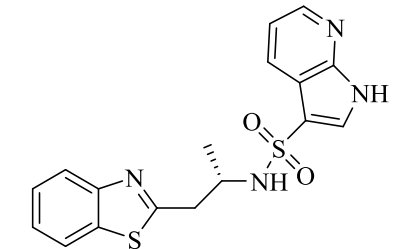
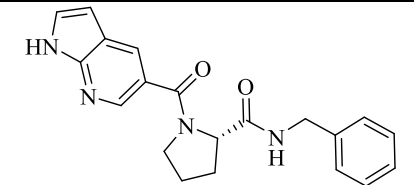
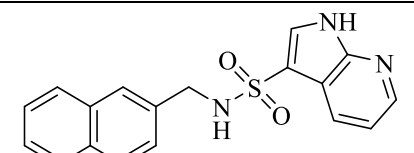
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN237	114		-11.705	-81.222	-11.705	-11.705	-49.397	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN238	115		-11.703	-85.095	-11.703	-11.703	-61.741	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)THR854 (водородная)
KN239	116		-11.699	-76.338	-11.699	-11.699	-47.350	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN68	117		-11.699	-64.495	-11.699	-11.699	-61.437	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN240	118		-11.700	-92.665	-11.699	-11.700	-56.492	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

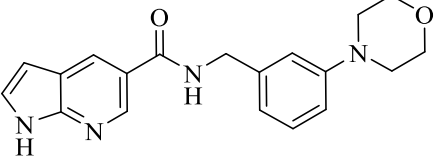
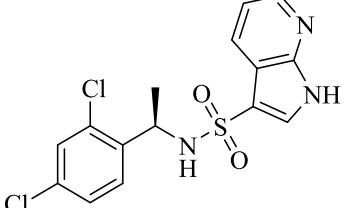
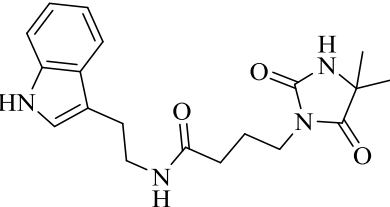
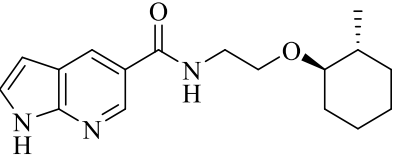
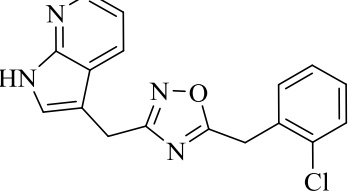
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN241	119		-11.703	-65.930	-11.698	-11.703	-54.606	MET793 (водородная)
KN242	120		-11.695	-72.174	-11.694	-11.695	-48.201	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN243	121		-11.693	-90.976	-11.693	-11.693	-56.118	GLN791 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN244	122		-11.693	-82.000	-11.692	-11.693	-57.818	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN42	123		-11.728	-79.797	-11.685	-11.728	-57.714	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

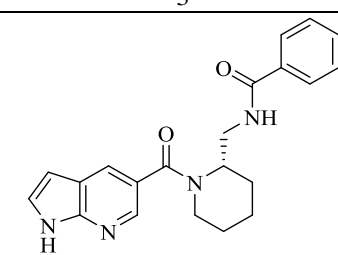
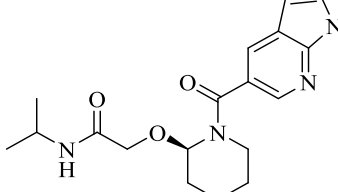
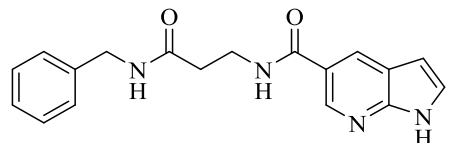
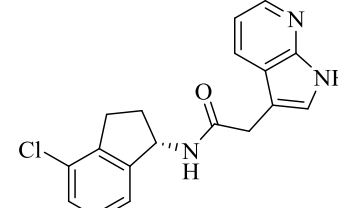
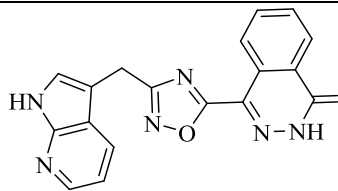
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN245	124		-11.681	-96.640	-11.681	-11.681	-72.039	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN246	125		-11.680	-74.961	-11.676	-11.680	-50.368	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN247	126		-11.675	-82.087	-11.675	-11.675	-56.500	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN248	127		-11.659	-83.141	-11.659	-11.659	-55.017	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN48	128		-11.656	-75.328	-11.656	-11.656	-54.643	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN249	129		-11.650	-87.906	-11.650	-11.650	-63.838	МЕТ793 (водородная)
KN250	130		-11.650	-72.868	-11.650	-11.650	-39.951	GLN791 (водородная) МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная)
KN251	131		-11.652	-80.403	-11.649	-11.652	-39.992	МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN252	132		-11.626	-73.612	-11.626	-11.626	-53.699	МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная)
KN253	133		-11.627	-73.409	-11.625	-11.627	-65.816	GLN791 (водородная) МЕТ793 (водородная) LYS745 (π -катионная)PHE856 (π - π)

Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN254	134		-11.625	-63.714	-11.625	-11.625	-51.431	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN255	135		-11.621	-57.943	-11.621	-11.621	-45.118	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN256	136		-11.619	-91.277	-11.619	-11.619	-61.437	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN257	137		-11.620	-74.297	-11.620	-11.620	-51.749	GLN791 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN258	138		-11.625	-87.000	-11.619	-11.625	-63.042	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

Продолжение таблицы А.2

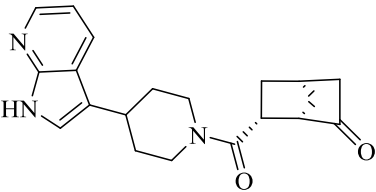
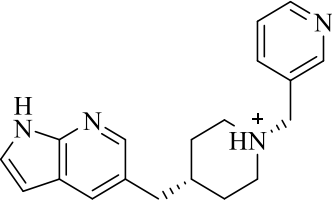
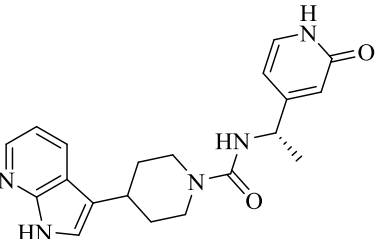
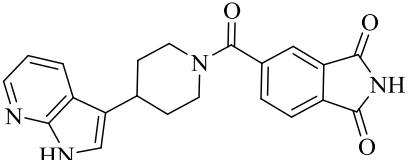
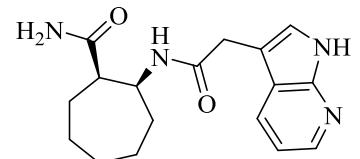
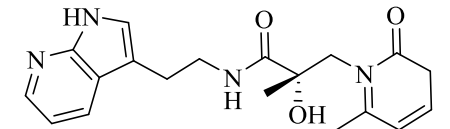
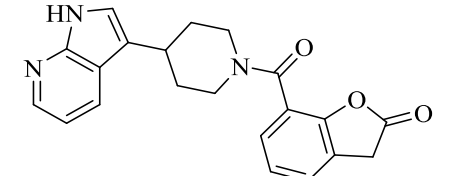
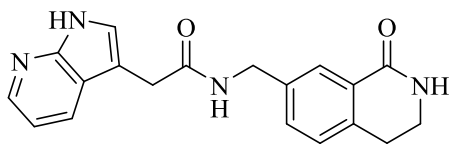
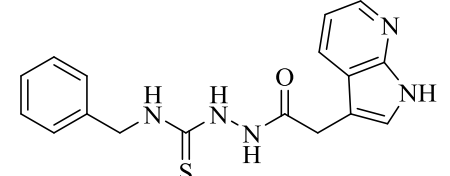
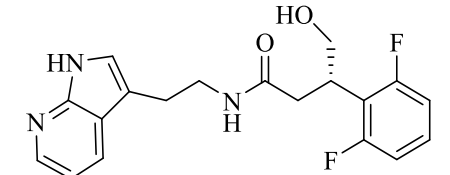
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN259	139		-11.617	-63.768	-11.614	-11.617	-45.736	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN260	140		-11.631	-72.366	-11.599	-11.631	-58.760	MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

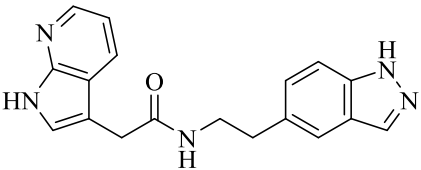
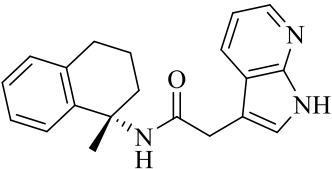
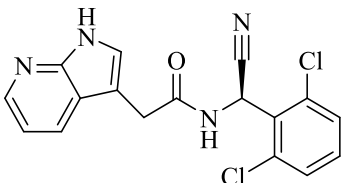
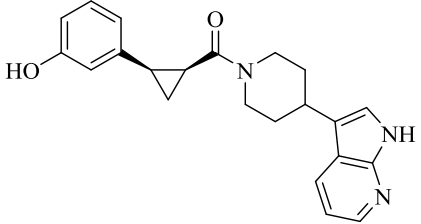
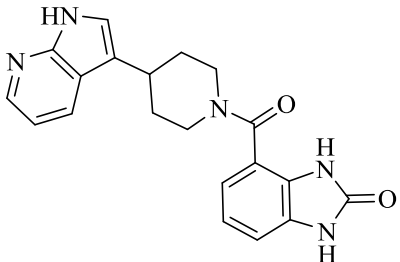
Таблица А.3–EGFRwt (3) (PDB: 2RGP)

Код соединения	№	Структура	Glide gscore	Glide emodel	Docking score	XP gscore	MMGBSA dG Bind	Ключевые взаимодействия
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN261	1		-13.241	-88.730	-13.237	-13.241	-66.086	ASP855 (водородная) CYS775 (водородная) MET793 (водородная) THR890 (водородная) PHE856 (π - π)
KN262	2		-12.634	-73.167	-12.544	-12.634	-57.652	CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)

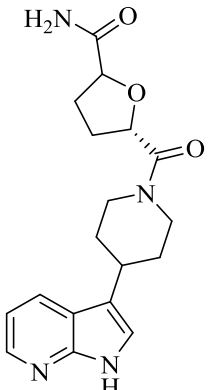
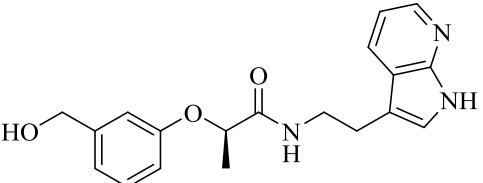
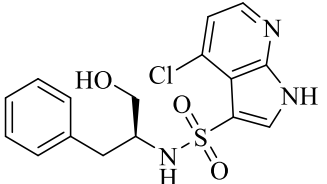
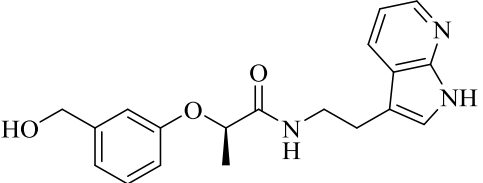
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN263	3		-12.544	-69.512	-12.542	-12.544	-51.703	CYS775 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная) THR854 (водородная)
KN264	4		-12.512	-93.086	-12.509	-12.512	-64.922	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)
KN265	5		-12.479	-76.850	-12.475	-12.479	-68.052	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)
KN266	6		-12.429	-100.976	-12.427	-12.429	-65.727	CYS775 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная) THR854 (водородная)
KN267	7		-12.407	-90.238	-12.408	-12.407	-65.287	ASP855 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π-π)
KN268	8		-12.400	-89.791	-12.403	-12.400	-57.681	GLN791(водородная) MET793 (водородная) LEU788 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π-π)

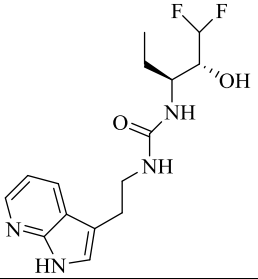
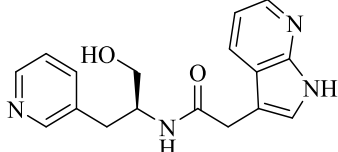
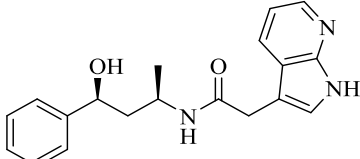
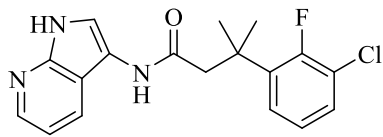
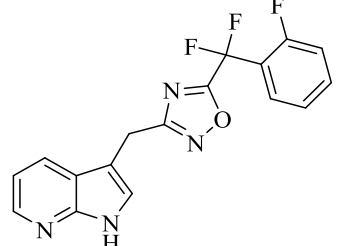
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN269	9		-12.359	-91.466	-12.368	-12.359	-55.653	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN270	10		-12.347	-73.708	-12.346	-12.347	-55.726	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN271	11		-12.261	-75.786	-12.263	-12.261	-60.244	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN272	12		-12.252	-80.966	-12.252	-12.252	-42.071	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN273	13		-12.245	-83.554	-12.242	-12.245	-61.646	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)

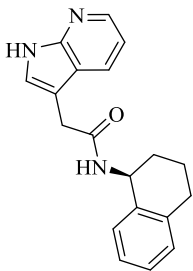
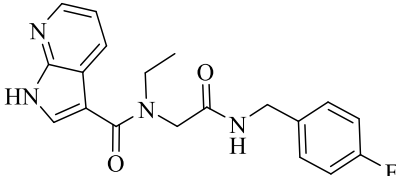
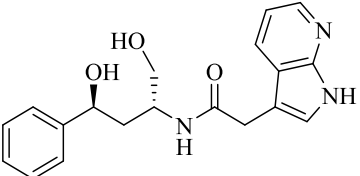
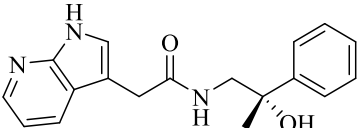
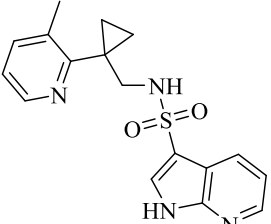
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN274	14		-12.243	-86.339	-12.239	-12.243	-51.384	ASP855 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN275	15		-12.198	-88.150	-12.195	-12.198	-61.134	CYS775 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN276	16		-12.179	-79.448	-12.179	-12.179	-56.777	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π-π)
KN277	17		-12.178	-82.080	-12.175	-12.178	-57.009	CYS775 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

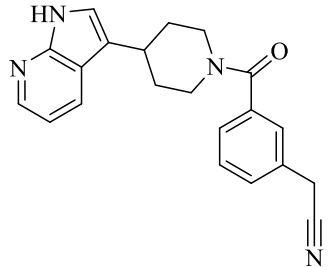
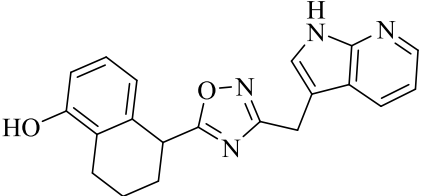
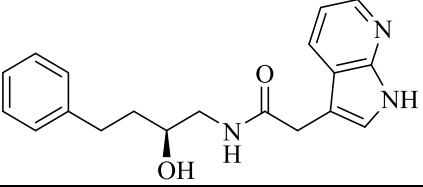
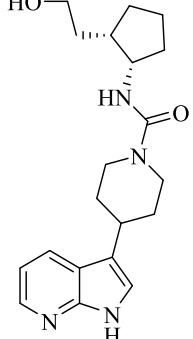
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN278	18		-12.167	-75.157	-12.170	-12.167	-43.467	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN279	19		-12.155	-79.582	-12.165	-12.155	-59.732	GLN791(водородная) MET793 (водородная) LEU788 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN280	20		-12.125	-88.277	-12.124	-12.125	-62.790	ASP855 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная)
KN281	21		-12.117	-76.203	-12.115	-12.117	-63.808	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN167	22		-12.100	-80.167	-12.101	-12.100	-64.692	GLN791(водородная) MET793 (водородная) LYS745 (солевой мостик) PHE856 (π - π)

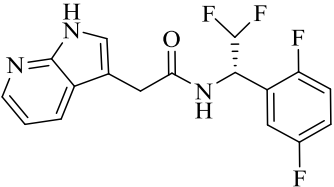
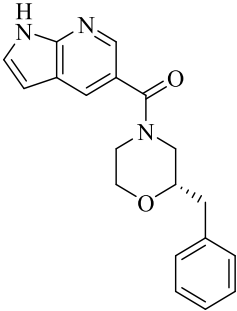
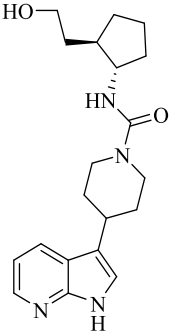
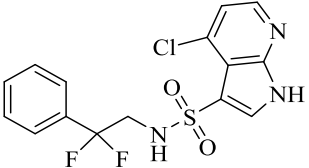
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN282	23		-12.078	-77.429	-12.077	-12.078	-58.311	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN283	24		-12.071	-86.638	-12.071	-12.071	-60.505	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN158	25		-12.063	-90.595	-12.062	-12.063	-57.806	ALA743 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN284	26		-12.057	-87.064	-12.059	-12.057	-54.547	ASP855 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN285	27		-12.033	-82.919	-12.033	-12.033	-63.608	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

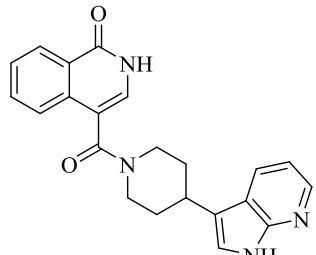
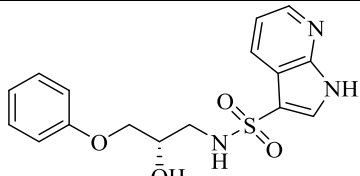
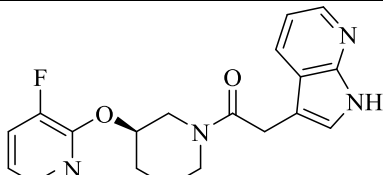
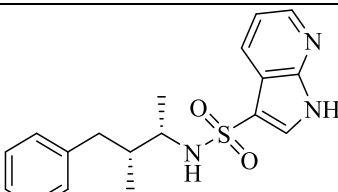
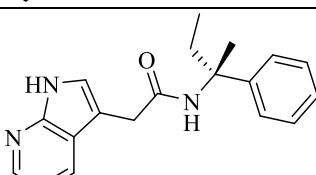
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN286	28		-12.035	-68.966	-12.032	-12.035	-60.517	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)
KN287	29		-12.033	-81.532	-12.032	-12.033	-65.954	GLN791(водородная) MET793 (водородная) LYS745 (солевой мостик) PHE856 (π-π, водородная)
KN288	30		-12.009	-79.275	-12.008	-12.009	-58.625	ASP855 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π-π)
KN289	31		-12.007	-69.721	-12.003	-12.007	-52.497	CYS775 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

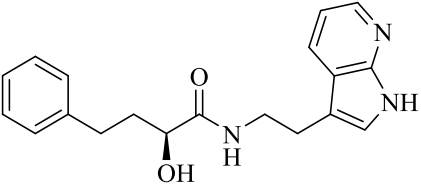
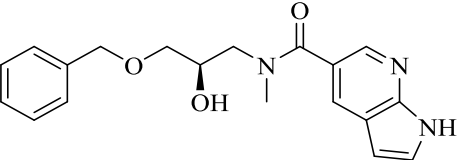
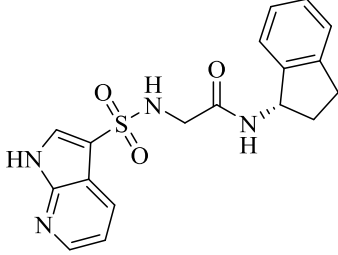
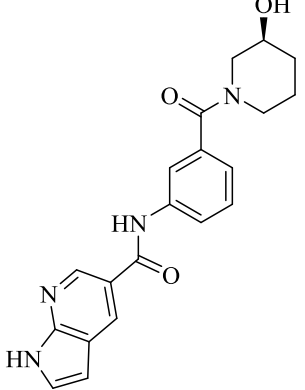
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN290	32		-12.002	-69.833	-12.004	-12.002	-55.287	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN291	33		-11.997	-74.582	-11.997	-11.97	-69.858	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN292	34		-11.982	-73.798	-11.979	-11.982	-49.423	ASP855 (водородная) CYS775 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная)
KN293	35		-11.960	-80.639	-11.979	-11.960	-60.737	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

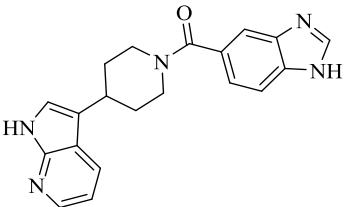
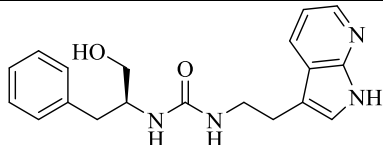
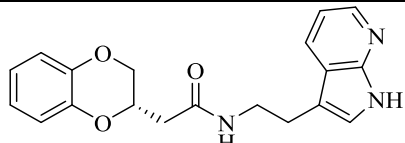
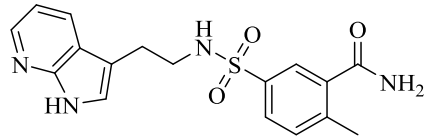
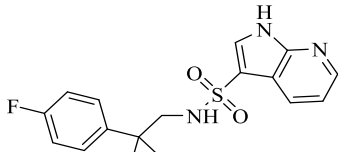
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN294	36		-11.958	-74.052	-11.958	-11.958	-53.643	GLN791(водородная) MET793(водородная) PHE856 (π - π)
KN295	37		-11.958	-80.446	-11.958	-11.958	-60.945	GLN791(водородная) MET793(водородная) LEU788(водородная) THR854(водородная) PHE856 (π - π)
KN296	38		-11.958	-80.446	-11.958	-11.958	-60.698	GLN791(водородная) THR854(водородная) PHE856 (π - π)
KN297	39		-11.943	-80.645	-11.943	-11.943	-52.365	ASP855(водородная) GLN791(водородная) MET793(водородная) THR854(водородная) PHE856 (π - π)
KN298	40		-11.926	-74.773	-11.924	-11.926	-57.851	GLN791(водородная) MET793(водородная) THR854(водородная) PHE856 (π - π)

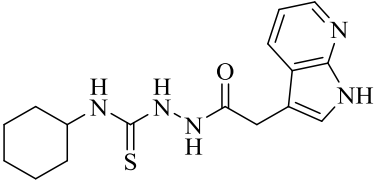
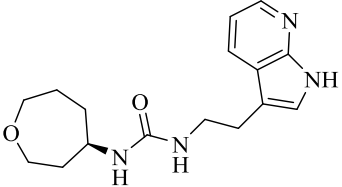
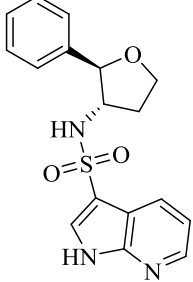
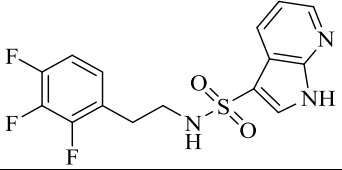
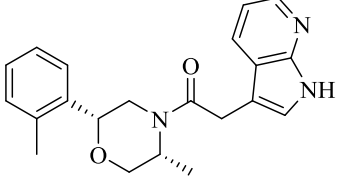
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN299	41		-11.926	-83.233	-11.924	-11.926	-58.013	GLN791(водородная) MET793 (водородная) LEU788 (водородная)
KN154	42		-11.903	-89.678	-11.903	-11.903	-74.556	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN300	43		-11.898	-91.197	-11.898	-11.898	-63.012	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN2	44		-11.878	-92.224	-11.878	-11.878	-61.925	MET793 (водородная) LYS745 (солевой мостик) THR854 (водородная) PHE856 (водородная)

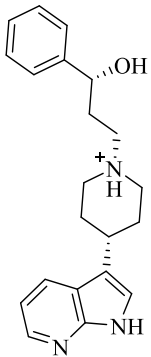
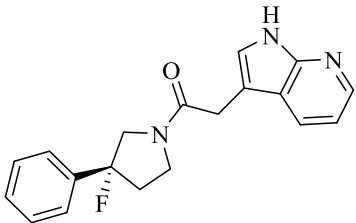
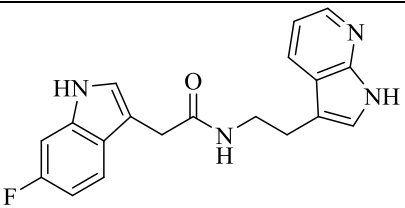
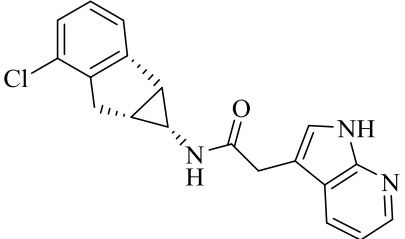
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN301	45		-12.195	-80.907	-11.874	-12.195	-54.284	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN302	46		-11.873	-94.456	-11.876	-11.873	-59.979	MET793 (водородная) LEU788 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN303	47		-11.870	-82.345	-11.872	-11.870	-55.467	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN304	48		-11.868	-87.492	-11.870	-11.868	-60.807	CYS775 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная) THR854 (водородная)
KN98	49		-11.866	-77.393	-11.866	-11.866	-51.640	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

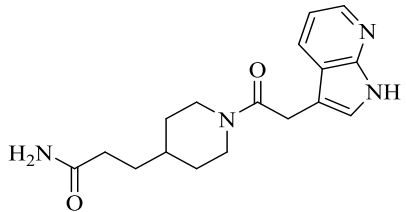
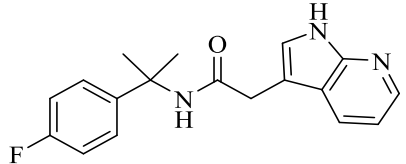
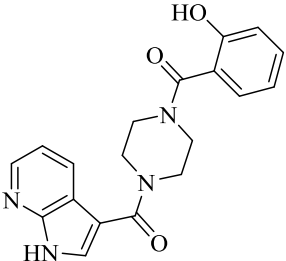
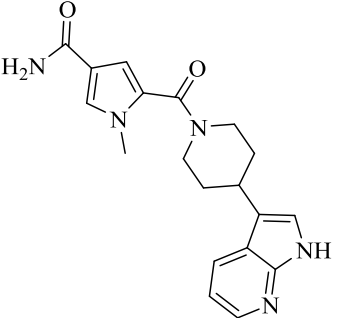
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN305	50		-11.863	-89.947	-11.862	-11.863	-64.750	ASP855 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN306	51		-11.854	-74.588	-11.851	-11.854	-62.555	ASP855 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN307	52		-11.834	-76.097	-11.834	-11.834	-53.316	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN308	53		-11.825	-77.597	-11.825	-11.825	-55.349	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN309	54		-11.823	-65.120	-11.822	-11.823	-49.206	GLN791(водородная) MET793 (водородная)

Продолжение таблицы А.3

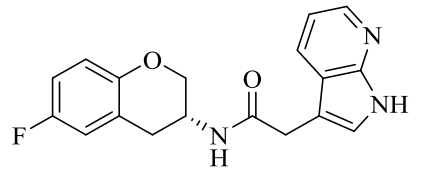
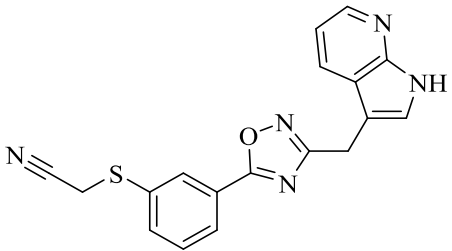
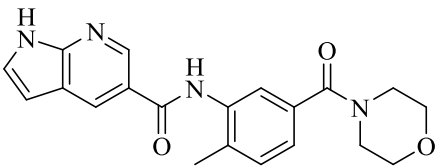
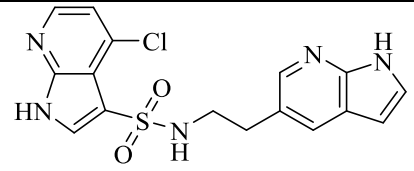
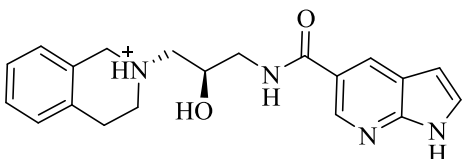
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN310	55		-11.821	-65.298	-11.821	-11.821	-55.434	ASP855 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN311	56		-11.820	-73.004	-11.818	-11.820	-62.971	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN312	57		-11.818	-80.472	-11.820	-11.818	-46.143	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN313	58		-11.805	-74.917	-11.804	-11.805	-58.284	GLN791(водородная) MET793 (водородная)

Продолжение таблицы А.3

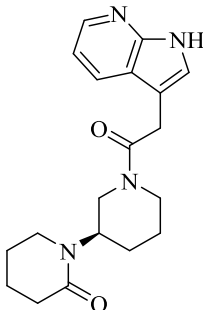
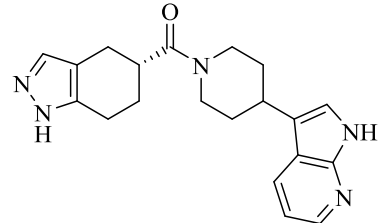
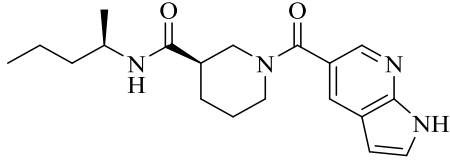
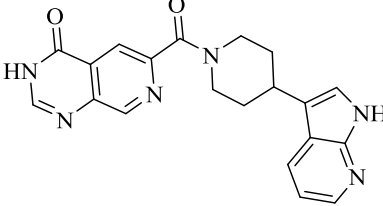
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN314	59		-11.803	-78.310	-11.801	-11.803	-54.958	ASP855 (водородная) GLN791(водородная) MET766 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN103	60		-11.801	-71.945	-11.803	-11.801	-54.607	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN315	61		-11.845	-94.707	-11.800	-11.845	-60.995	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN316	62		-11.803	-85.485	-11.799	-11.803	-56.834	CYS775 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)

Продолжение таблицы А.3

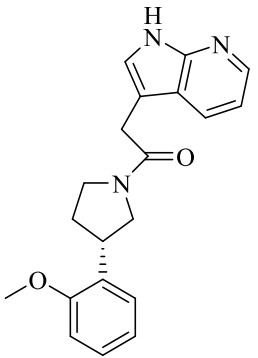
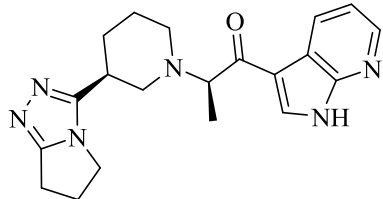
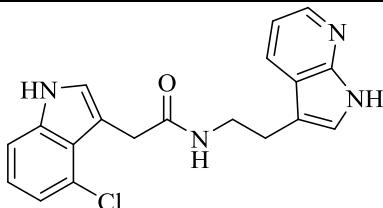
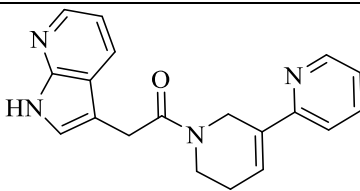
1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

KN317	63		-11.797	-71.432	-11.795	-11.797	-53.332	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN318	64		-11.785	-88.261	-11.787	-11.785	-71.276	GLN791(водородная) MET793 (водородная) LYS745 (солевой мостик) THR790 (водородная) THR854 (водородная)
KN319	65		-11.777	-82.821	-11.777	-11.777	-65.661	MET793 (водородная) LYS745 (солевой мостик) THR854 (водородная)
KN320	66		-11.770	-91.589	-11.770	-11.770	-63.949	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN321	67		-11.788	-81.672	-11.768	-11.788	-71.017	ALA743(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

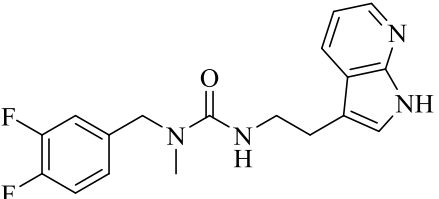
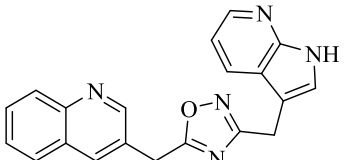
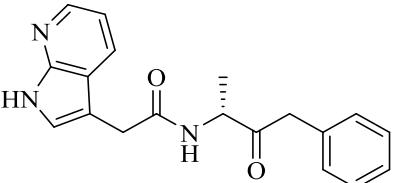
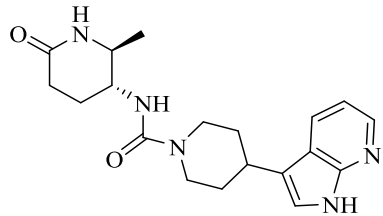
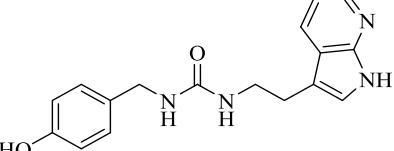
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN322	68		-11.767	-81.645	-11.766	-11.767	-59.391	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)
KN324	69		-12.176	-72.603	-11.762	-11.176	-54.688	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN325	70		-11.761	-69.019	-11.761	-11.761	61.311	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN326	71		-12.077	-75.841	-11.759	-12.077	-61.469	CYS775 (водородная) GLN791(водородная) THR790 (водородная) PHE856 (π - π)

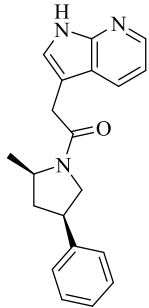
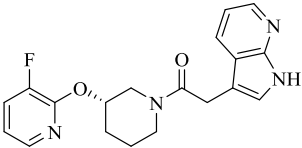
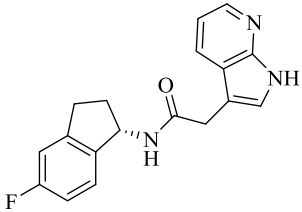
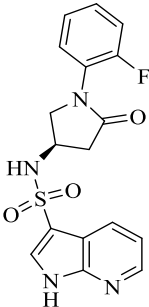
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN327	72		-11.747	-72.917	-11.745	-11.747	-61.028	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN328	73		-12.057	-76.780	-11.735	-12.057	-57.138	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN329	74		-11.734	-85.069	-11.737	-11.734	-61.178	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN330	75		-11.755	-78.303	-11.722	-11.755	-57.147	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

Продолжение таблицы А.3

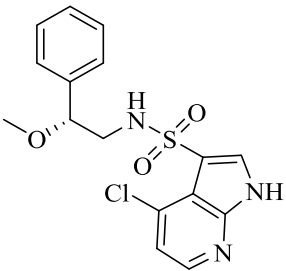
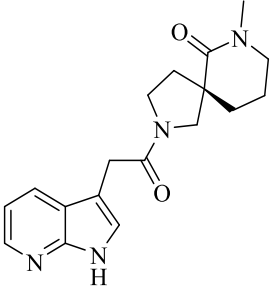
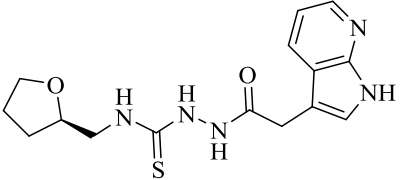
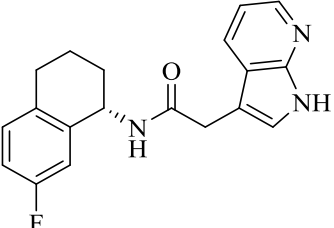
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN331	76		-11.726	-80.584	-11.722	-11.726	-50.139	GLN791(водородная) MET793 (водородная)
KN161	77		-11.715	-88.025	-11.715	-11.715	-62.551	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN332	78		-11.702	-80.666	-11.704	-11.702	-55.369	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN333	79		-11.700	-73.952	-11.697	-11.700	-51.267	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная) THR854 (водородная)
KN334	80		-11.696	-83.235	-11.696	-11.696	-65.271	ASP855 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN335	81		-11.697	-81.651	-11.696	-11.697	-62.632	GLN791(водородная) MET793 (водородная)
KN336	82		-11.688	-86.573	-11.687	-11.688	-59.453	ASP855 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN337	83		-11.681	-73.760	-11.679	-11.681	-54.295	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN338	84		-11.670	-86.725	-11.670	-11.670	-57.214	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

Продолжение таблицы А.3

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

KN339	85		-11.662	-83.157	-11.662	-11.662	-63.952	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN340	86		-11.661	-80.468	-11.659	-11.661	-70.467	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)
KN341	87		-11.658	-84.757	-11.656	-11.658	-57.046	ASP855 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN342	88		-11.650	-64.528	-11.652	-11.650	-52.246	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

Продолжение таблицы А.3

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

KN343	89		-11.650	-98.100	-11.650	-11.650	-59.654	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN344	90		-11.648	-71.539	-11.645	-11.648	-61.547	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN345	91		-11.636	-85.967	-11.633	-11.636	-65.726	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN346	92		-11.629	-1.517	-11.629	-11.629	-55.948	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN347	93		-11.617	-86.540	-11.627	-11.617	-63.313	ASP855 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

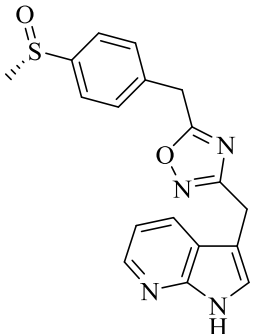
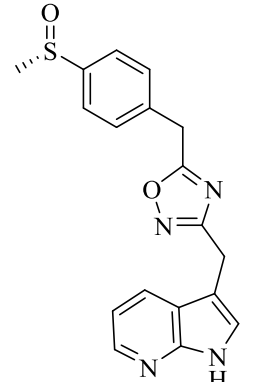
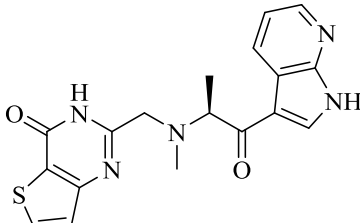
Продолжение таблицы А.3

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

KN348	94		-11.616	-75.475	-11.614	-11.616	-53.343	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN349	95		-11.608	-69.435	-11.307	-11.608	-53.772	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN350	96		-11.605	-79.438	-11.603	-11.605	-46.750	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN351	97		-11.602	-74.633	-11.602	-11.602	-56.536	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN352	98		-11.629	-76.035	-11.600	-11.629	-58.173	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

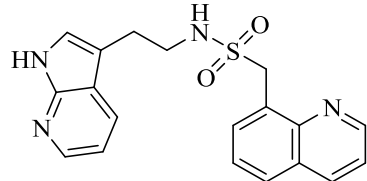
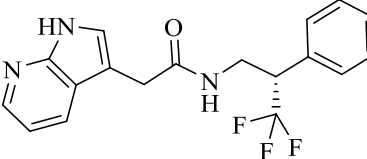
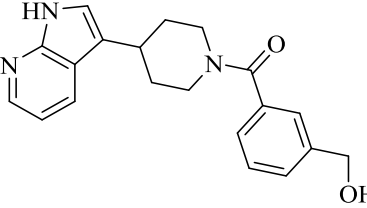
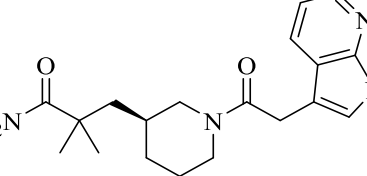
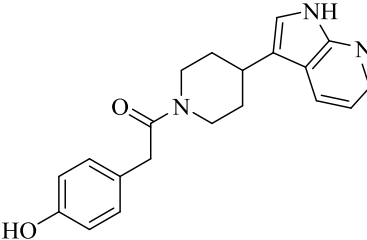
Продолжение таблицы А.3

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

KN353	99		-11.593	-86.295	-11.595	-11.593	-55.258	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN354	100		-11.595	-86.295	-11.593	-11.595	-55.258	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN355	101		-12.100	-91.738	-11.593	-12.100	-75.718	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная) PHE856 (π - π)

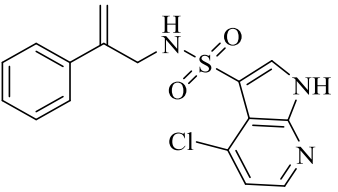
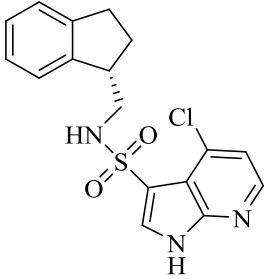
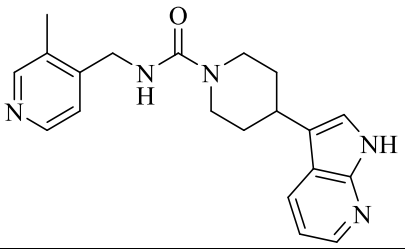
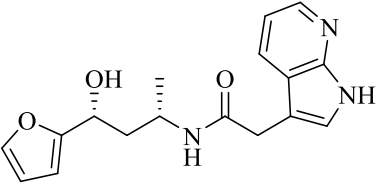
Продолжение таблицы А.3

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

KN356	102		-11.593	-84.224	-11.593	-11.593	-59.977	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN178	103		-11.593	-85.748	-11.592	-11.593	-63.707	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN357	104		-11.594	-81.791	-11.590	-11.594	-57.687	CYS775 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN60	105		-11.591	-70.056	-11.589	-11.591	-97.410	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN359	106		-11.589	-80.647	-11.589	-11.589	-58.272	CYS775 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная)

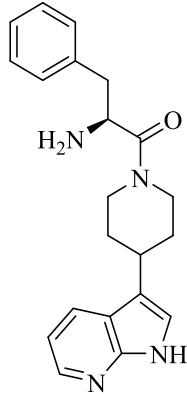
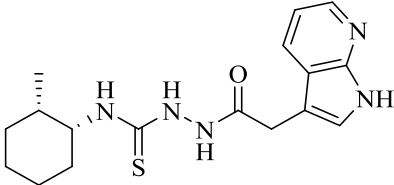
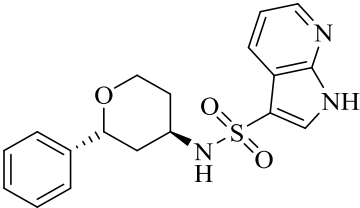
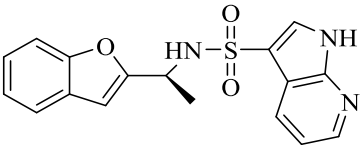
Продолжение таблицы А.3

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

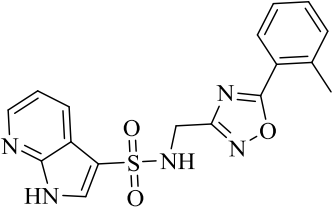
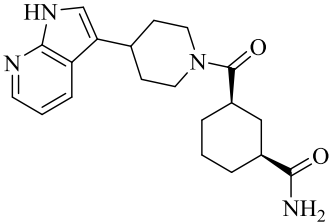
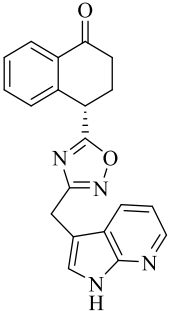
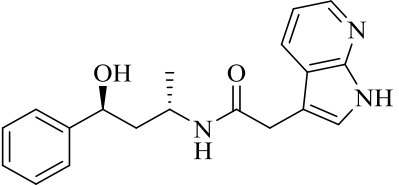
KN360	107		-11.588	-75.854	-11.588	-11.588	-58.849	GLN791(водородная) MET793(водородная) THR854(водородная) PHE856(π - π)
KN361	108		-11.580	-75.115	-11.580	-11.580	-64.790	GLN791(водородная) MET793(водородная) THR854(водородная)
KN362	109		-11.593	-82.469	-11.579	-11.593	-54.616	ASP855(водородная) GLN791(водородная) MET793(водородная) PHE856(π - π)
KN363	110		-11.577	-75.091	-11.579	-11.577	-54.525	ASP855(водородная) GLN791(водородная) MET793(водородная)

Продолжение таблицы А.3

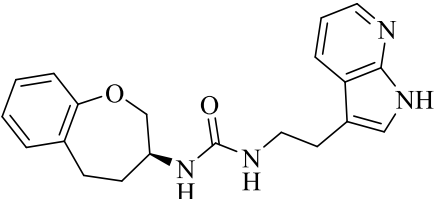
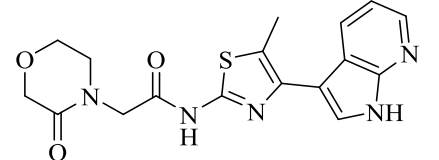
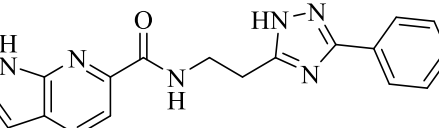
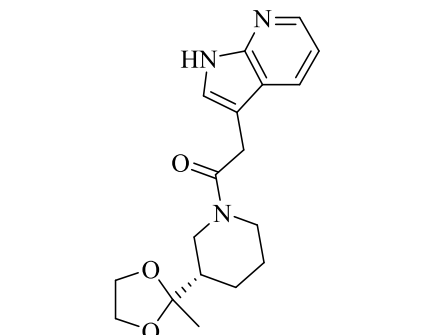
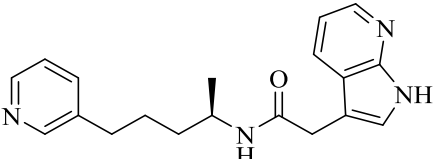
1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

KN364	111		-11.723	-74.246	-11.573	-11.723	-56.469	ASP855 (солевой мостик) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN365	112		-11.564	-91.599	-11.563	-11.564	-62.020	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN366	113		-11.562	-67.922	-11.562	-11.562	-54.940	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN367	114		-11.560	-72.583	-11.560	-11.560	-48.766	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

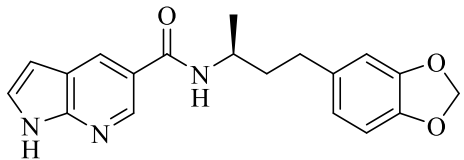
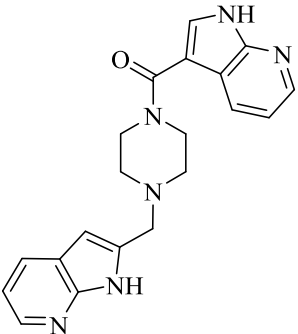
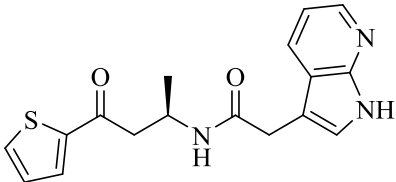
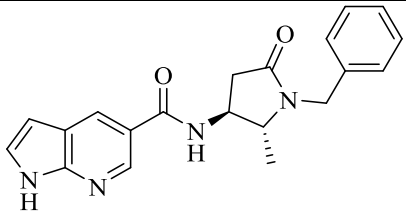
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN368	115		-11.558	-91.962	-11.568	-11.558	-66.835	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN369	116		-11.560	-77.963	-11.597	-11.560	-60.072	CYS775 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)
KN370	117		-11.558	-80.896	-11.556	-11.558	-64.356	GLN791(водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная) PHE856 (π - π)
KN225	118		-11.553	-80.787	-11.551	-11.553	-56.932	ASP855 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная)

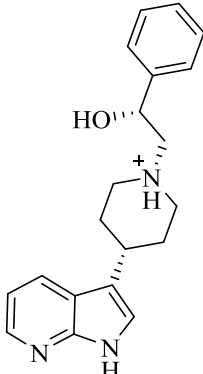
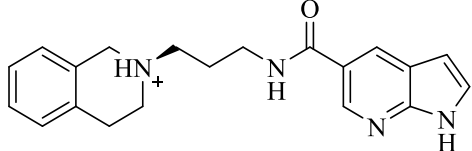
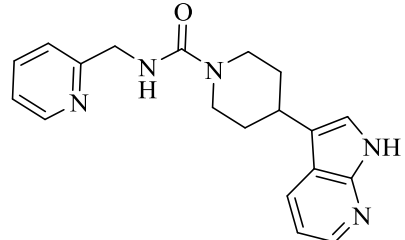
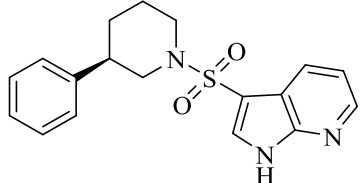
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN371	119		-11.553	-81.468	-11.550	-11.553	-52.663	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN372	120		-11.542	-97.816	-11.542	-11.542	-75.522	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR790(водородная) PHE856 (π - π)
KN373	121		-11.851	-86.497	-11.541	-11.851	-51.809	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN374	122		-11.539	-66.43	-11.537	-11.539	-55.383	ASP855 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная)
KN375	123		-11.536	-84.007	-11.548	-11.536	-61.066	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

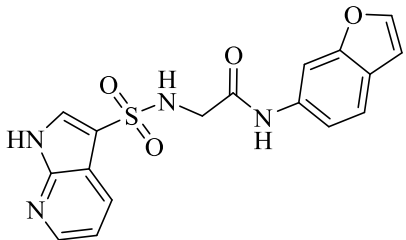
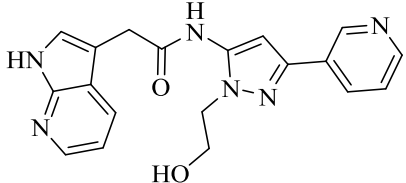
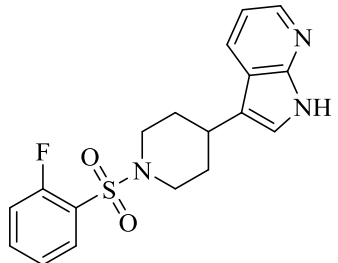
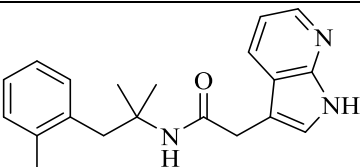
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN376	124		-11.529	-83.413	-11.528	-11.529	-53.667	МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная) РНЕ856 (π - π)
KN377	125		-11.617	-79.387	-11.516	-11.617	-53.117	GLN791(водородная) МЕТ793 (водородная) РНЕ856 (π - π)
KN378	126		-11.498	-77.982	-11.499	-11.498	-57.434	GLN791(водородная) МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная) РНЕ856 (π - π)
KN34	127		-11.493	-72.562	-11.493	-11.493	-51.088	МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная) РНЕ856 (π - π)

Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN379	128		-11.499	-67.068	-11.490	-11.499	-59.167	ASP855 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная)
KN49	129		-11.507	-77.702	-11.487	-11.507	-70.163	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN380	130		-11.495	-79.469	-11.486	-11.495	-60.724	ASP855 (водородная) GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN381	131		-11.485	-59.502	-11.485	-11.485	-54.950	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN382	132		-11.484	-88.367	-11.484	-11.484	-57.090	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN383	133		-11.480	-109.223	-11.480	-11.480	-73.023	ASN842 (водородная) LYS745 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN384	134		-11.479	-69.821	-11.481	-11.479	-59.745	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN385	135		-11.478	-77.052	-11.477	-11.478	-49.449	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

Продолжение таблицы А.3

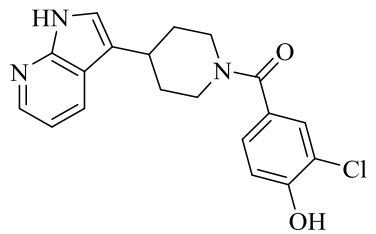
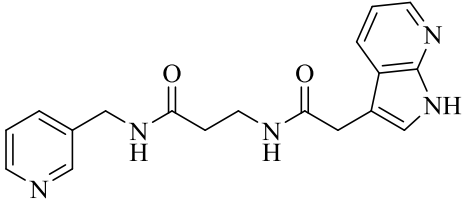
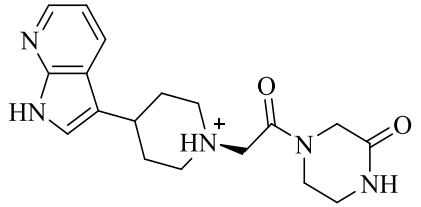
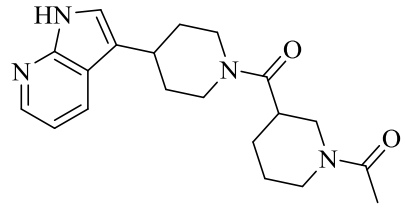
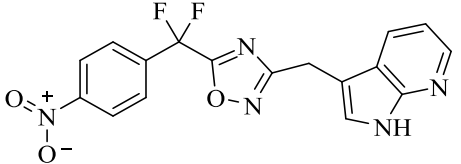
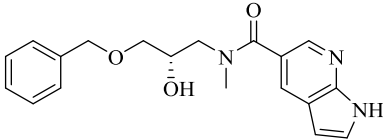
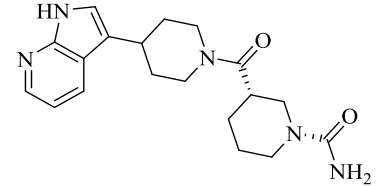
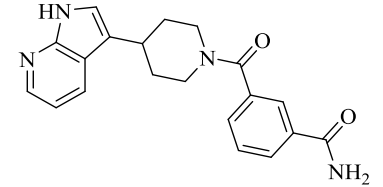
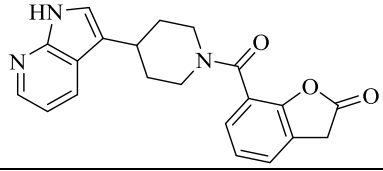
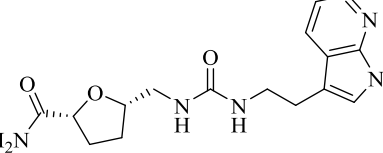
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN386	136		-11.777	-82.013	-11.475	-11.777	-62.556	GLN791(водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN387	137		-11.474	-83.660	-11.481	-11.474	-57.879	GLN791(водородная) MET793 (водородная)
KN388	138		-11.554	-68.066	-11.472	-11.554	-56.319	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN389	139		-11.472	-74.356	-11.469	-11.472	-60.318	GLN791(водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная) THR854 (водородная)
KN390	140		-11.467	-85.032	-11.465	-11.467	-62.336	GLN791(водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная) PHE856 (π -катионная)

Таблица А.4 –EGFRwt (4) (PDB: 3BEL)

Код соединения	№	Структура	Glide gscore	Glide emodel	Docking score	XP gscore	MMGBSA dG Bind	Ключевые взаимодействия
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN3	1		-12.653	-93.961	-12.653	-12.653	-65.697	MET793 (водородная) LEU788 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN391	2		-12.537	-85.193	-12.533	-12.537	-55.059	CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET766 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN392	3		-12.436	-83.863	-12.433	-12.436	-47.725	ASP855 (водородная) CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN265	4		-12.355	-61.879	-12.352	-12.355	-61.290	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)
KN393	5		-12.289	-99.222	-12.286	-12.289	-58.902	CYS775 (водородная) MET766 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

Продолжение таблицы А.4

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

KN394	6		-12.541	-96.161	-12.216	-12.541	-66.173	GLN791 (водородная) LEU788 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN395	7		-12.205	-61.078	-12.184	-12.205	-55.511	ASP855 (водородная) CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN396	8		-12.170	-76.493	-12.167	-12.170	-51.441	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN397	9		-12.114	-93.026	-12.113	-12.114	-59.438	MET793 (водородная)
KN398	10		-12.092	-92.047	-12.089	-12.092	-67.440	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

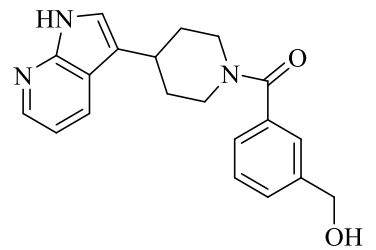
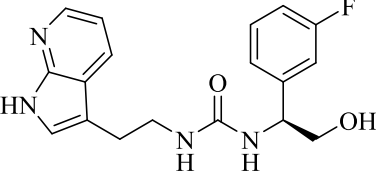
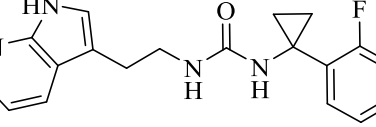
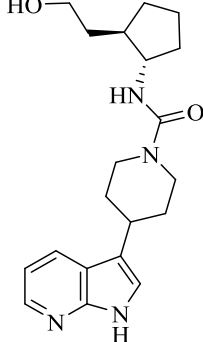
Продолжение таблицы А.4

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

KN399	11		-11.981	-71.361	-11.979	-11.981	-57.293	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745(водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN400	12		-11.976	-89.119	-11.972	-11.976	-60.439	ASP855 (водородная) CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная) PHE856 (π - π)
KN401	13		-11.966	-96.294	-11.966	-11.966	-60.421	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN402	14		-12.020	-67.943	-11.954	-12.020	-51.433	CYS775 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

Продолжение таблицы А.4

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

KN357	15		-11.926	-76.414	-11.923	-11.926	-56.364	CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN403	16		-11.921	-85.942	-11.918	-11.921	-51.627	MET793 (водородная) LEU788 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN404	17		-11.920	-86.749	-11.917	-11.920	-57.986	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN292	18		-11.904	-72.598	-11.901	-11.904	-54.311	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

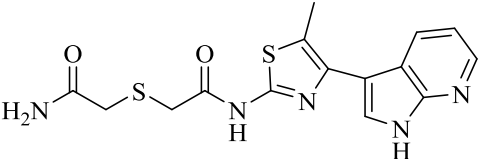
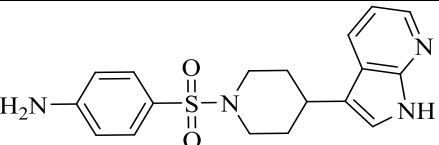
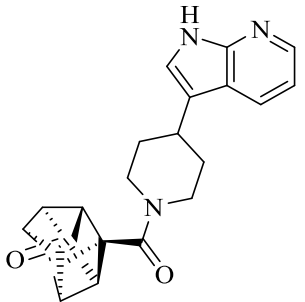
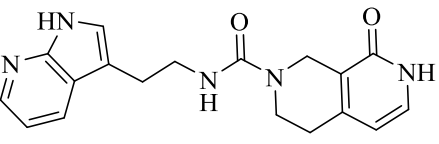
Продолжение таблицы А.4

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

KN405	19		-11.906	-59.721	-11.887	-11.906	-65.348	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN246	20		-11.801	-85.277	-11.798	-11.801	-60.585	CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)
KN406	21		-11.794	-82.177	-11.791	-11.794	-61.274	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная) PHE856 (водородная)
KN407	22		-11.787	-81.526	-11.787	-11.787	-69.283	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

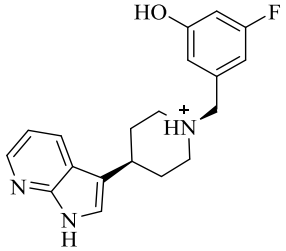
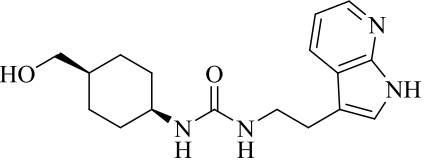
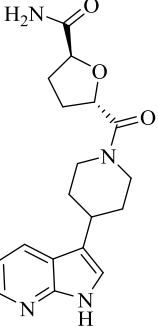
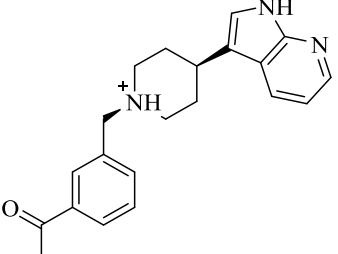
Продолжение таблицы А.4

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

KN408	23		-11.753	-94.814	-11.753	-11.753	-57.140	ASP855 (водородная) CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET766 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN409	24		-11.739	-72.003	-11.736	-11.739	-46.840	CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN410	25		-11.734	-79.211	-11.730	-11.734	-44.954	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)
KN411	26		-11.694	-94.979	-11.691	-11.694	-64.684	CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная) PHE856 (π - π)

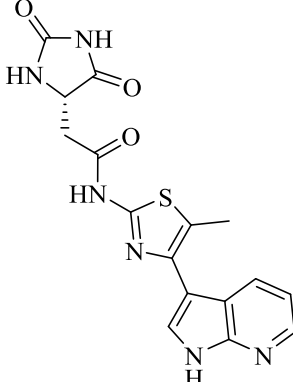
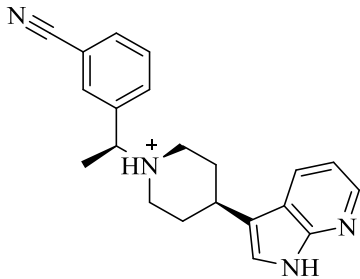
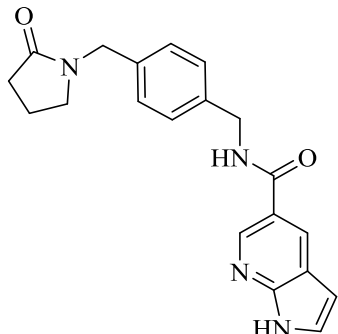
Продолжение таблицы А.4

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

KN412	27		-11.743	-57.177	-11.689	-11.743	-54.773	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN413	28		-11.672	-87.388	-11.669	-11.672	-67.251	CYS775 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN414	29		-11.642	-87.963	-11.639	-11.642	-56.613	ASP855 (водородная) CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET766 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN415	30		-11.648	-55.766	-11.628	-11.648	-51.557	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

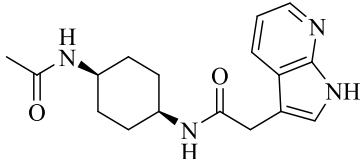
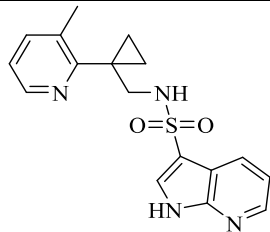
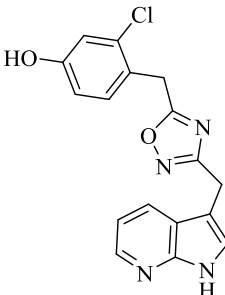
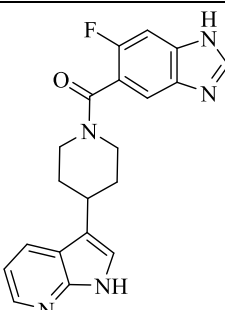
Продолжение таблицы А.4

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

KN416	31		-11.638	-99.558	-11.626	-11.638	-65.804	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)
KN417	32		-11.644	-53.324	-11.623	-11.644	-48.162	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN420	33		-11.586	-97.517	-11.586	-11.586	-65.939	MET793 (водородная) THR790 (водородная)

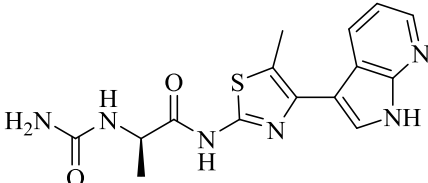
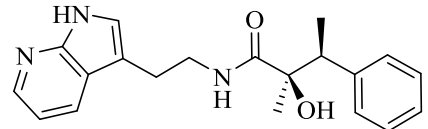
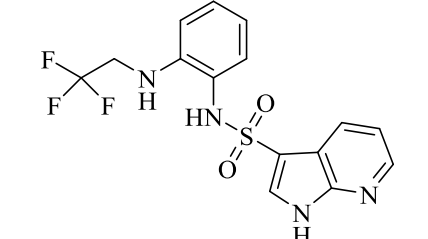
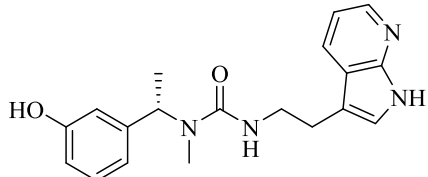
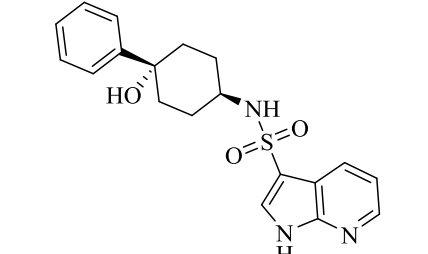
Продолжение таблицы А.4

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

KN421	34		-11.587	-74.944	-11.585	-11.587	-52.153	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN422	35		-11.556	-81.843	-11.556	-11.556	-55.925	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN423	36		-11.539	-79.712	-11.539	-11.539	-71.101	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная) PHE856 (π - π , водородная)
KN424	37		-11.742	-76.834	-11.538	-11.742	44.773	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

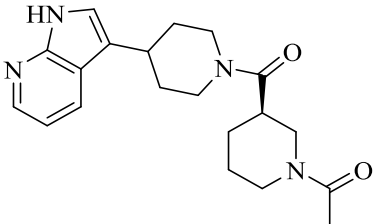
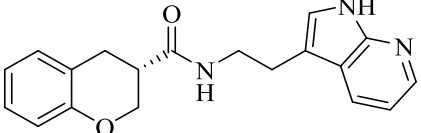
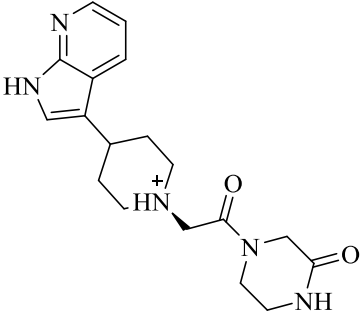
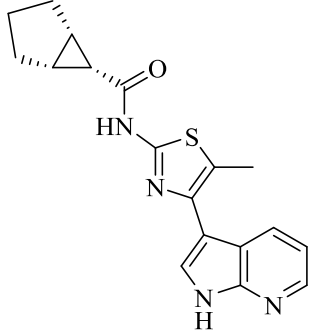
Продолжение таблицы А.4

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

KN425	38		-11.518	-86.908	-11.518	-11.518	-55.265	ASP855 (водородная) CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET766 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN426	39		-11.516	-80.499	-11.514	-11.516	-52.297	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN427	40		-11.679	-72.731	-11.512	-11.679	-54.114	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN428	41		-11.477	-79.330	-11.477	-11.477	-52.007	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN351	42		-11.471	-70.543	-11.471	-11.471	-52.696	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

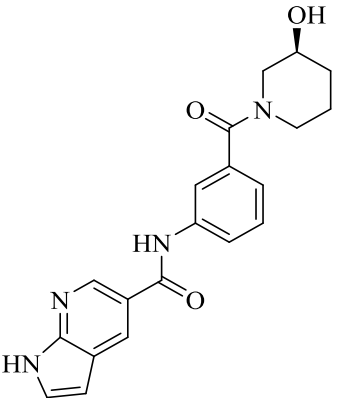
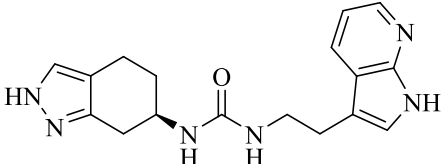
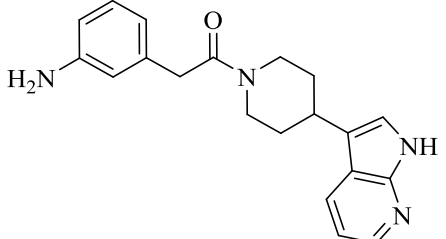
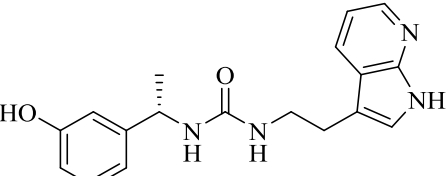
Продолжение таблицы А.4

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

KN429	43		-11.473	-73.235	-11.469	-11.473	-53.414	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)
KN430	44		-11.461	-76.009	-11.458	-11.461	-61.412	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (π - π)
KN431	45		-11.540	-68.606	-11.458	-11.540	-53.152	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN432	46		-11.452	-72.133	-11.451	-11.452	-55.855	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

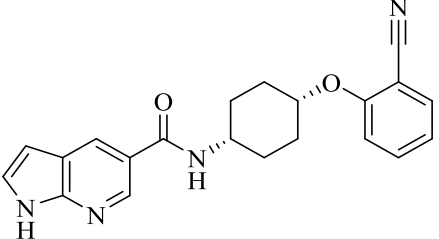
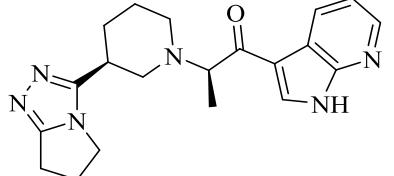
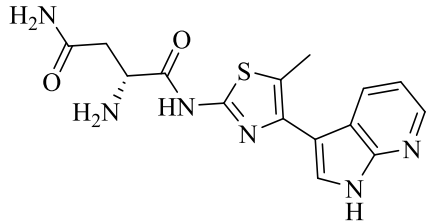
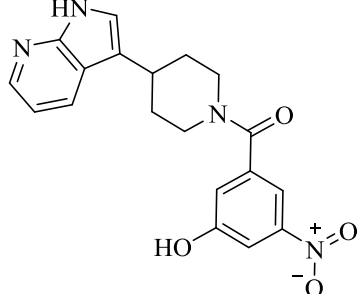
Продолжение таблицы А.4

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

KN433	47		-11.446	-103.219	-11.446	-11.446	-62.008	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN434	48		-11.846	-94.638	-11.432	-11.846	-62.762	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN435	49		-11.427	-78.933	-11.427	-11.427	-49.205	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN130	50		-11.419	-91.557	-11.419	-11.419	-60.621	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)

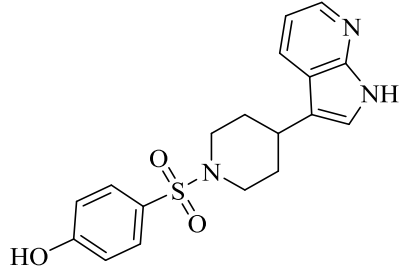
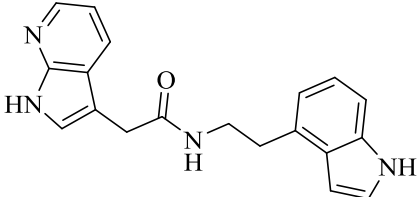
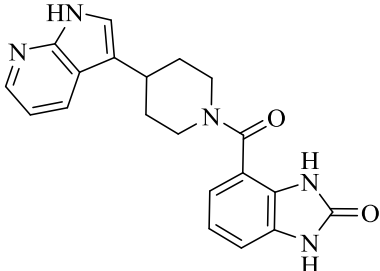
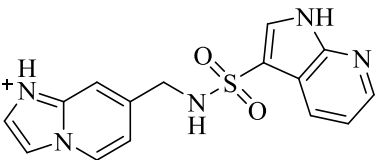
Продолжение таблицы А.4

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

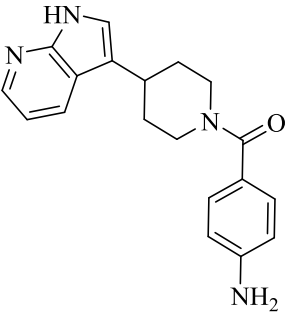
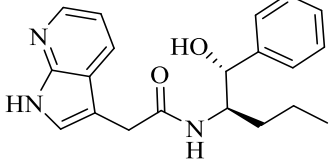
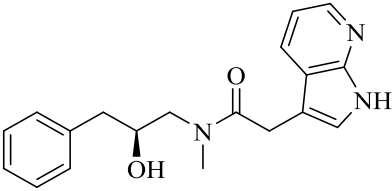
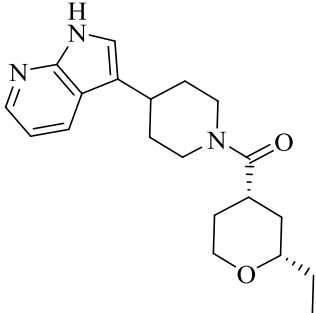
KN436	51		-11.412	-82.401	-11.412	-11.412	-64.835	MET793 (водородная) THR790 (водородная) PHE856 (π - π)
KN328	52		-11.725	-75.216	-11.403	-11.725	-53.042	GLN791 (водородная) THR854 (водородная)
KN437	53		-11.900	-89.292	-11.401	-11.900	-59.783	ASP855 (водородная) CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET766 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN438	54		-11.458	-74.625	-11.392	-11.458	-57.436	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная) PHE856 (π - π)

Продолжение таблицы А.4

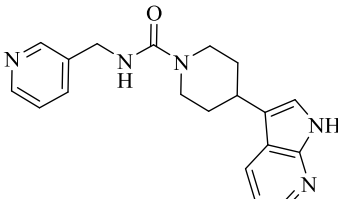
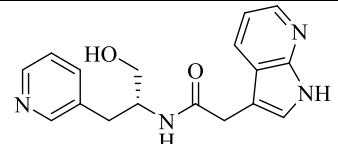
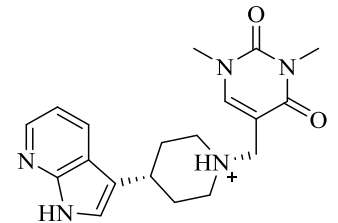
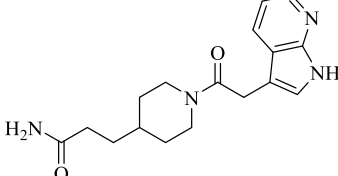
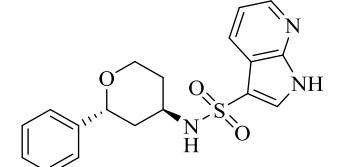
1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

KN439	55		-11.399	-72.066	-11.386	-11.399	-47.533	CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN440	56		-11.383	-77.970	-11.382	-11.383	-48.391	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN273	57		-11.382	-71.003	-11.379	-11.382	-56.323	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)
KN441	58		-11.385	-72.818	-11.375	-11.385	-58.296	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

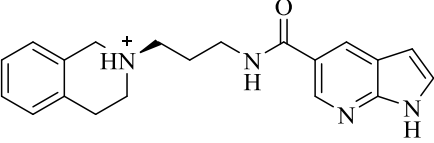
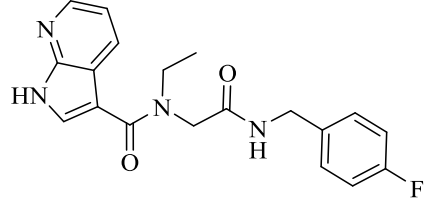
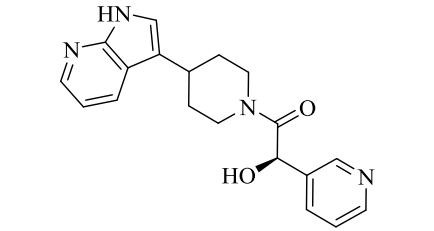
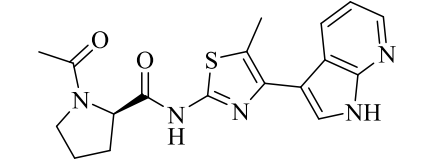
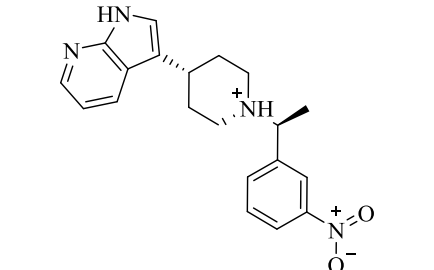
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN442	59		-11.374	-73.170	-11.370	-11.374	-52.130	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (водородная)
KN443	60		-11.371	-74.322	-11.370	-11.371	-54.007	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN444	61		-11.370	-82.809	-11.368	-11.370	-57.929	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π-π)
KN445	62		-11.359	-62.088	-11.356	-11.359	-54.412	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

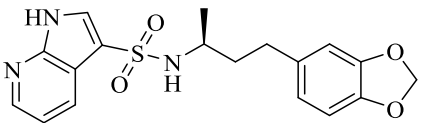
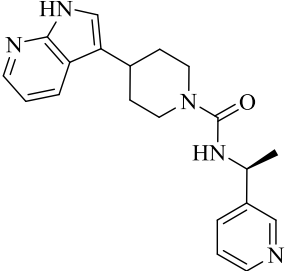
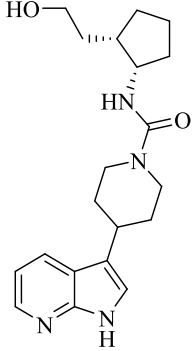
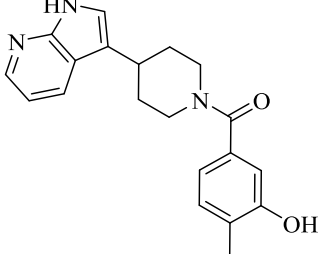
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN446	63		-11.343	-77.808	-11.335	-11.343	-59.386	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN110	64		-11.333	-73.384	-11.323	-11.333	-55.125	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN447	65		-11.388	-66.926	-11.322	-11.388	-53.197	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)
KN314	66		-11.323	-78.182	-11.321	-11.323	-53.098	ASP855 (водородная) CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET766 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN448	67		-11.318	-72.239	-11.318	-11.318	-54.726	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

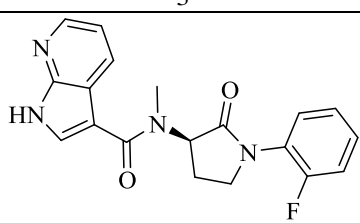
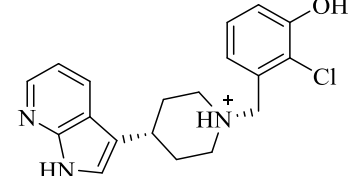
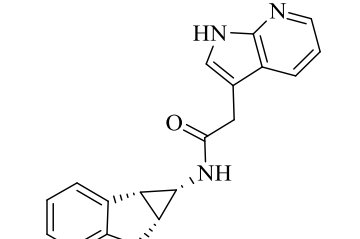
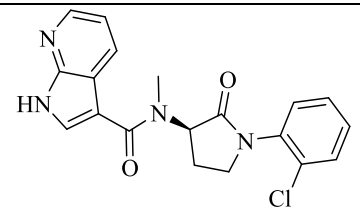
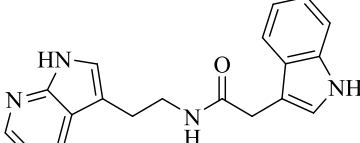
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN49	68		-11.339	-80.651	-11.318	-11.339	-68.662	MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN449	69		-11.303	-82.255	-11.303	-11.303	-63.590	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN450	70		-11.300	-78.929	-11.300	-11.300	-54.431	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная) PHE856 (π - π)
KN451	71		-11.289	-85.863	-11.289	-11.289	-57.626	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная) THR854 (водородная)
KN452	72		-11.309	-57.576	-11.288	-11.309	-55.013	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π -катионная)

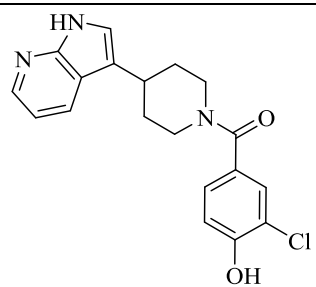
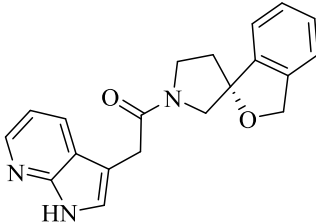
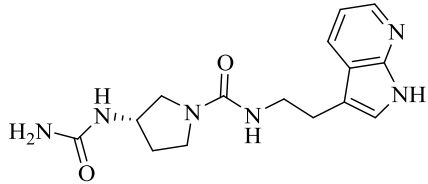
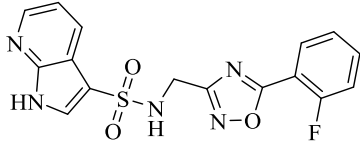
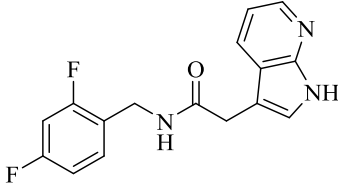
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN453	73		-11.287	-80.115	-11.287	-11.287	-54.910	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN454	74		-11.295	-71.263	-11.286	-11.295	-52.154	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN455	75		-11.289	-68.658	-11.285	-11.289	-47.206	CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) THR854 (водородная)
KN456	76		-11.283	-78.049	-11.283	-11.283	-61.045	GLN791 (водородная) THR790 (водородная)

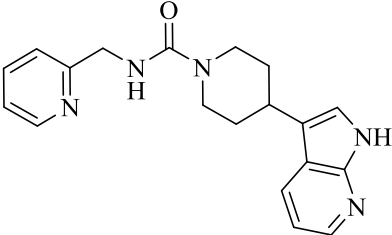
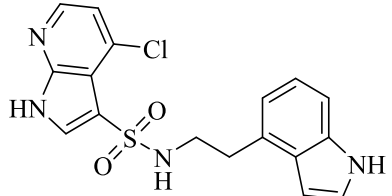
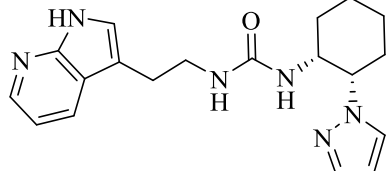
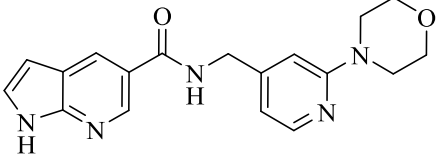
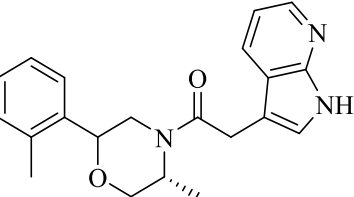
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN457	77		-11.278	-82.358	-11.278	-11.278	-61.896	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN458	78		-11.496	-58.410	-11.271	-11.496	-55.883	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN459	79		-11.272	-68.633	-11.271	-11.272	-54.056	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN460	80		-11.259	-74.998	-11.259	-11.259	-63.944	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN461	81		-11.253	-78.832	-11.250	-11.253	-52.390	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

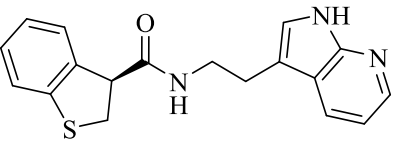
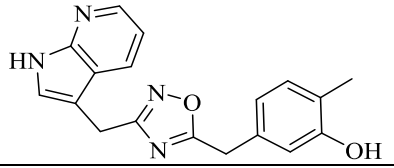
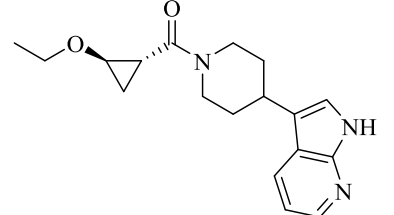
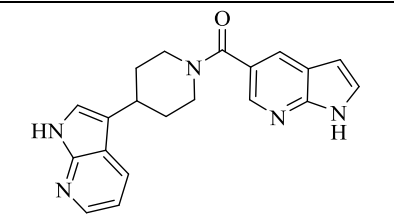
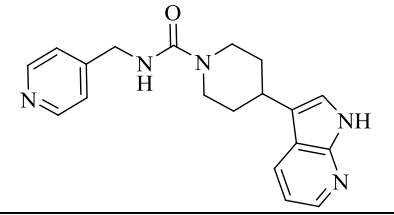
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN462	82		-11.544	-79.941	-11.242	11.544	-57.119	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN463	83		-11.239	-73.033	-11.237	-11.239	66.813	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN464	84		-11.236	-95.696	-11.233	-11.236	-47.522	ASP855 (водородная) CYS775 (водородная) MET766 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN465	85		-11.238	-89.480	-11.228	-11.238	-67.259	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN466	86		-11.227	-63.350	-11.226	-11.227	-42.000	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

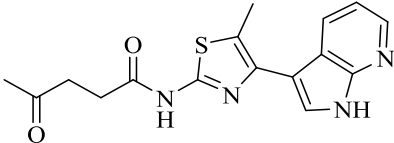
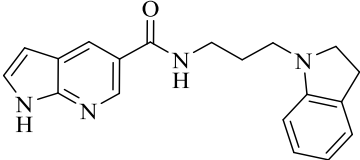
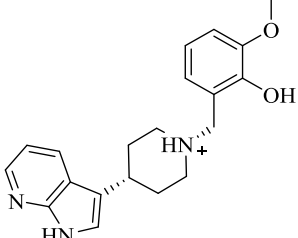
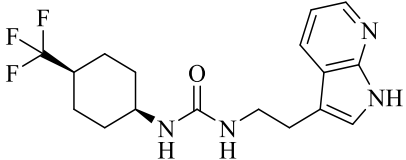
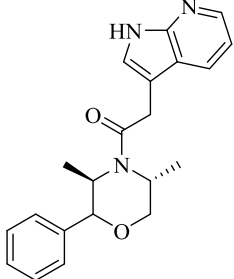
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN467	87		-11.220	-73.051	-11.222	-11.220	-57.993	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN468	88		-11.198	-84.494	-11.198	-11.198	-54.107	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN469	89		-11.195	-85.383	-11.195	-11.195	-50.977	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN470	90		-11.188	-82.775	-11.188	-11.188	-58.361	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN471	91		-11.167	-75.535	-11.166	-11.167	-64.710	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

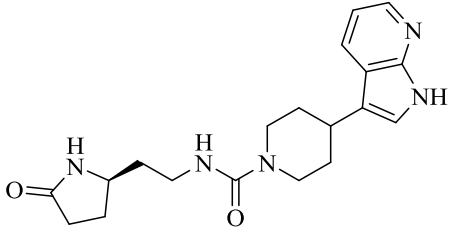
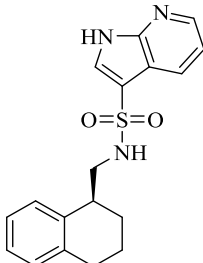
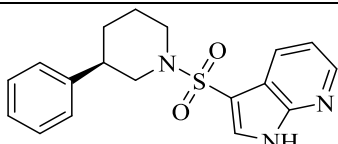
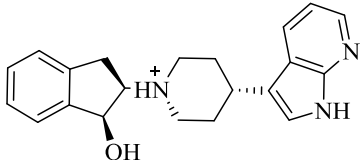
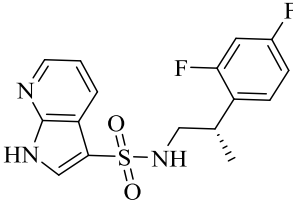
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN472	92		-11.166	-71.749	-11.163	-11.166	-50.636	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN124	93		-11.163	-82.745	-11.163	-11.163	-60.792	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π-катионная) PHE856 (водородная)
KN473	94		-11.166	-66.934	-11.163	-11.166	-51.174	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN474	95		-11.482	-78.224	-11.160	-11.482	-50.166	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π-π, водородная)
KN475	96		-11.166	-72.834	-11.159	-11.166	-54.738	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π-π)

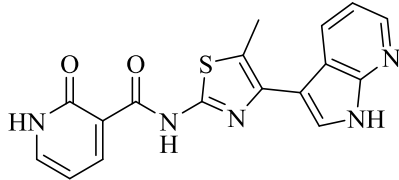
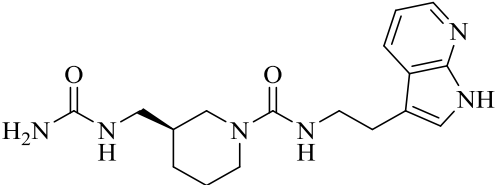
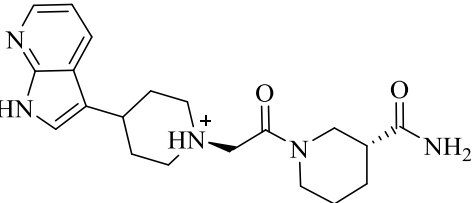
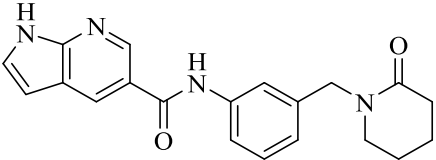
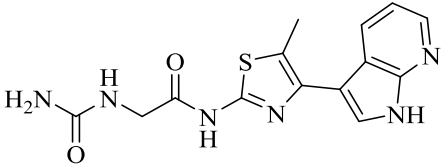
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN476	97		-11.158	-76.094	-11.158	-11.158	-61.389	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN147	98		-11.155	-87.231	-11.155	-11.155	-60.073	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN477	99		-11.200	-59.903	-11.144	-11.200	-58.895	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN478	100		-11.146	-81.351	-11.143	-11.146	-56.820	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN230	101		-11.143	-71.257	-11.141	-11.143	-59.012	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

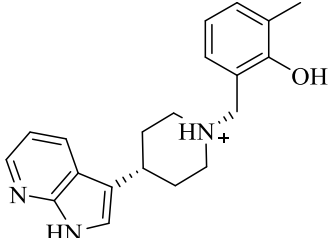
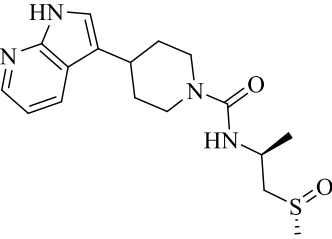
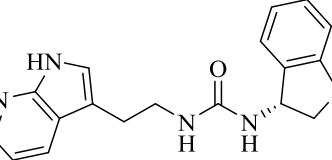
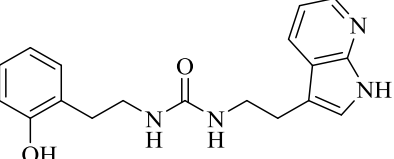
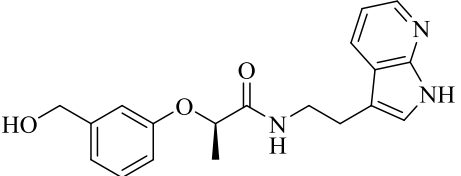
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN479	102		-11.144	-80.433	-11.141	-11.144	-64.080	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790(водородная)
KN85	103		-11.140	-69.998	-11.140	-11.140	-52.642	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854(водородная) PHE856 (π - π)
KN480	104		-11.135	-59.040	-11.135	-11.135	-53.514	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN481	105		-11.143	-59.07	-11.125	-11.143	-59.931	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN482	106		-11.106	-73.016	-11.106	-11.106	-51.858	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854(водородная) PHE856 (π - π)

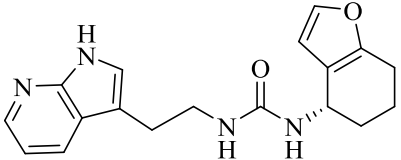
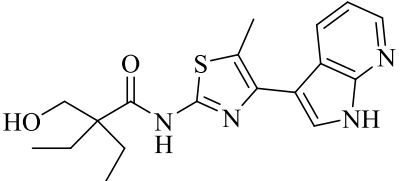
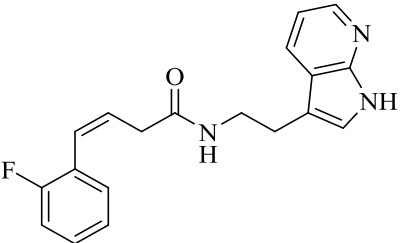
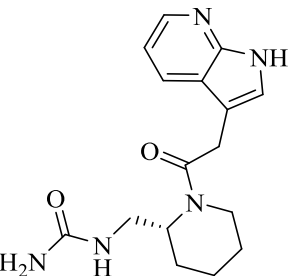
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN483	107		-11.090	-92.063	-11.090	-11.090	-65.172	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790(водородная) PHE856 (π - π)
KN484	108		-11.091	-103.234	-11.088	-11.091	-50.769	ASP855 (водородная) CYS775 (водородная) MET766 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN485	109		-11.151	-69.957	-11.084	-11.151	-42.017	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN486	110		-11.084	-81.824	-11.084	-11.084	-62.547	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная) THR854 (водородная)
KN487	111		-11.079	-84.302	-11.079	-11.079	-50.625	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)

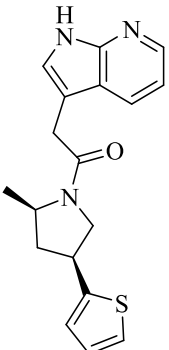
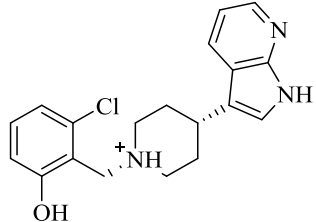
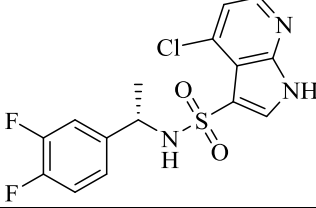
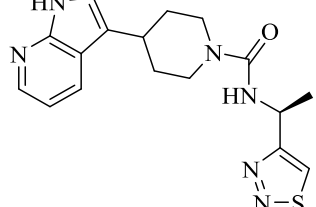
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN488	112		-11.107	-57.887	-11.076	-11.107	-65.276	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN489	113		-11.068	-78.544	-11.065	-11.068	48.909	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN490	114		-11.068	-87.906	-11.065	-11.068	-56.675	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN234	115		-11.063	-87.986	-11.063	-11.063	-66.266	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN491	116		-11.063	-85.860	-11.060	-11.063	-59.138	CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

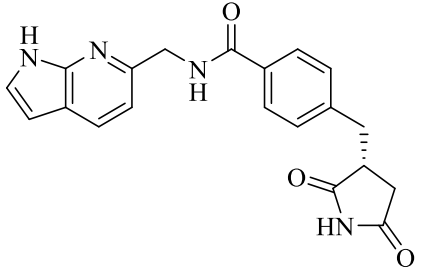
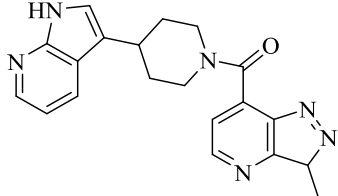
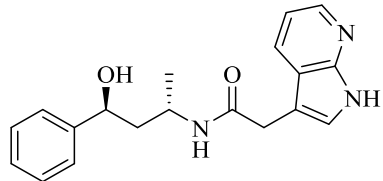
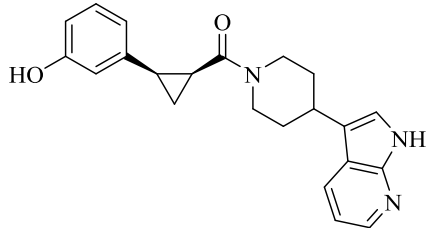
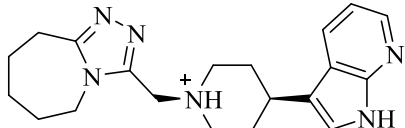
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN492	117		-11.062	-83.184	-11.059	-11.062	-58.553	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN493	118		-11.055	-67.985	-11.054	-11.055	-42.103	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная) PHE856(водородная)
KN494	119		-11.053	-82.361	-11.051	-11.053	-53.749	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (водородная)
KN495	120		-11.052	-69.056	-11.050	-11.052	-57.009	ALA722 (водородная) ASN842 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

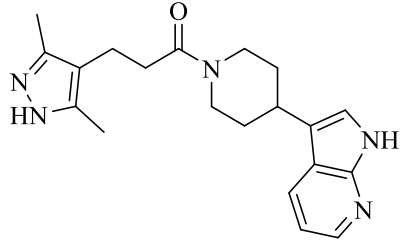
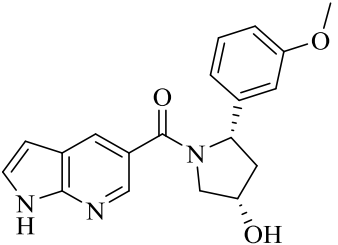
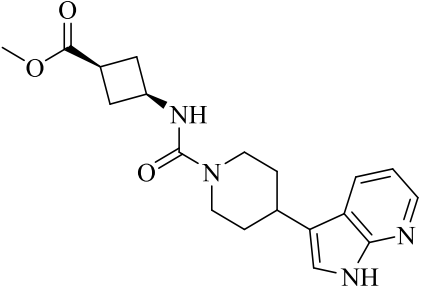
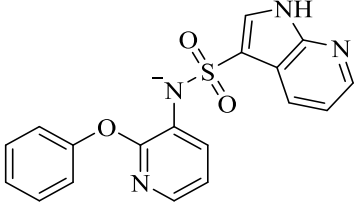
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN496	121		-11.048	-79.334	-11.046	-11.048	-61.022	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN497	122		-11.175	-51.225	-11.045	-11.175	-65.527	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN498	123		-11.044	-69.764	-11.044	-11.044	-46.661	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN499	124		-11.046	-73.897	-11.043	-11.046	-56.578	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

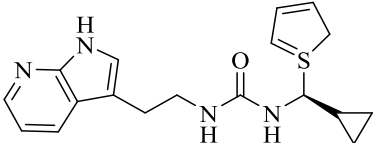
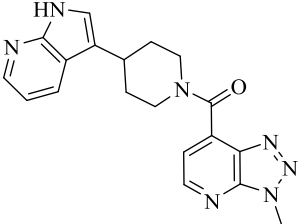
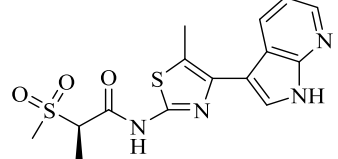
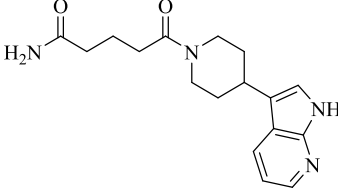
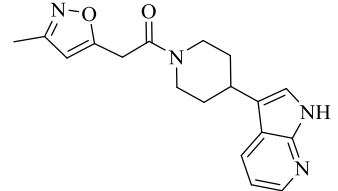
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN500	125		-11.029	-92.220	-11.029	-11.029	-56.043	MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (π - π)
KN501	126		-11.031	-70.305	-11.031	-11.031	50.889	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN502	127		-11.029	-77.749	-11.027	-11.029	-52.360	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN272	128		-11.026	-81.917	-11.026	-11.026	-36.849	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN503	129		-11.368	-59.128	-11.024	-11.368	-56.174	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN504	130		-11.021	-76.121	-11.021	-11.021	-48.648	CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN505	131		-11.019	-65.669	-11.018	-11.019	-52.823	ASN842 (водородная) MET793 (водородная)
KN506	132		-11.021	-76.371	-11.018	-11.021	-54.555	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN507	133		-11.297	-74.387	-11.017	-11.297	-51.008	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (солевой мостик)

Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN508	134		-11.010	-84.475	-11.007	-11.010	-60.476	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN509	135		-11.009	-77.955	-11.006	-11.009	-58.111	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN510	136		-11.015	-80.478	-11.000	-11.015	-49.795	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN511	137		-11.004	-70.156	-11.000	-11.004	-52.589	CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET766 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN512	138		-10.980	-66.419	-10.977	-10.980	-48.967	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

Продолжение таблицы А.4

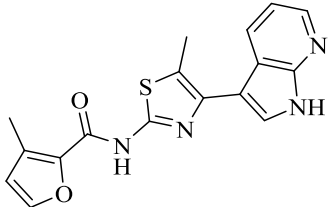
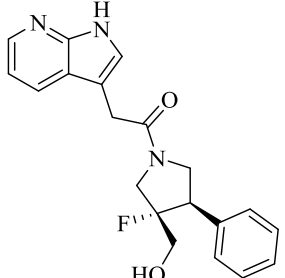
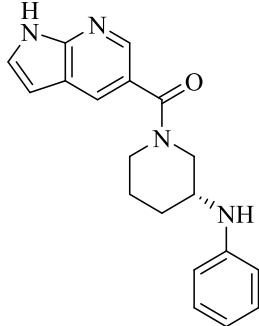
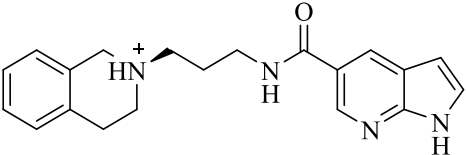
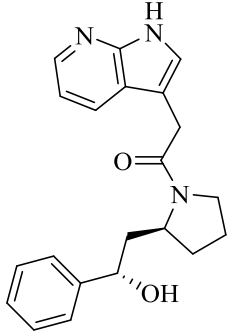
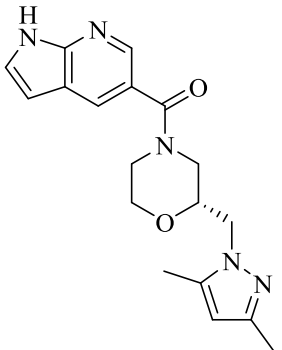
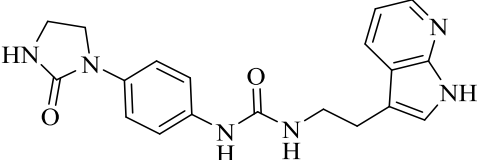
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN513	139		-10.980	-70.665	-10.976	-10.980	-63.588	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN514	140		-10.964	-79.607	-10.962	-10.964	-50.919	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

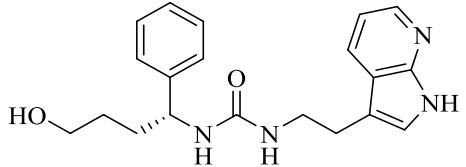
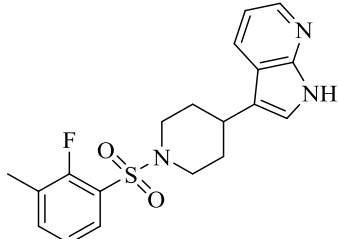
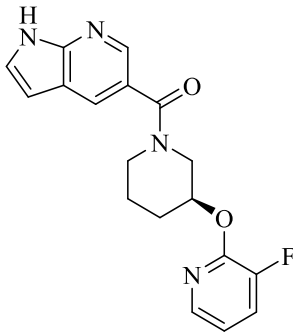
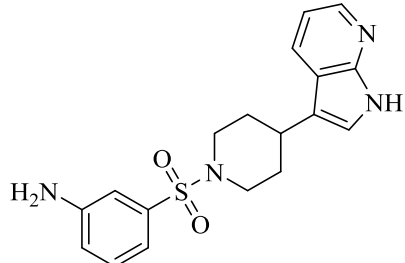
Таблица А.5 – EGFRwt (5) (PDB: 1XKK)

Код соединения	№	Структура	Glidegscore	Glideemodel	Dockingscore	XPgscore	MMGBSAdGBind	Ключевые взаимодействия
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN513	1		-12.191	-67.996	-12.191	-12.191	-66.024	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π-π)

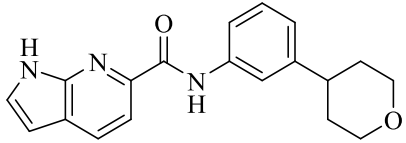
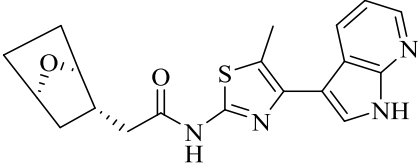
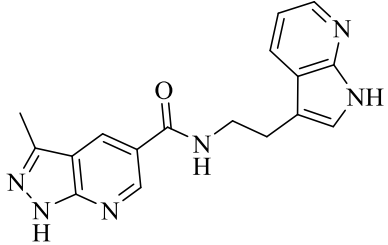
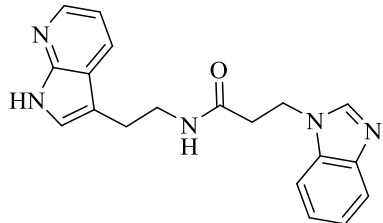
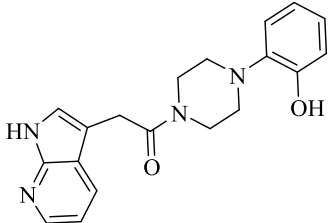
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN49	2		-12.139	-74.636	-12.119	-12.139	-66.183	МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная) РНЕ856 (π - π)
KN514	3		-12.084	-78.962	-12.082	-12.084	-51.818	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) МЕТ793 (водородная) РНЕ856 (π - π)
KN515	4		-11.654	-64.281	-11.654	-11.654	-62.859	МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная)
KN516	5		-11.604	-82.778	-11.601	-11.604	-57.129	МЕТ793 (водородная) РНЕ856 (π - π)

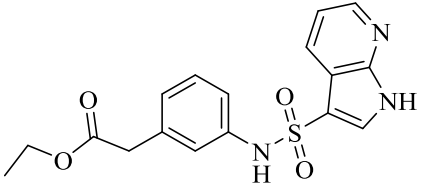
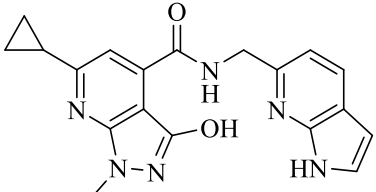
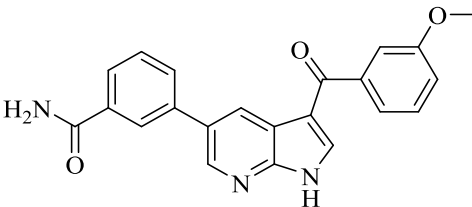
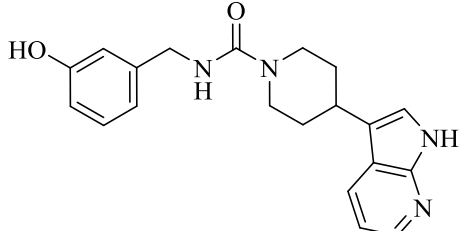
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN517	6		-11.596	-87.783	-11.959	-11.596	-54.105	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) LEU788 (водородная) PHE856 (π - π)
KN518	7		-11.590	-63.985	-11.593	-11.590	-60.510	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN296	8		-11.580	-76.213	-11.580	-11.580	-60.510	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN519	9		-11.554	-72.401	-11.557	-11.554	-64.479	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)

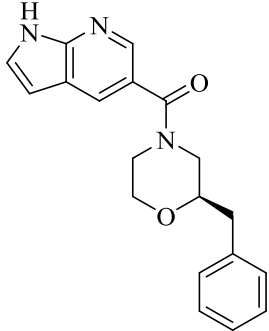
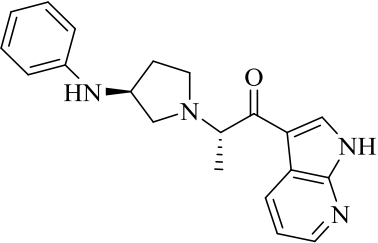
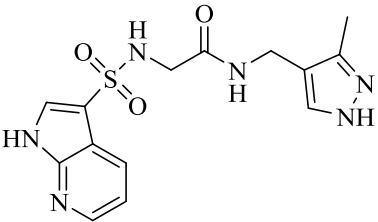
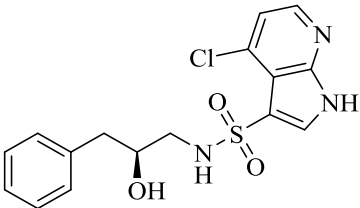
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN91	10		-11.476	-71.786	-11.476	-11.476	-63.254	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная) THR854 (водородная)
KN520	11		-11.472	-77.693	-11.471	-11.472	-65.553	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN521	12		-11.463	-83.294	-11.482	-11.463	-58.873	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN17	13		-11.419	-83.829	-11.369	-11.419	-66.403	MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN522	14		-11.316	-80.301	-11.316	-11.316	-63.261	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

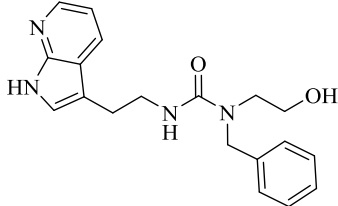
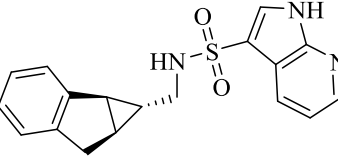
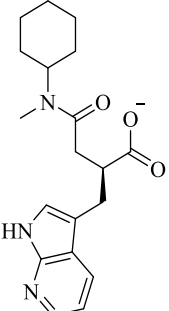
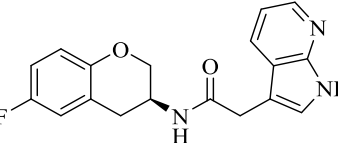
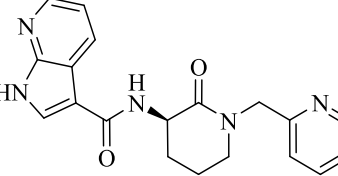
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN523	15		-11.293	-82.757	-11.316	-11.293	-58.698	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)
KN524	16		-11.544	-98.118	-11.284	-11.544	-57.450	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN525	17		-11.274	-87.528	-11.274	-12.274	-62.787	MET793 (водородная) LEU788 (водородная)
KN526	18		-11.264	-71.802	-11.264	-11.264	-57.291	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

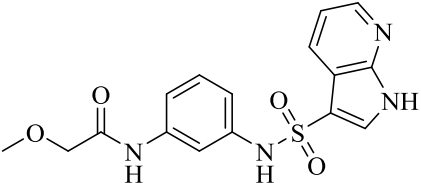
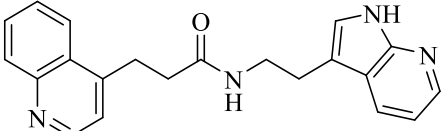
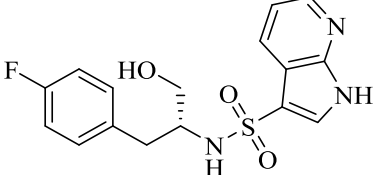
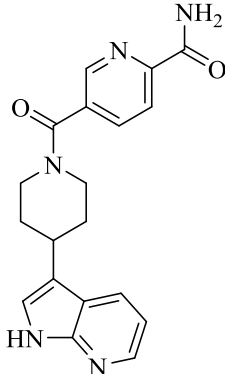
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN527	19		-11.260	-70.452	-11.260	-11.260	-65.914	МЕТ793 (водородная) ТНР854 (водородная) РНЕ856 (π-π)
KN528	20		-11.263	-75.734	-12.257	-12.263	-64.416	GLN791 (водородная) МЕТ793 (водородная) РНЕ856 (π-π)
KN529	21		-11.645	-90.994	-11.234	-11.645	-61.389	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) МЕТ793 (водородная) РНЕ856 (π-π, водородная)
KN530	22		-11.230	-77.013	-11.230	-11.230	-58.188	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) МЕТ793 (водородная)

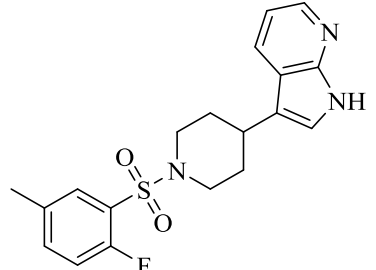
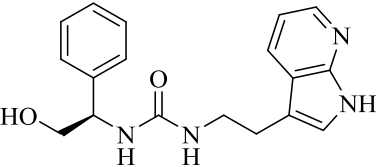
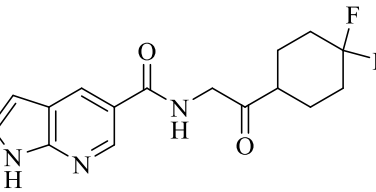
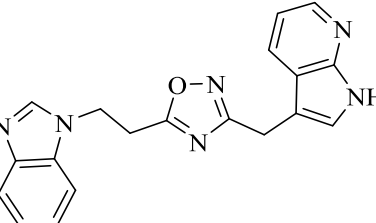
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN531	23		-11.226	-88.077	-11.223	-11.226	-54.560	MET793 (водородная)
KN532	24		-11.207	-79.117	-11.207	-11.207	-62.465	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN533	25		-11.177	-62.742	-11.177	-11.177	-33.940	GLN791 (водородная) LYS745 (солевой мостик)
KN534	26		-11.177	-70.890	-11.176	-11.177	-59.568	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN535	27		-11.142	-78.640	-11.142	-11.142	-55.864	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

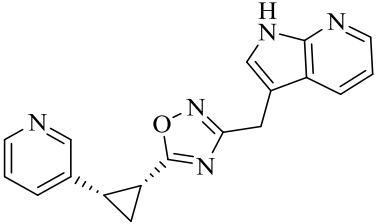
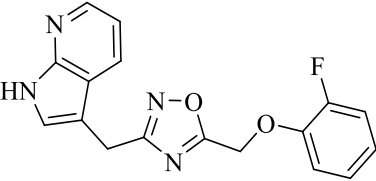
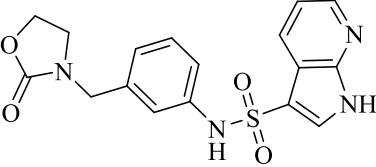
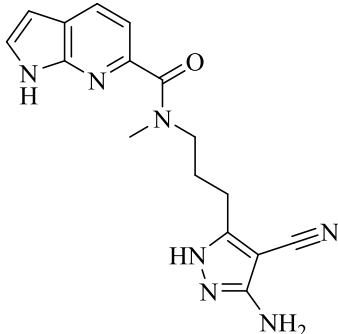
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN536	28		-11.168	-77.765	-11.138	-11.168	-55.362	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)
KN537	29		-11.140	-83.597	-11.117	-11.140	-49.145	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN538	30		-11.089	-69.767	-11.089	-11.089	-49.433	ALA743 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LEU788 (водородная)
KN539	31		-11.091	-94.087	-11.088	-11.091	-70.037	ALA722 (водородная) ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) CYS797 (водородная) MET793 (водородная)

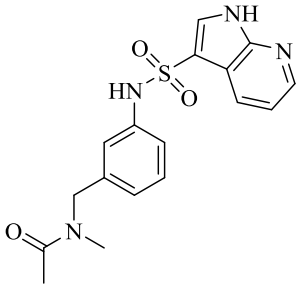
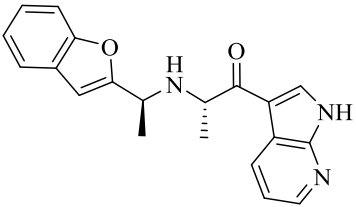
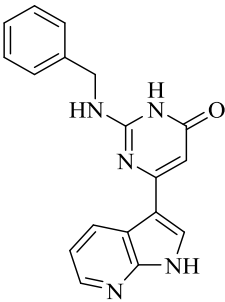
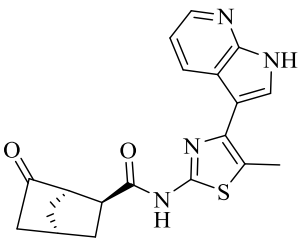
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN540	32		-11.077	-64.301	-11.080	-11.077	-51.960	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN541	33		-11.077	-83.553	-11.080	-11.077	-58.161	MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN542	34		-11.073	-65.652	-11.073	-11.073	-45.989	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN45	35		-11.118	-85.226	-11.067	-11.118	-52.078	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная) PHE856 (π - π)

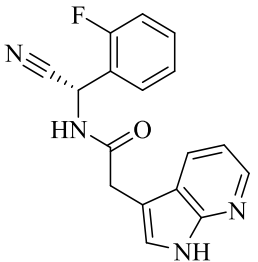
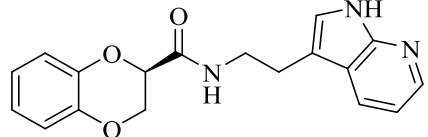
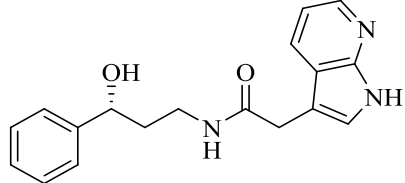
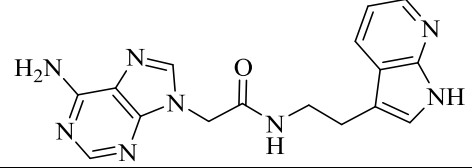
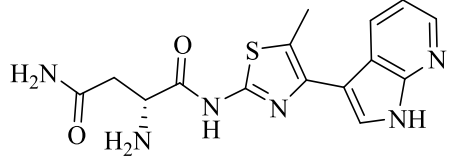
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN542	36		-11.070	-68.278	-11.063	-11.070	-55.533	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN543	37		-11.064	-79.200	-11.062	-11.064	-63.682	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN544	38		-11.060	-86.139	-11.076	-11.060	-62.494	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN545	39		-11.044	-91.229	-11.043	-11.044	-52.775	MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

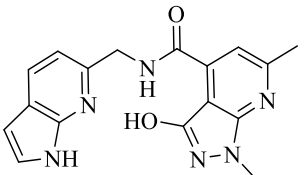
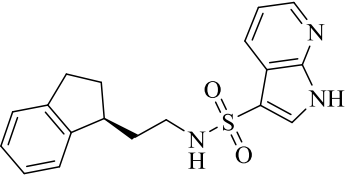
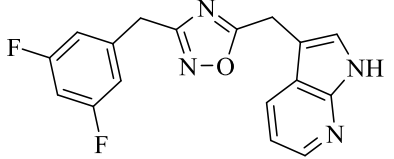
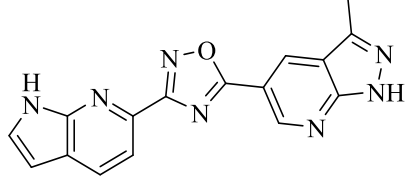
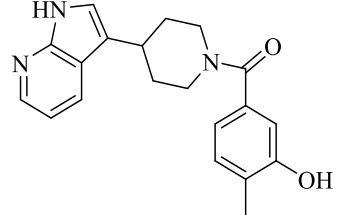
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN546	40		-11.034	-86.809	-11.050	-11.034	-62.647	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN547	41		-11.285	-82.983	-11.026	-11.285	-62.803	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN548	42		-11.079	-80.892	-11.013	-11.079	-55.715	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (π - π)
KN549	43		-11.004	-69.172	-11.003	-11.004	-53.222	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)

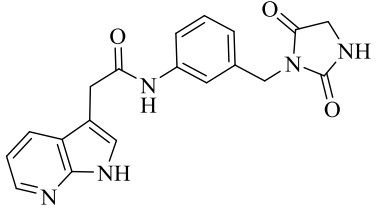
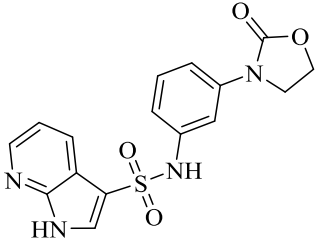
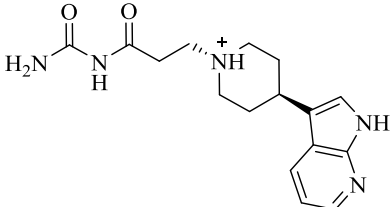
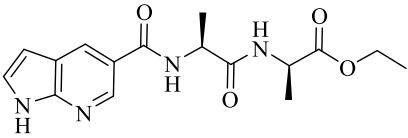
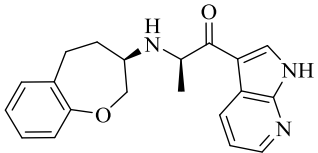
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN550	44		-10.998	-67.448	-10.989	-10.998	-57.876	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN551	45		-10.982	-78.278	-10.979	-10.982	-50.062	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная) PHE856 (π - π)
KN552	46		-10.979	-74.749	-11.980	-10.979	-57.692	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN553	47		-10.964	-87.279	-10.964	-10.964	-47.739	MET793 (водородная)
KN554	48		-10.956	-85.086	-11.336	-10.956	-60.345	ALA722 (водородная) ASN842 (водородная) ASP837 (водородная) ASP855 (водородная) MET793 (водородная)

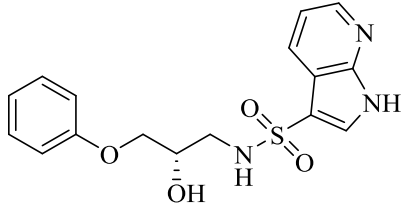
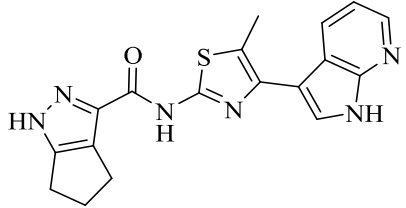
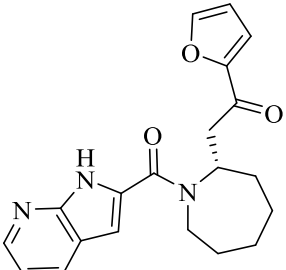
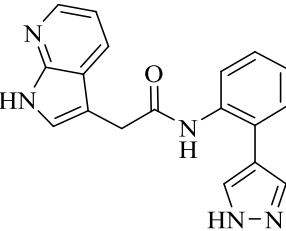
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN555	49		-10.943	-90.329	-11.204	-10.943	-49.648	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN556	50		-10.934	-68.949	-10.934	-10.934	-63.597	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN557	51		-10.926	-76.401	-10.928	-10.926	-60.294	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN558	52		-10.935	-79.302	-10.916	-10.935	-59.582	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN559	53		-10.904	-68.718	-10.904	-10.904	-49.234	GLN791 (водородная) PHE856(водородная)

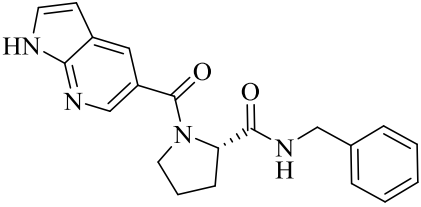
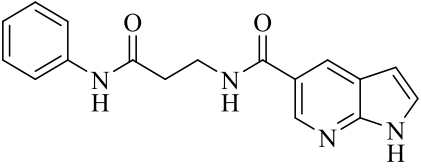
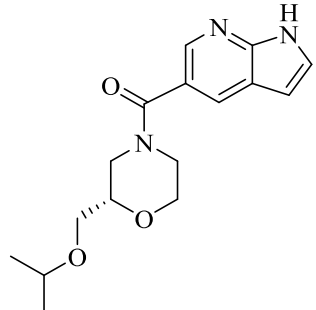
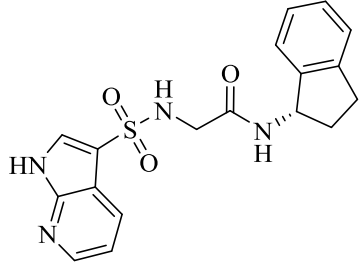
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN560	54		-10.905	-99.710	-10.901	-10.905	-55.311	МЕТ793 (водородная)
KN561	55		-10.934	-76.539	-10.887	-10.934	-54.039	GLN791 (водородная) МЕТ793 (водородная) THR790 (водородная)
KN562	56		-10.893	-77.264	-10.886	-10.893	-72.998	ALA722 (водородная) ASN842 (водородная) ASP837 (водородная) ASP855 (водородная) МЕТ793 (водородная)
KN563	57		-10.884	-77.958	-10.884	-10.884	-46.087	ASP855 (водородная) МЕТ793 (водородная)
KN564	58		-10.966	-75.266	-10.875	-10.966	-61.559	GLN791 (водородная) МЕТ793 (водородная) PHE856 (π-π)

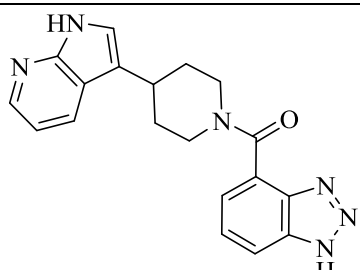
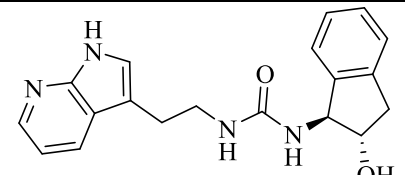
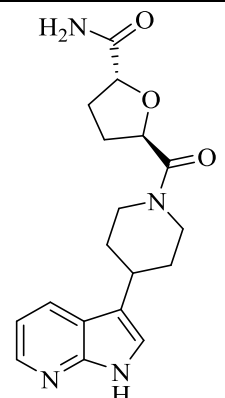
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN565	59		-10.869	-78.728	-10.869	-10.869	-56.815	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN566	60		-11.275	-83.205	-10.864	-11.275	-54.488	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN567	61		-10.860	-63.691	-10.860	-10.860	-57.615	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN568	62		-10.863	-81.537	-10.859	-10.863	-51.105	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) PHE856 (π - π)

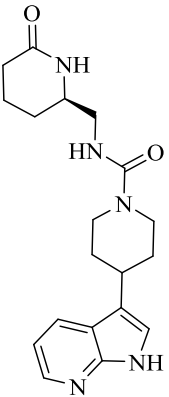
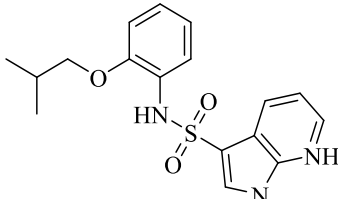
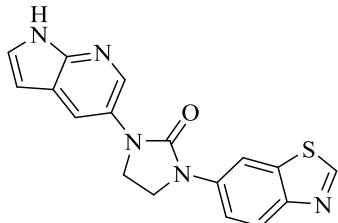
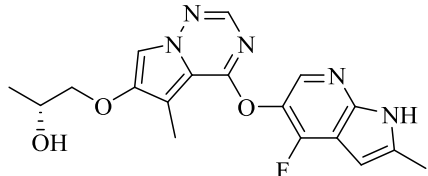
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN248	63		-10.855	-81.337	-10.855	-10.855	-54.602	МЕТ793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN256	64		-10.855	-84.681	-10.855	-10.855	-53.573	МЕТ793 (водородная)
KN569	65		-10.829	-65.439	-10.829	-10.829	-50.810	МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная)
KN570	66		-10.825	-80.067	-10.825	-10.825	-57.089	GLN791 (водородная) МЕТ793 (водородная) PHE856 (π - π)

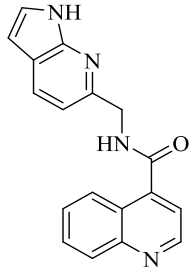
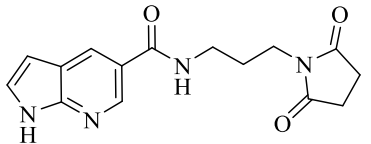
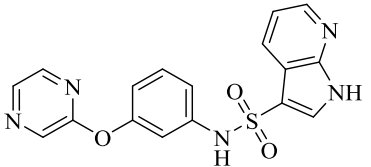
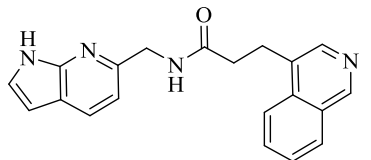
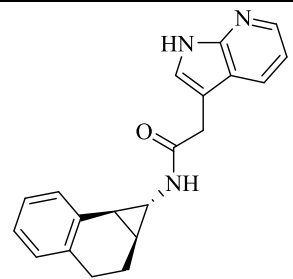
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN571	67		-11.824	-76.361	-10.821	-11.824	-53.549	CYS775 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN572	68		-10.821	-80.614	-10.824	-10.821	-63.881	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN573	69		-10.823	-76.217	-10.819	-10.823	-55.668	ALA722 (водородная) ASN842 (водородная) ASP837 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (водородная)

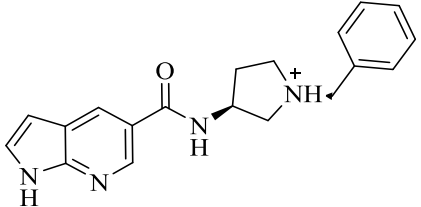
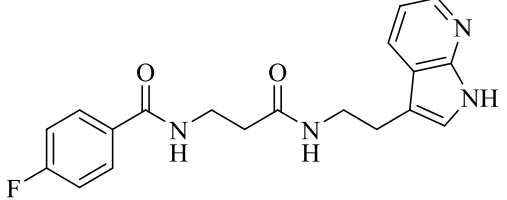
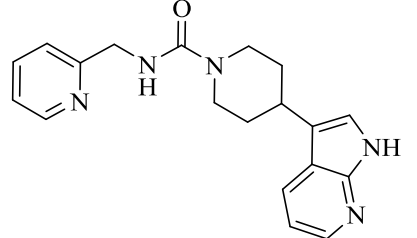
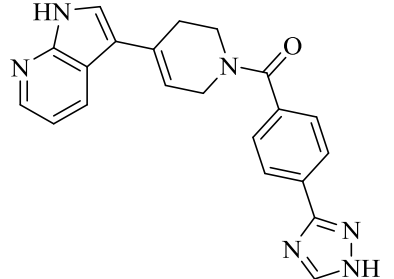
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN574	70		-10.823	-63.379	-10.819	-10.823	-39.363	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная) THR854 (водородная)
KN575	71		-10.813	-67.252	-10.822	-10.813	-53.986	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN576	72		-10.807	-75.087	-10.806	-10.807	-64.065	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN577	73		-10.804	-83.829	-10.801	-10.804	-51.972	ASP800 (водородная) CYS797 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π-катионная)

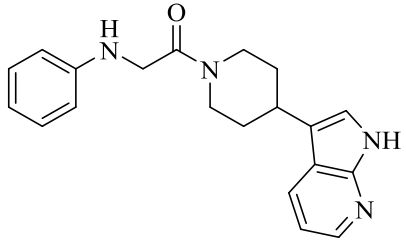
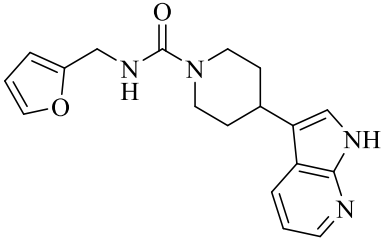
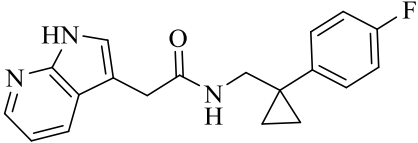
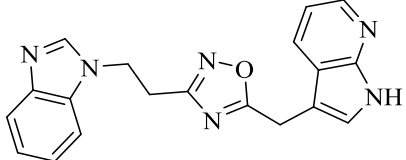
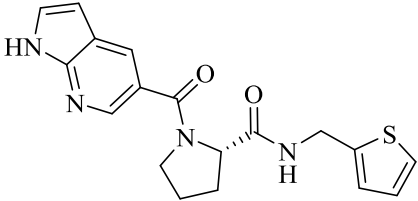
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN193	74		-10.799	-81.800	-10.799	-10.799	-60.201	МЕТ793 (водородная)
KN578	75		-10.797	-71.166	-10.797	-10.797	-49.229	МЕТ793 (водородная) THR790 (водородная) THR854 (водородная)
KN579	76		-10.827	-94.023	-10.792	-10.827	-67.770	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) МЕТ793 (водородная) PHE856 (π-π)
KN580	77		-10.792	-84.592	-10.827	-10.792	-64.138	МЕТ793 (водородная) PHE856 (π-π)
KN581	78		-10.789	-57.825	-10.788	-10.789	-51.258	GLN791 (водородная) МЕТ793 (водородная) PHE856 (π-π)

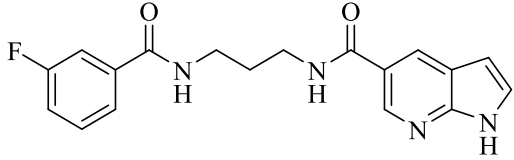
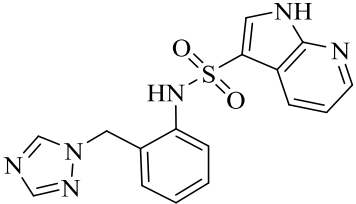
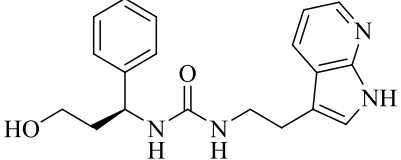
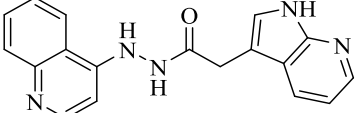
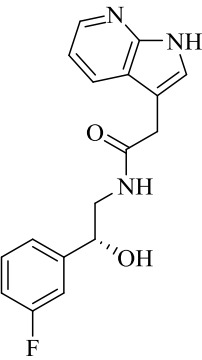
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN16	79		-10.789	-57.825	-10.788	-10.789	-72.762	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN582	80		-10.781	-81.709	-10.783	-10.781	-60.395	MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN380	81		-10.789	-68.845	-10.780	-10.789	-57.047	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN583	82		-10.960	-87.468	-10.765	-10.960	-59.046	ASP837 (водородная) CYS797 (водородная) MET793 (водородная)

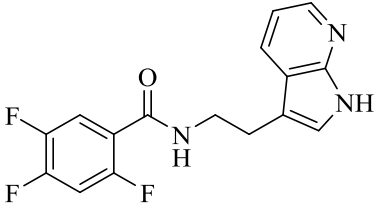
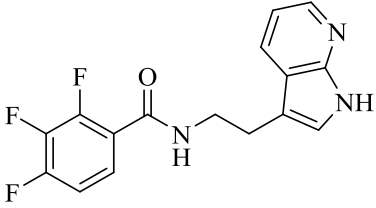
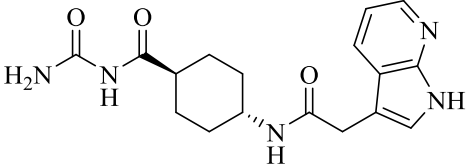
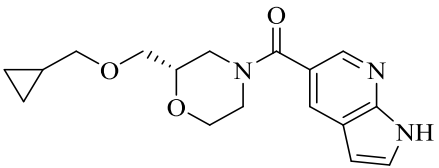
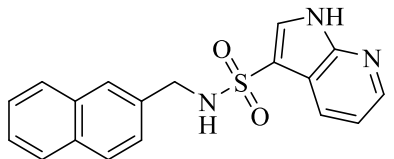
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN584	83		-10.764	-69.819	-10.764	-10.764	-53.462	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN585	84		-10.767	-66.547	-10.764	-10.767	-57.327	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN586	85		-10.763	-71.610	-10.761	-10.763	-47.689	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN587	86		-10.760	-88.388	-10.811	-10.760	-49.022	MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN588	87		-10.753	-78.681	-10.753	-10.753	-56.109	MET793 (водородная)

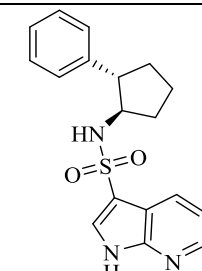
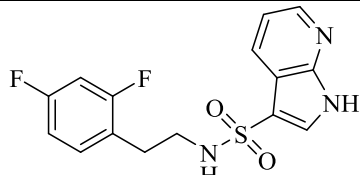
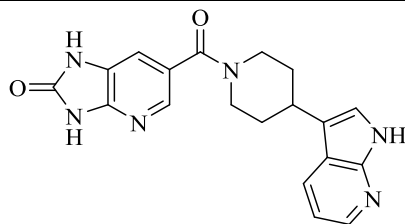
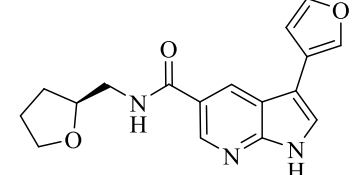
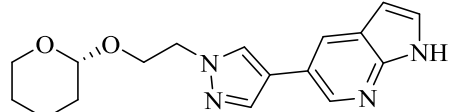
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN589	88		-10.749	-88.812	-10.749	-10.749	-63.009	MET793 (водородная)
KN590	89		-10.749	-74.898	-10.797	-10.749	-52.854	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN591	90		-10.748	-87.104	-10.752	-10.748	-55.702	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN592	91		-10.747	-89.296	-10.747	-10.747	-53.000	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN593	92		-10.748	-71.358	-10.747	-10.748	-50.242	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

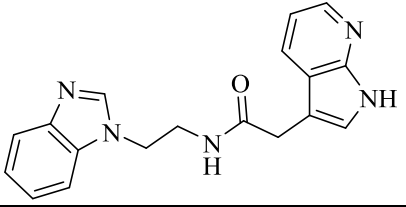
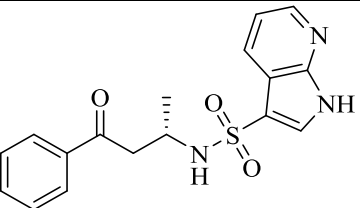
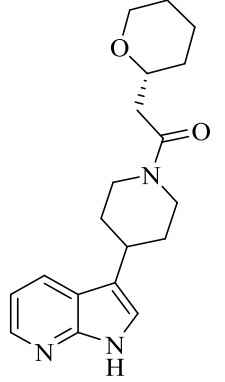
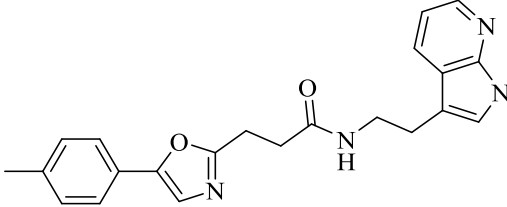
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN594	93		-10.747	-63.188	-10.745	-10.747	-54.876	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN595	94		-10.746	-69.111	-10.743	-10.746	-54.205	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN596	95		-10.742	-84.058	-10.741	-10.742	-64.030	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) MET793 (водородная)
KN597	96		-10.737	-72.804	-10.737	-10.737	-50.163	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN598	97		-10.735	-74.880	-10.735	-10.735	-55.524	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

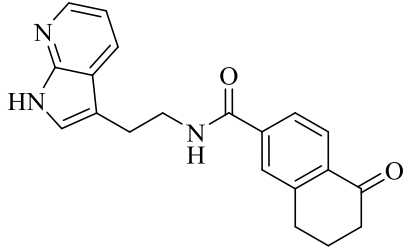
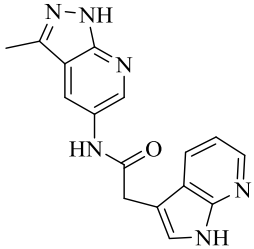
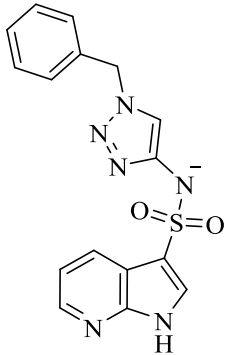
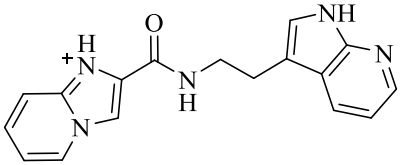
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN599	98		-10.733	-70.622	-10.733	-10.733	-60.035	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN600	99		-10.731	-67.026	-10.731	-10.731	-40.381	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN273	100		-10.731	-82.535	-10.731	-10.731	-57.417	ALA722 (водородная) ASP855 (водородная) CYS797 (водородная) MET793 (водородная)
KN601	101		-10.723	-69.571	-10.723	-10.723	-56.602	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN602	102		-10.720	-76.023	-10.719	-10.720	-65.417	ASP855 (водородная) MET793 (водородная)

Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN603	103		-10.716	-80.917	-10.776	-10.716	-53.978	MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN604	104		-10.713	-74.861	-10.713	-10.713	-53.624	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN605	105		-10.708	-63.933	-10.704	-10.708	-55.726	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN606	106		-10.703	-87.289	-10.705	-10.703	-66.076	THR854 (водородная) PHE856 (π - π)

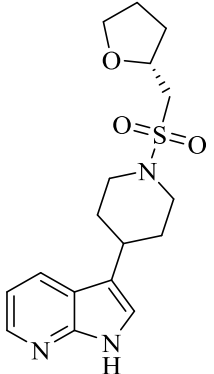
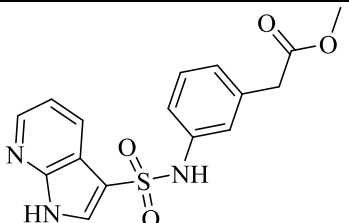
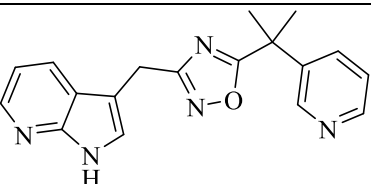
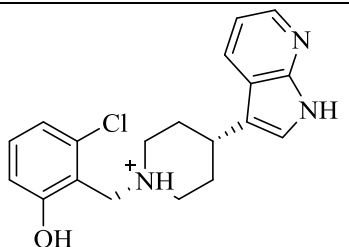
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN607	107		-10.705	-78.508	-10.703	-10.705	-65.041	MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (π - π)
KN608	108		-10.721	-76.956	-10.702	-10.721	-52.339	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN609	109		-10.702	-87.944	-10.752	-10.702	-50.496	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN610	110		-10.738	-77.151	-10.699	-10.738	-58.797	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π -катионная)

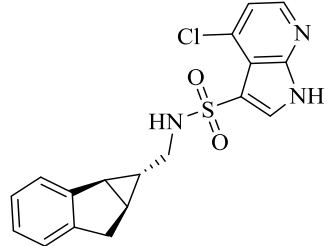
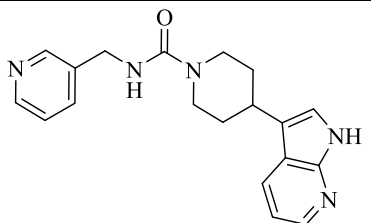
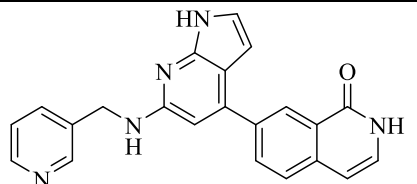
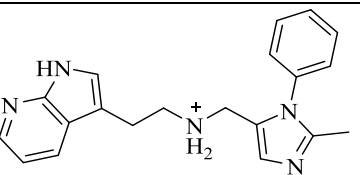
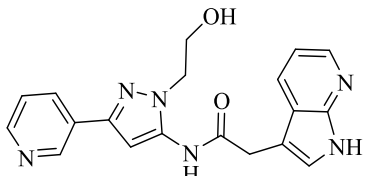
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN611	111		-10.696	-79.051	-10.698	-10.696	-66.195	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная) PHE856 (π - π)
KN612	112		-10.696	-82.924	-10.683	-10.696	-60.532	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN613	113		-10.668	-82.180	-10.668	-10.668	-61.241	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN614	114		-10.665	-75.723	-10.667	-10.665	-55.398	MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN615	115		-10.664	-72.175	-10.664	-10.664	-51.079	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)

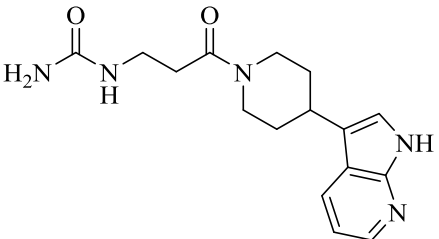
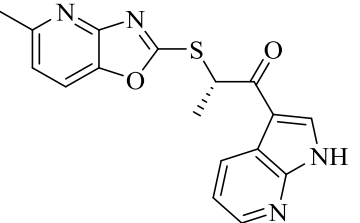
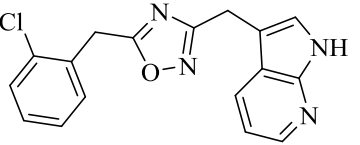
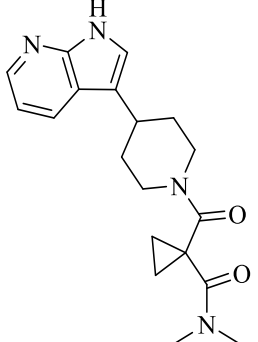
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN616	116		-10.661	-63.904	-10.658	-10.661	-51.230	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN617	117		-10.656	-80.479	-10.687	-10.656	-63.435	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)
KN618	118		-10.654	-77.674	-10.654	-10.654	-60.835	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная) PHE856 (π - π)
KN619	119		-10.776	-54.044	-10.647	-10.776	-62.609	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

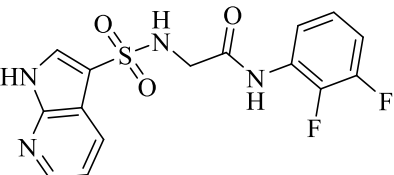
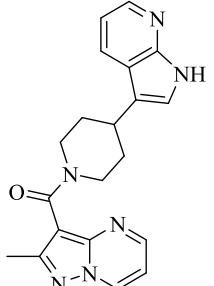
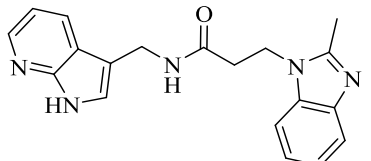
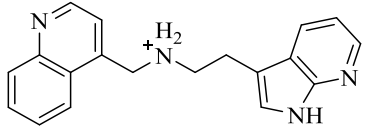
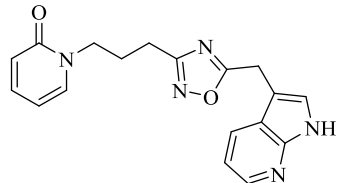
Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN620	120		-10.645	-82.267	-10.645	-10.645	-61.170	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN380	121		-10.651	-68.288	-10.644	-10.651	-59.200	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN621	122		-10.661	-83.133	-10.643	-10.661	-60.843	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN622	123		-10.680	-79.813	-10.640	-10.680	-57.247	ASP855 (водородная, солевой мостик) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN383	124		-10.640	-93.907	-10.640	-10.640	-67.408	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN623	125		-10.639	-81.596	-10.635	-10.639	-63.606	ALA722 (водородная) ASN842 (водородная) ASP837 (водородная) ASP855 (водородная) MET793 (водородная)
KN624	126		-10.630	-69.195	-10.630	-10.630	-58.799	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная) PHE856 (π - π)
KN253	127		-10.628	-79.464	-10.630	-10.628	-65.951	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN625	128		-10.630	-73.483	-10.627	-10.630	-25.994	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)

Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN626	129		-10.625	-76.155	-10.625	-10.625	-53.547	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN627	130		-10.625	-73.655	-10.623	-10.625	-42.302	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN628	131		-10.718	-87.991	-10.621	-10.718	-60.974	MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN629	132		-10.673	-70.289	-10.619	-10.673	-61.398	ASP855 (водородная) MET793 (водородная)
KN630	133		-10.616	-90.488	-10.615	-10.616	-65.099	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR790 (водородная)

Продолжение таблицы А.5

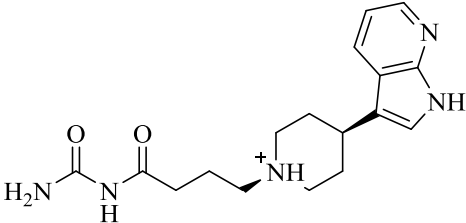
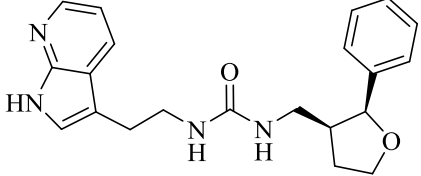
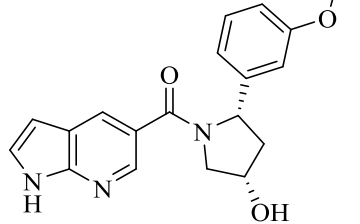
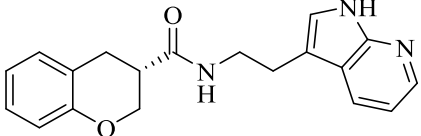
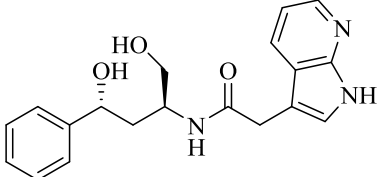
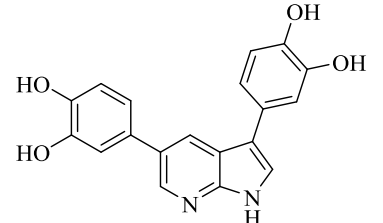
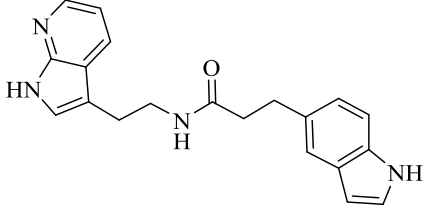
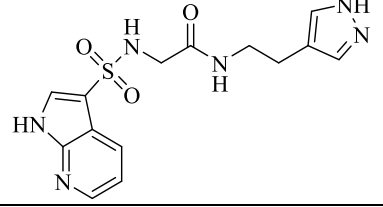
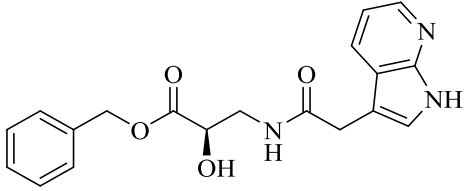
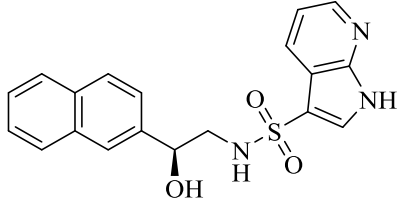
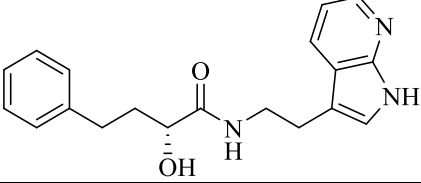
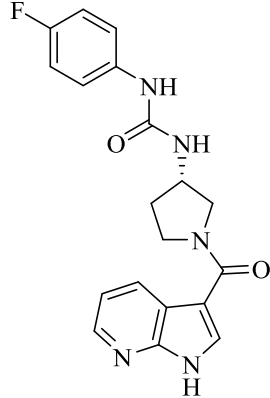
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN631	134		-10.611	-75.161	-10.611	-10.611	-68.558	ALA722 (водородная) ASN842 (водородная) ASP837 (водородная) ASP855 (водородная) MET793 (водородная)
KN632	135		-10.612	-85.882	-10.608	-10.612	-63.380	LYS745 (водородная) PHE856 (π - π)
KN633	136		-10.608	-64.605	-10.608	-10.608	-44.134	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) MET793 (водородная)
KN428	137		-10.609	-81.259	-10.607	-10.609	-63.564	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

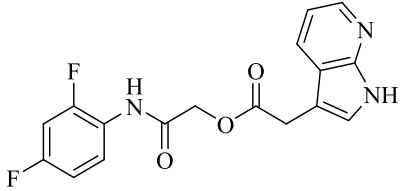
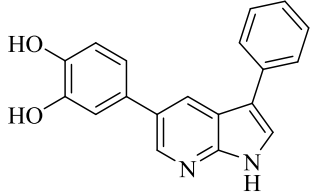
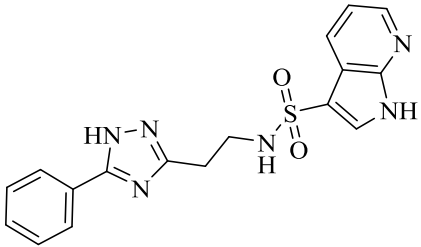
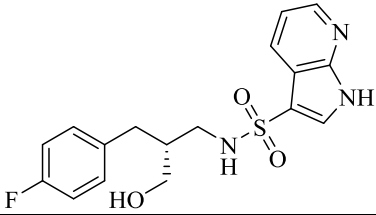
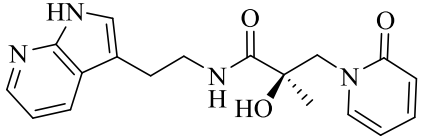
Таблица А.6 –EGFRT790M (PDB: 2JIU)

Код соединения	№	Структура	Glide gscore	Glide emodel	Docking score	XP gscore	MMGBSA dG Bind	Ключевые взаимодействия
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN634	1		-12.429	-77.901	-12.427	-12.429	-64.483	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) ARG841 (водородная) MET793 (водородная)
KN635	2		-12.298	-73.602	-12.298	-12.298	-53.473	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN636	3		-11.452	-82.906	-11.450	-11.452	-55.759	MET793 (водородная) LEU788 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN637	4		-11.439	-77.052	-11.439	-11.439	-45.160	ASN842 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 ($\pi - \pi$)

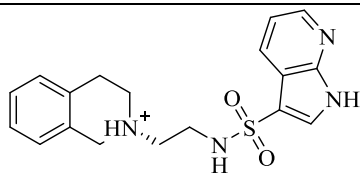
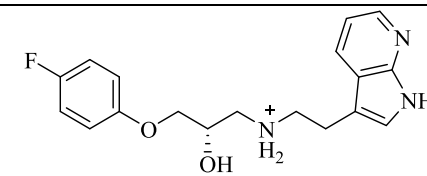
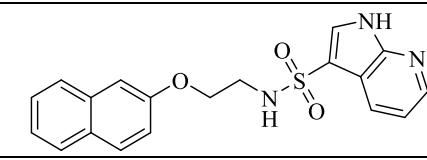
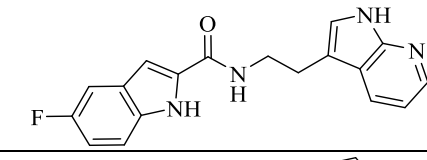
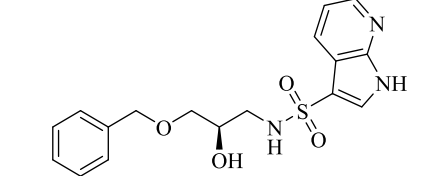
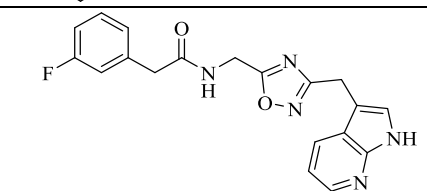
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN638	5		-11.356	-77.591	-11.354	-11.356	-56.711	ASP855 (водородная) MET793 (водородная)
KN639	6		-11.339	-75.790	-11.339	-11.339	-42.063	ASP855 (водородная) MET793 (водородная)
KN640	7		-11.323	-75.764	-11.321	-11.323	-54.369	ASN842 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π-катионная)
KN641	8		-11.314	-81.969	-11.314	-11.314	-48.697	ASP855 (водородная) MET793 (водородная)

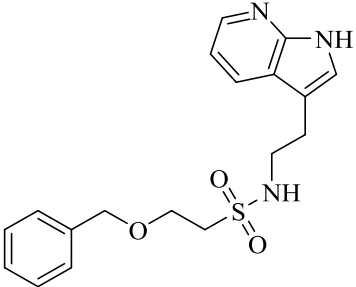
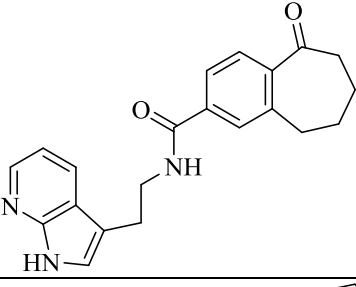
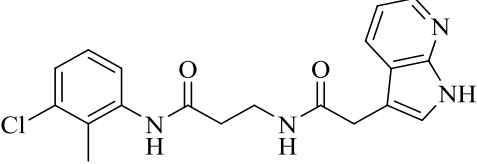
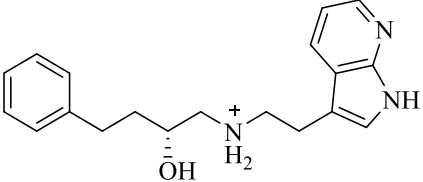
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN642	9		-11.247	-80.720	-11.246	-11.247	-52.996	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная) THR854 (водородная)
KN643	10		-11.232	-70.908	-11.232	-11.232	-51.962	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN644	11		-11.503	-88.497	-11.228	-11.503	-53.586	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная) THR854 (водородная)
KN645	12		-11.225	-78.352	-11.225	-11.225	-29.507	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN646	13		-11.143	-77.004	-11.140	-11.143	-46.227	ASP855 (водородная) MET793 (водородная)

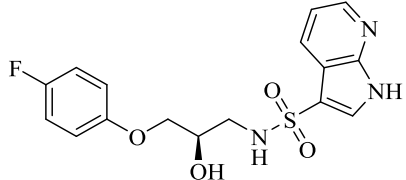
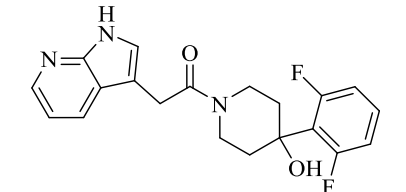
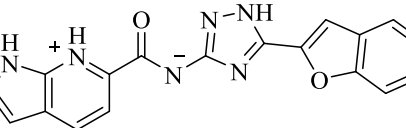
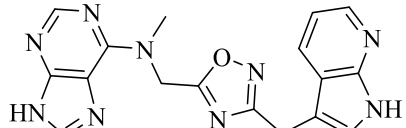
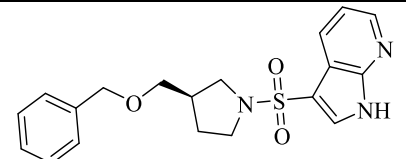
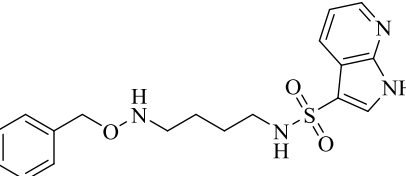
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN647	14		-11.159	-78.882	-11.131	-11.159	-50.201	ASP855 (водородная) MET793 (водородная)
KN648	15		-11.131	-74.087	-11.121	-11.131	-59.823	MET793 (водородная)
KN649	16		-11.112	-84.137	-11.112	-11.112	-49.268	MET793 (водородная) LYS745 (π-катионная)
KN650	17		-11.099	-78.908	-11.096	-11.099	-44.126	MET793 (водородная) LYS745 (π-катионная)
KN651	18		-11.071	-77.061	-11.071	-11.071	-44.757	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN652	19		-11.065	-85.667	-11.063	-11.065	-60.031	MET793 (водородная)

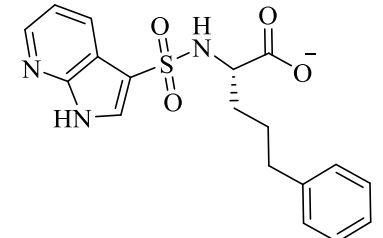
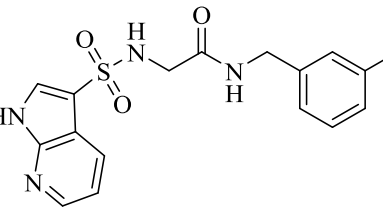
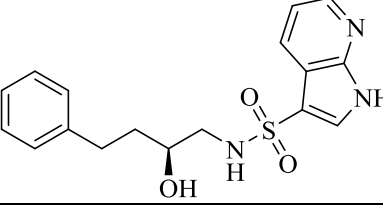
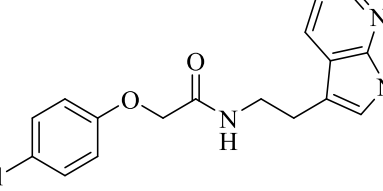
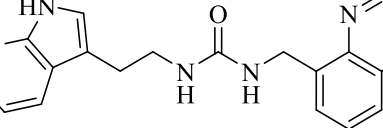
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN653	20		-11.056	-78.655	-11.053	-11.056	-51.977	МЕТ793 (водородная)
KN654	21		-11.050	-66.712	-11.048	-11.050	-39.502	МЕТ793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN655	22		-11.044	-90.197	-11.043	-11.044	-62.817	МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная)
KN656	23		-11.011	-71.967	-11.006	-11.011	-52.213	ASP855 (водородная, солевой мостик) МЕТ793 (водородная) LYS745 (π -катионная)

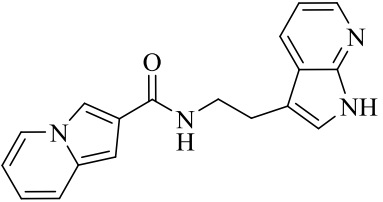
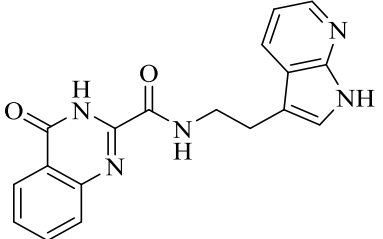
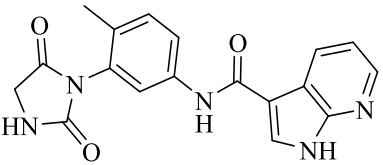
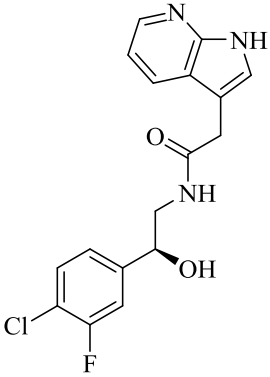
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN657	24		-10.994	-81.410	-10.994	-10.994	-57.725	МЕТ793 (водородная)
KN658	25		-10.939	-63.558	-10.938	-10.939	-44.935	ASP855 (водородная) МЕТ793 (водородная)
KN659	26		-11.097	-64.982	-10.924	-11.097	-42.132	GLI791 (водородная) МЕТ793 (водородная) PRO794 (водородная)
KN660	27		-10.930	-75.240	-10.910	-10.930	-51.722	МЕТ793 (водородная) PHE723 (водородная)
KN661	28		-10.909	-83.124	-10.909	-10.909	-38.320	МЕТ793 (водородная)
KN662	29		-10.882	-77.054	-10.882	-10.882	-49.147	ASP855(водородная) МЕТ793 (водородная)

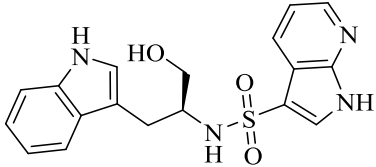
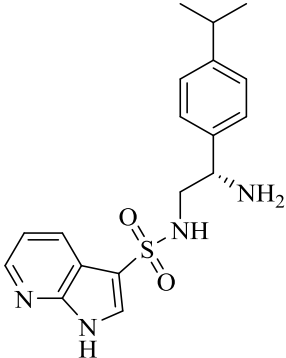
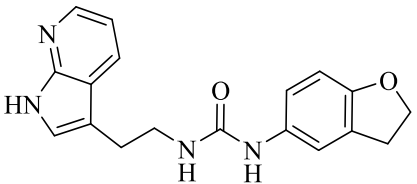
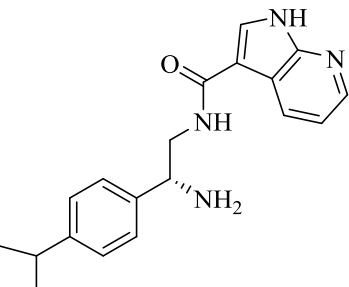
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN663	30		-10.853	-76.479	-10.853	-10.853	-40.982	ASN842(водородная) MET793 (водородная)
KN664	31		-10.841	-83.344	-10.841	-10.841	-53.363	MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN665	32		-10.819	-77.419	-10.819	-10.819	-47.991	ASP855(водородная) MET793 (водородная)
KN666	33		-10.809	-70.773	-10.807	-10.809	-58.879	MET793 (водородная)
KN667	34		-10.805	-67.526	-10.798	-10.805	-46.900	MET793 (водородная)

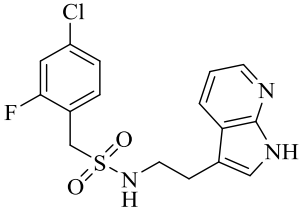
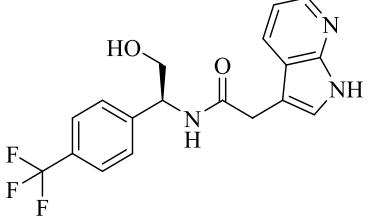
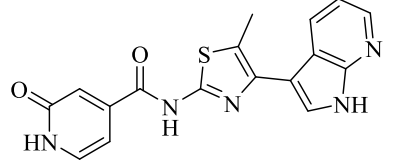
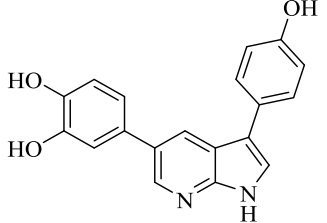
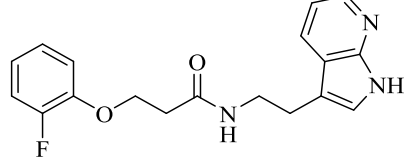
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN668	35		-10.797	-78.827	-10.797	-10.797	-50.354	MET793 (водородная)
KN669	36		-10.875	-73.455	-10.796	-10.875	-54.513	MET793 (водородная) LYS745 (π-катионная)
KN670	37		-10.791	-75.604	-10.790	-10.791	-52.322	MET793 (водородная) LYS745 (π-катионная) PHE723 (водородная)
KN671	38		-10.790	-77.770	-10.789	-10.790	-52.417	ASP855(водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π-катионная)

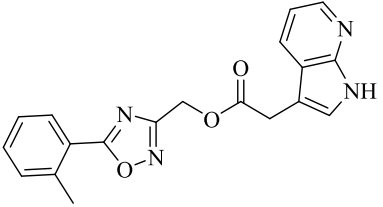
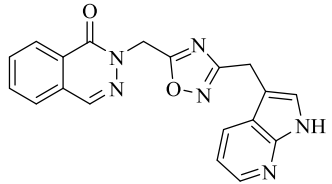
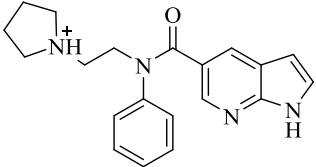
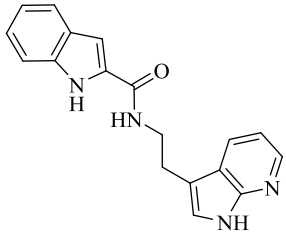
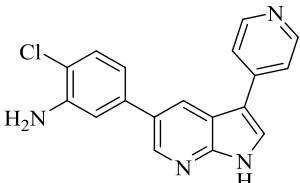
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN672	39		-10.780	-72.969	-10.780	-10.780	-54.841	МЕТ793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN673	40		-10.820	-71.372	-10.780	-10.820	-51.044	ASP855 (водородная, солевой мостик) МЕТ793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN674	41		-10.781	-76.625	-10.778	-10.781	-49.933	МЕТ793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN675	42		-10.805	-64.956	-10.775	-10.805	-57.261	ASP855 (водородная, солевой мостик) МЕТ793 (водородная) LYS745 (π -катионная)

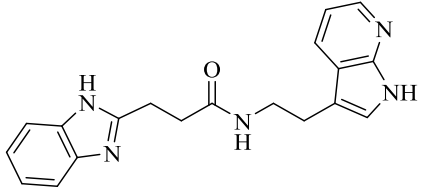
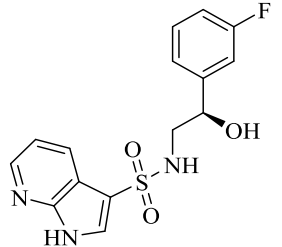
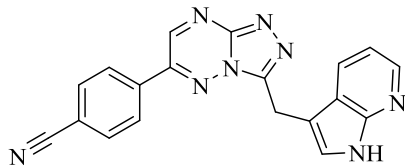
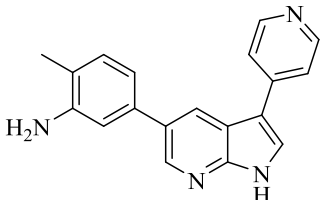
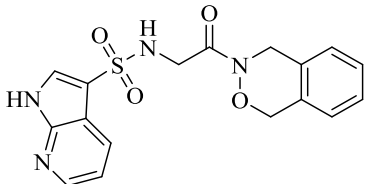
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN676	43		-10.767	-74.259	-10.764	-10.767	-51.953	МЕТ793 (водородная)
KN677	44		-10.763	-68.078	-10.762	-10.763	-45.126	МЕТ793 (водородная) LYS745 (π-катионная)
KN678	45		-10.743	-66.932	-10.743	-10.743	-56.067	МЕТ793 (водородная) PHE723 (водородная)
KN679	46		-10.729	-72.606	-10.729	-10.729	-52.368	МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная)
KN680	47		-10.720	-79.541	-10.718	-10.720	-61.954	МЕТ793 (водородная)

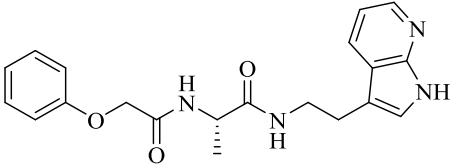
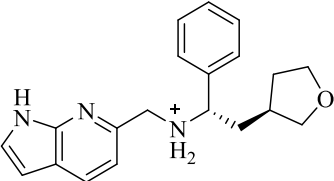
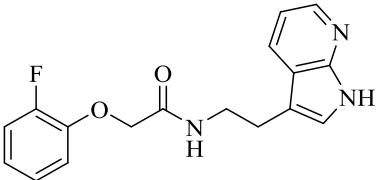
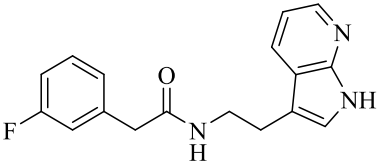
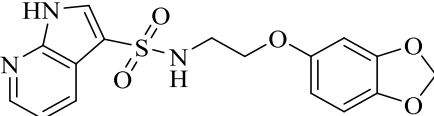
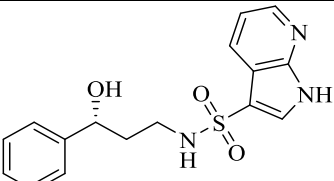
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN681	48		-10.717	-73.038	-10.716	-10.717	-62.668	МЕТ793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN682	49		-10.712	-81.422	-10.710	-10.712	-50.685	МЕТ793 (водородная)
KN683	50		-10.708	-62.745	-10.708	-10.708	-38.108	ASP855 (водородная, солевой мостик) МЕТ793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN684	51		-10.711	-73.807	-10.708	-10.711	-44.134	МЕТ793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN685	52		-10.698	-72.414	-10.698	-10.698	-55.339	МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная)

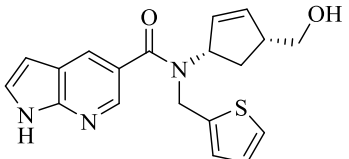
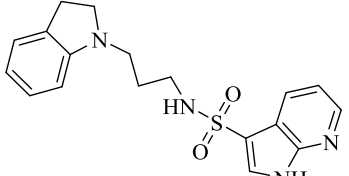
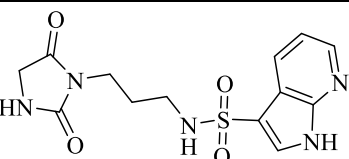
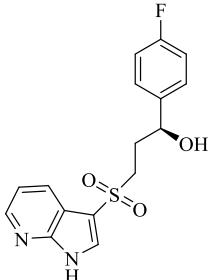
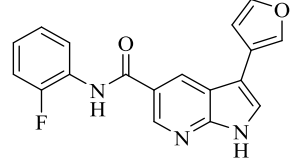
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN686	53		-10.728	-77.611	-10.692	-10.728	-53.819	MET793 (водородная) THR854 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN687	54		-10.687	-73.321	-10.687	-10.687	-42.661	ASP855 (водородная) MET793 (водородная)
KN688	55		-10.685	-85.021	-10.682	-10.685	-61.716	MET793 (водородная)
KN689	56		-10.650	-67.322	-10.650	-10.650	-53.464	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN689	57		-10.647	-77.463	-10.647	-10.647	-56.574	MET793 (водородная)

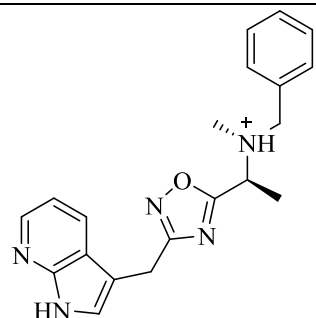
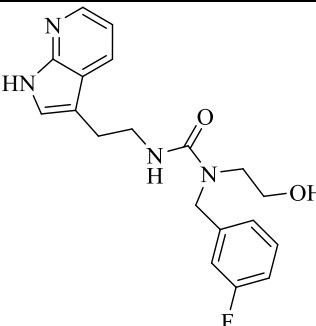
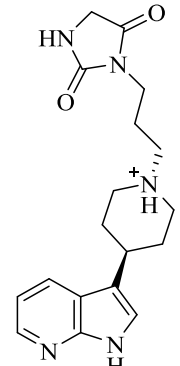
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN690	58		-10.646	-79.190	-10.644	-10.646	-63.779	МЕТ793 (водородная)
KN691	59		-10.697	-64.806	-10.644	-10.697	-50.747	ASP855 (водородная, солевой мостик) МЕТ793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN692	60		-10.645	-74.492	-10.642	-10.645	-60.049	МЕТ793 (водородная)
KN693	61		-10.640	-76.529	-10.638	-10.640	-49.813	МЕТ793 (водородная)
KN694	62		-10.638	-80.944	-10.638	-10.638	-54.791	МЕТ793 (водородная)
KN695	63		-10.622	-76.299	-10.622	-10.622	-53.907	МЕТ793 (водородная)

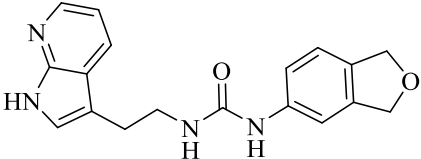
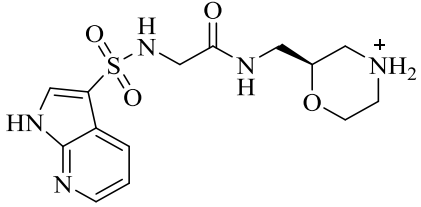
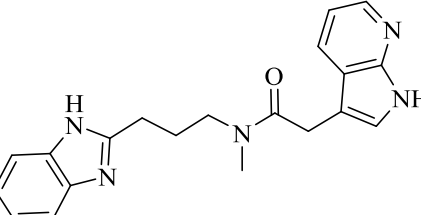
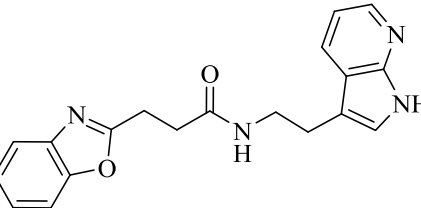
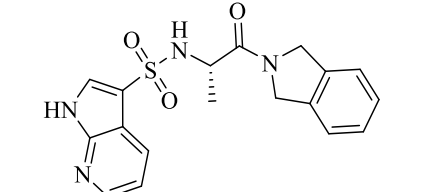
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN696	64		-10.616	-72.959	-10.616	-10.616	-43.215	ARG841 (водородная) MET793 (водородная)
KN697	65		-10.615	-74.013	-10.615	-10.615	-49.500	MET793 (водородная)
KN698	66		-10.590	-68.150	-10.590	-10.590	-51.434	MET793 (водородная) PHE723 (водородная)
KN699	67		-10.587	-74.205	-10.587	-10.587	-37.969	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π-катионная)
KN700	68		-10.583	-67.685	-10.582	-10.583	-56.363	MET793 (водородная) LYS745 (π-катионная)

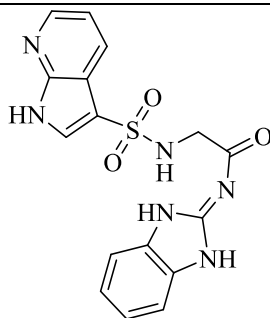
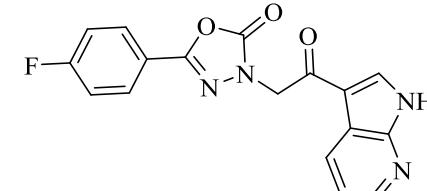
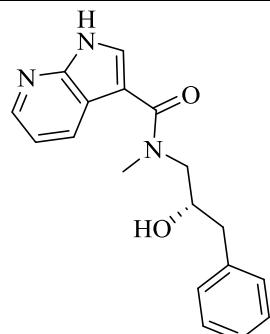
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN701	69		-10.674	-75.091	-10.575	-10.674	-62.502	ASP855 (водородная, солевой мостик) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN702	70		-10.576	-63.140	-10.573	-10.576	-51.457	ASN842 (водородная) ARG841 (водородная) MET793 (водородная)
KN703	71		-10.568	-64.420	-10.568	-10.568	-54.182	MET793 (водородная) PHE723 (водородная)

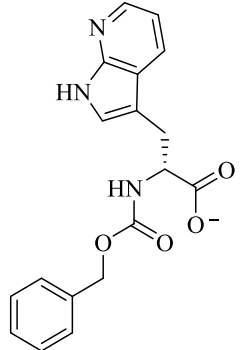
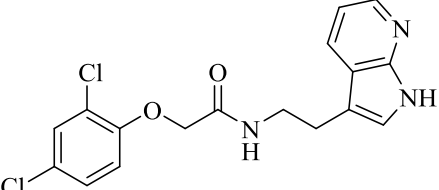
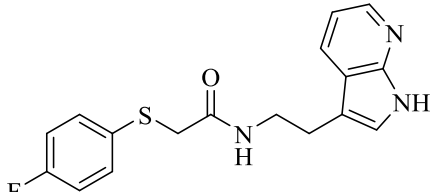
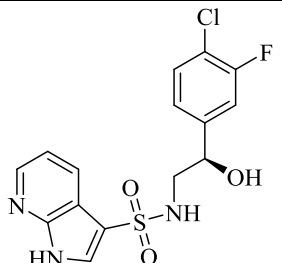
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN704	72		-10.562	-74.975	-10.559	-10.562	-44.850	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN705	73		-10.573	-75.368	-10.558	-10.573	-52.299	ASN842 (водородная) MET793 (водородная)
KN706	74		-10.603	-85.678	-10.556	-10.603	-62.679	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная) THR854 (водородная)
KN707	75		-10.551	-74.167	-10.548	-10.551	-52.510	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN708	76		-10.547	-81.325	-10.547	-10.547	-50.637	MET793 (водородная)

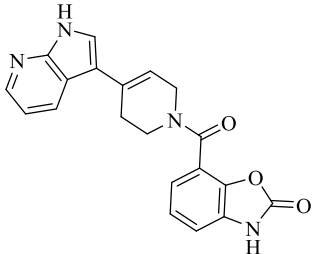
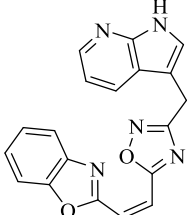
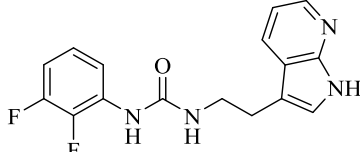
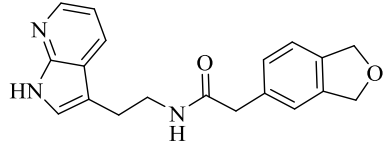
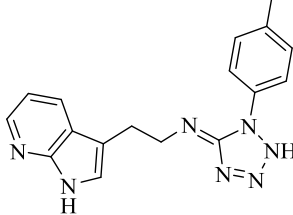
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN709	77		-10.583	-82.332	-10.540	-10.583	-56.204	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная) THR854 (водородная)
KN710	78		-10.540	-73.329	-10.540	-10.540	-49.240	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN711	79		-10.526	-72.835	-10.526	-10.526	-46.270	ASP855 (водородная) MET793 (водородная)

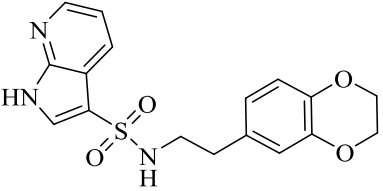
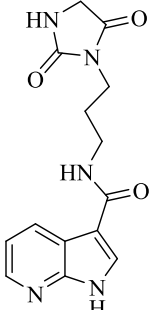
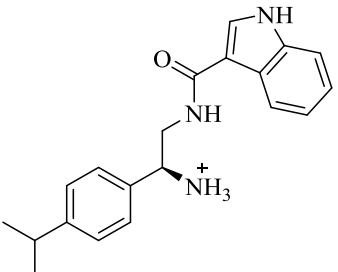
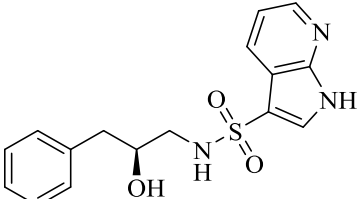
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN712	80		-10.531	-72.356	-10.524	-10.531	-46.425	MET793 (водородная)
KN713	81		-10.526	-78.543	-10.524	-10.526	-62.509	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN714	82		-10.526	-71.294	-10.524	-10.526	-57.167	MET793 (водородная)
KN715	83		-10.523	-83.671	-10.523	-10.523	-47.567	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)

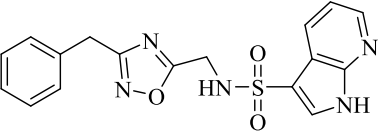
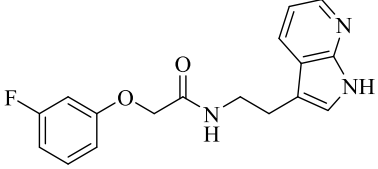
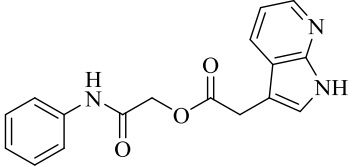
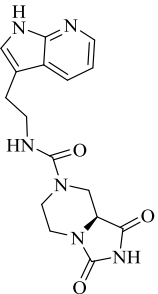
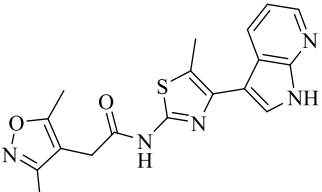
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN716	84		-10.559	-69.271	-10.520	-10.559	-43.773	МЕТ793 (водородная) РНЕ723 (водородная)
KN717	85		-10.520	-74.818	-10.518	-10.520	-56.217	МЕТ793 (водородная) ЛЫS745 (π-катионная)
KN718	86		-10.521	-74.558	-10.517	-10.521	-44.041	МЕТ793 (водородная) ЛЫS745 (π-катионная) ТНR854 (водородная)
KN719	87		-10.503	-73.404	-10.500	-10.503	-54.720	МЕТ793 (водородная) ЛЫS745 (π-катионная)
KN720	88		-10.492	-78.938	-10.491	-10.492	-57.986	МЕТ793 (водородная) ЛЫS745 (π-катионная)

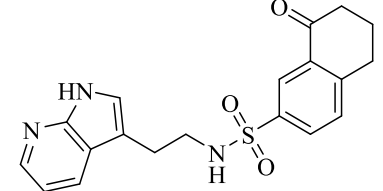
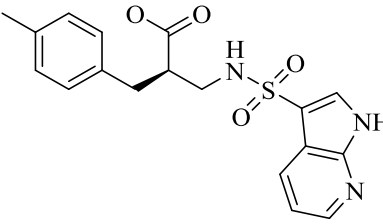
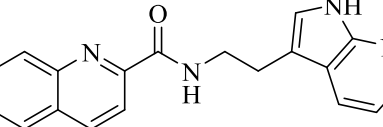
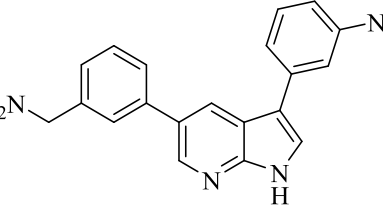
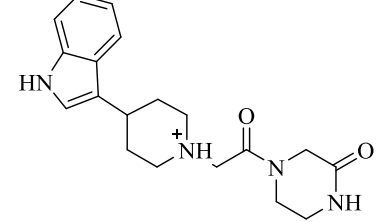
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN721	89		-10.486	-76.171	-10.486	-10.486	-51.964	МЕТ793 (водородная)
KN722	90		-10.486	-64.436	-10.486	-10.486	-51.180	МЕТ793 (водородная) РНЕ723 (водородная)
KN723	91		-10.504	-65.921	-10.475	-10.504	-55.815	ASP855 (водородная, солевой мостик) МЕТ793 (водородная) LYS745 (π-катионная)
KN724	92		-10.472	-74.262	-10.472	-10.472	55.815	МЕТ793 (водородная) THR854 (водородная)

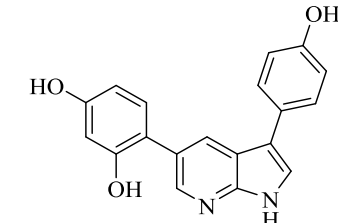
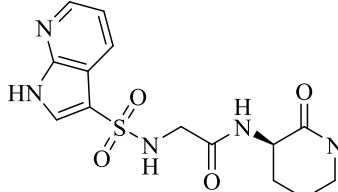
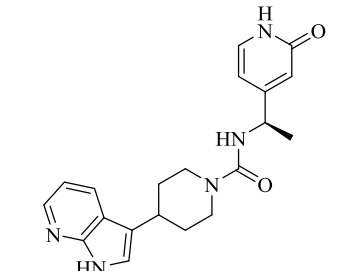
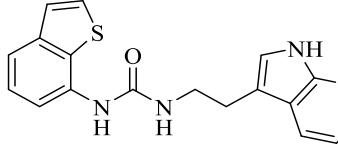
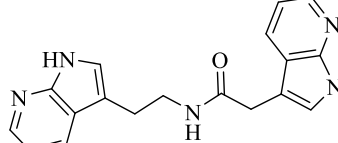
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN725	93		-10.481	-82.355	-10.471	-10.481	-42.665	МЕТ793 (водородная)
KN726	94		-10.470	-70.091	-10.467	-10.470	-55.043	МЕТ793 (водородная)
KN727	95		-10.466	-77.977	-10.465	-10.466	-47.209	МЕТ793 (водородная) LYS745 (π -катионная) THR854 (водородная)
KN728	96		-10.472	-62.560	-10.461	-10.472	-36.522	МЕТ793 (водородная) PHE723 (водородная)
KN729	97		-10.455	-69.243	-10.455	-10.455	-53.702	МЕТ793 (водородная) PHE723 (водородная)

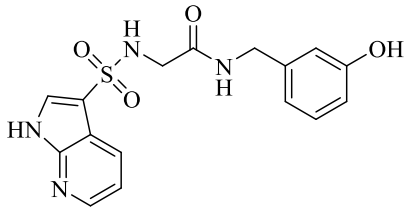
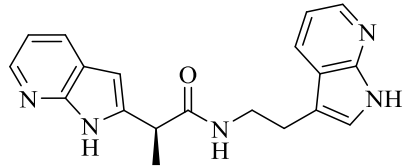
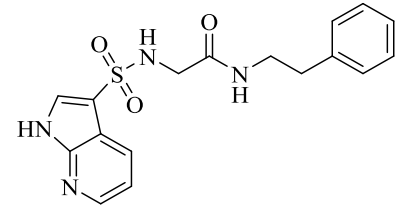
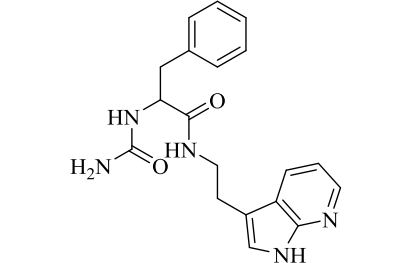
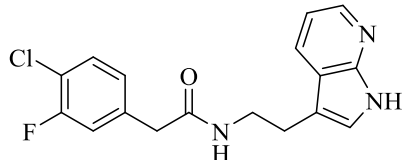
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN730	98		-10.452	-77.279	-10.450	-10.452	-47.131	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN731	99		-10.445	-77.992	-10.445	-10.445	-42.895	ASN842 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN732	100		-10.445	-70.095	-10.445	-10.445	-54.903	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN733	101		-10.444	-68.651	-10.444	-10.444	-51.624	MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN734	102		-10.525	-62.806	-10.443	-10.525	-48.787	MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (водородная)

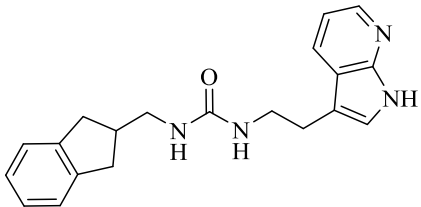
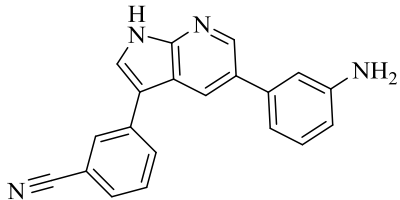
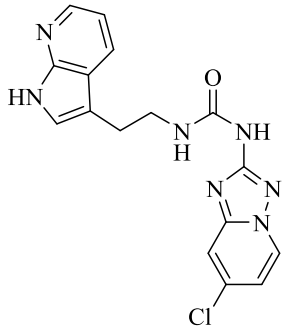
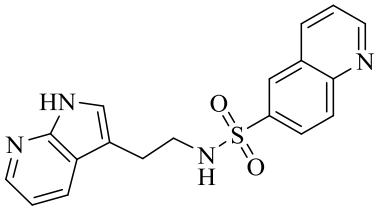
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN735	103		-10.441	-71.859	-10.441	-10.441	-48.298	МЕТ793 (водородная) ТНR854 (водородная)
KN736	104		-10.434	-67.145	-10.434	-10.434	-43.000	МЕТ793 (водородная) PHE723 (водородная)
KN737	105		-10.436	-67.816	-10.433	-10.436	-54.553	МЕТ793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (водородная)
KN738	106		-10.429	-80.621	-10.426	-10.429	-51.167	МЕТ793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN739	107		-10.428	-71.582	-10.426	-10.428	-37.737	МЕТ793 (водородная)

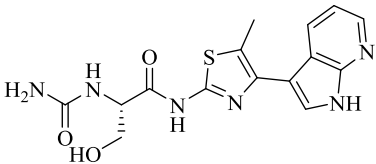
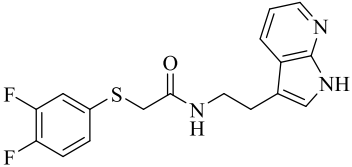
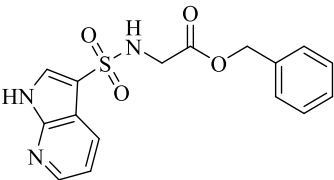
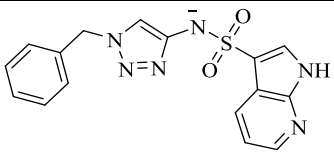
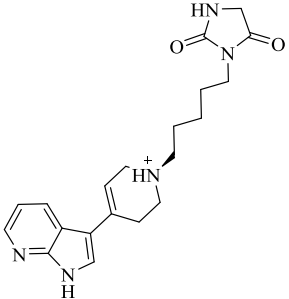
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN740	108		-10.416	-84.038	-10.416	-10.416	-48.864	МЕТ793 (водородная)
KN741	109		-10.417	-66.764	-10.415	-10.417	-51.966	МЕТ793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN742	110		-10.407	-79.372	-10.407	-10.407	-48.562	МЕТ793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN743	111		-10.409	-77.912	-10.407	-10.409	-57.827	ASP855 (водородная) МЕТ793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN744	112		-10.405	-72.685	-10.402	-10.405	-51.536	МЕТ793 (водородная) LYS745 (π -катионная)

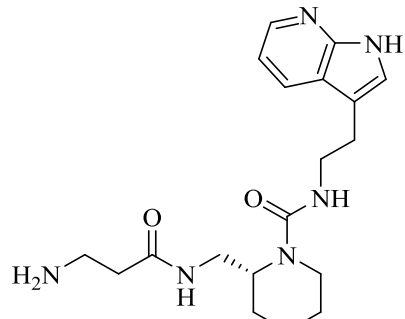
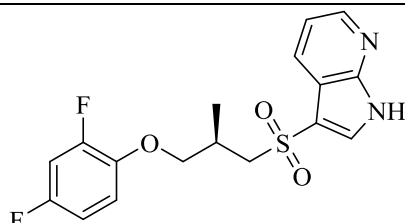
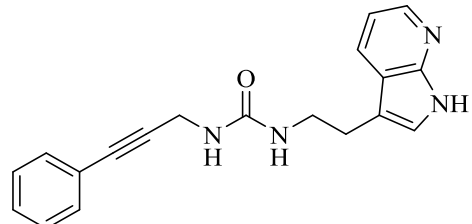
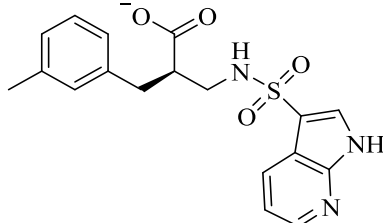
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN745	113		-10.401	-71.529	-10.398	-10.401	-47.811	МЕТ793 (водородная)
KN746	114		-10.393	-67.957	-10.393	-10.393	-50.232	МЕТ793 (водородная)
KN747	115		-10.389	-79.687	-10.386	-10.389	-56.696	МЕТ793 (водородная) LYS745 (π-катионная)
KN748	116		-10.384	-72.378	-10.384	-10.384	-50.129	МЕТ793 (водородная) LYS745 (π-катионная)

Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN749	117		-10.380	-77.354	-10.380	-10.380	-51.641	МЕТ793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (водородная)
KN750	118		-10.377	-66.922	-10.375	-10.377	-53.800	МЕТ793 (водородная)
KN751	119		-10.380	-75.643	-10.373	-10.380	-52.239	МЕТ793 (водородная)
KN752	120		-10.411	-86.352	-10.361	-10.411	-44.802	МЕТ793 (водородная)
KN753	121		-10.385	-61.057	-10.360	-10.385	-46.612	МЕТ793 (водородная) PHE723 (водородная)

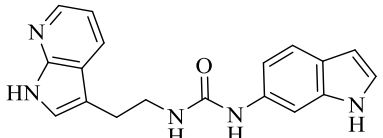
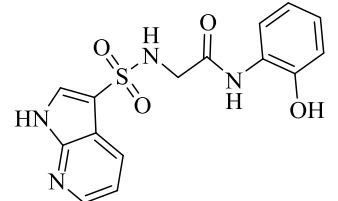
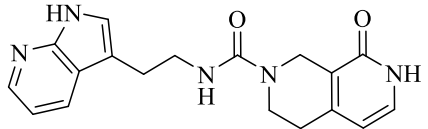
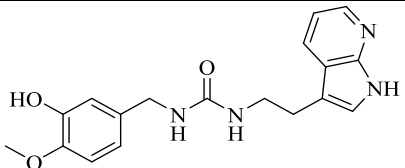
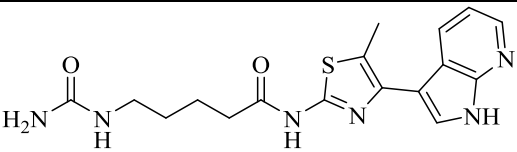
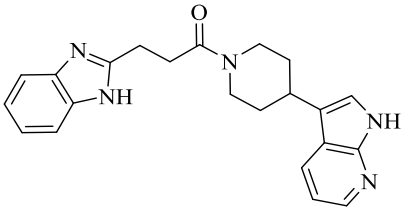
Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN754	122		-10.357	-67.186	-10.357	-10.357	-48.512	ASN842 (водородная) ASP834 (водородная, солевой мостик) ASP855 (водородная, солевой мостик) ARG841 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π -катионная, водородная)
KN755	123		-10.356	-77.700	-10.356	-10.356	-52.548	MET793 (водородная)
KN756	124		-10.355	-73.209	-10.352	-10.355	-60.898	MET793 (водородная)
KN757	125		-10.350	-78.829	-10.350	-10.350	-41.192	ASN842 (водородная) MET793 (водородная)

Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN758	126		-10.345	-56.648	-10.334	-10.345	-37.316	GLN721 (водородная) MET793 (водородная)
KN759	127		-10.331	-64.757	-10.327	-10.331	-45.098	GLN721 (водородная) LYS745 (π -катионная) PHE723 (водородная)
KN760	128		-10.329	-71.869	-10.326	-10.329	-46.803	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN761	129		-10.337	-77.858	-10.322	-10.337	-59.978	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN762	130		-10.321	-78.491	-10.321	-10.321	-56.138	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)

Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN763	131		-10.318	-82.403	-10.314	-10.318	-50.291	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN764	132		-10.312	-74.256	-10.312	-10.312	-47.263	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN765	133		-10.314	-74.947	-10.311	-10.314	-39.094	MET793 (водородная) LEU788 (водородная)
KN766	134		-10.311	-76.264	-10.311	-10.311	-57.950	MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN767	135		-10.309	-79.327	-10.309	-10.309	-56.309	GLY724 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (водородная)
KN768	136		-10.323	-77.175	-10.299	-10.323	-52.902	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)

Продолжение таблицы А.6

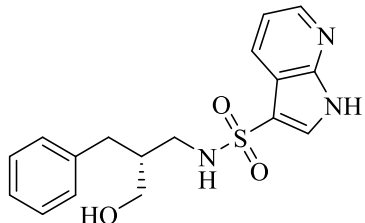
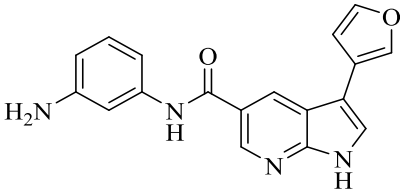
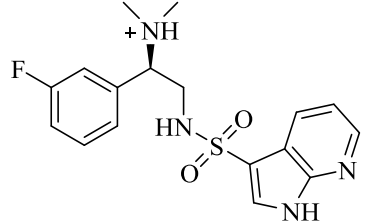
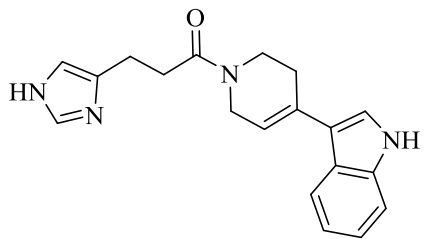
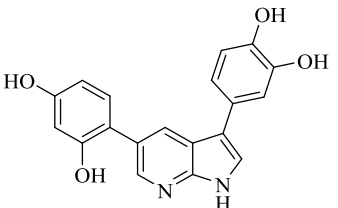
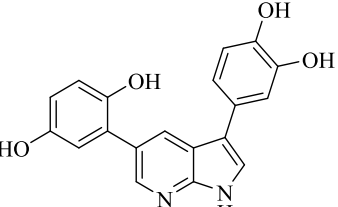
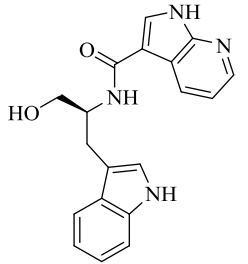
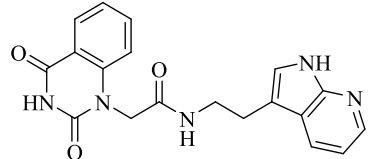
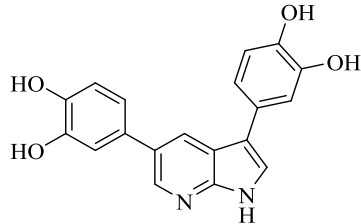
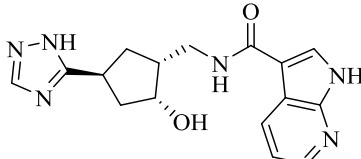
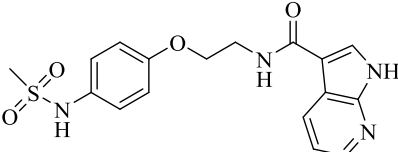
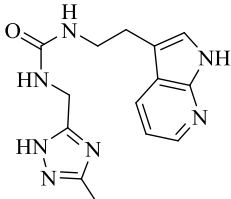
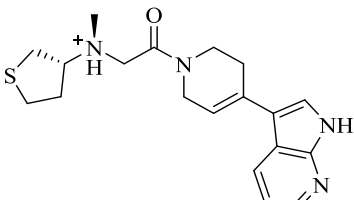
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN769	137		-10.297	-75.304	-10.297	-10.297	-49.968	ARG841 (водородная) MET793 (водородная)
KN770	138		-10.294	-66.174	-10.294	-10.294	-54.616	ASP855 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная)
KN771	139		-10.356	-68.570	-10.289	-10.356	-50.817	ASP855 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π-катионная)
KN772	140		-10.963	-68.205	-10.287	-10.963	-52.563	MET793 (водородная) PHE723 (водородная)

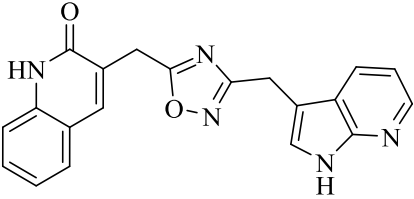
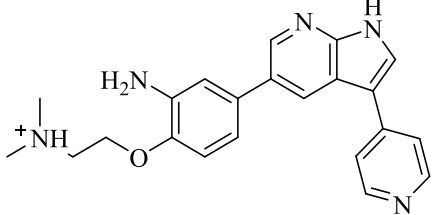
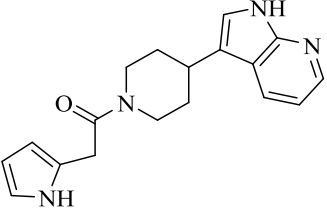
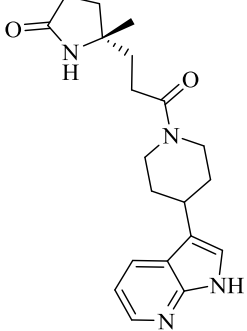
Таблица А.7 –EGFRT790M/L858R (1) (PDB: 5HIC)

Код соединения	№	Структура	Glide gscore	Glide emodel	Docking score	XP gscore	MMGBSA dG Bind	Ключевые взаимодействия
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN773	1		-13.455	-88.395	-13.455	-13.455	-58.996	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LEU718 (водородная) LYS745 (водородная)
KN774	2		-13.372	-83.595	-13.372	-13.372	-59.245	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)
KN775	3		-12.994	-77.306	-12.994	-12.994	-59.860	ASP855 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN776	4		-12.863	-83.007	-12.863	-12.863	-55.884	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

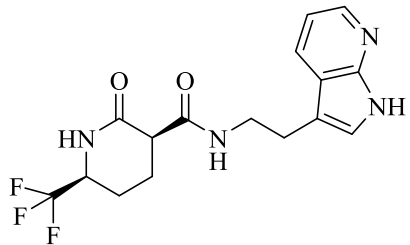
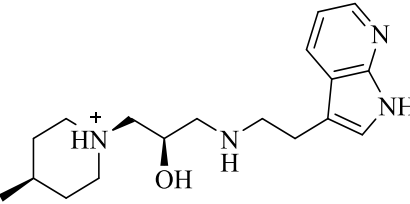
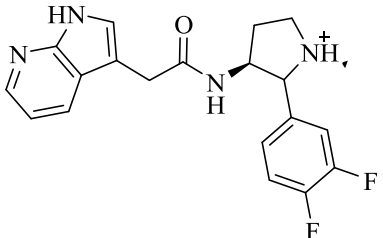
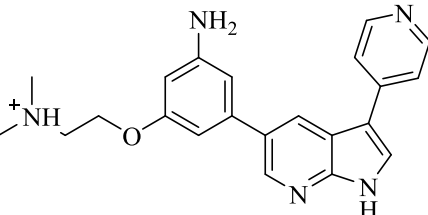
Продолжение таблицы А.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN635	5		-12.810	-85.513	-12.810	-12.810	-63.334	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) LEU718 (водородная)
KN777	6		-13.151	-79.151	-12.695	-13.151	-69.765	ARG841 (водородная) ASP855 (водородная) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π - π)
KN778	7		-12.619	-93.280	-12.619	-12.619	-57.204	ARG841 (водородная) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN779	8		-12.982	-85.412	-12.588	-12.982	-62.553	ARG841 (водородная) ASP855 (водородная) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN780	9		-12.498	-71.937	-12.415	-12.498	-57.387	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π -катионная)

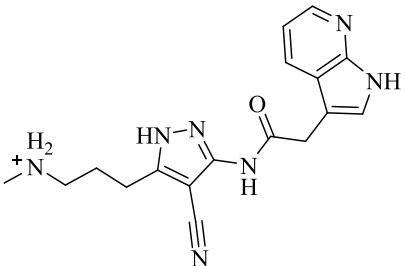
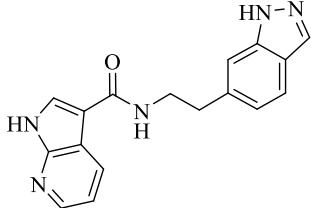
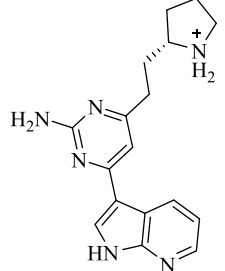
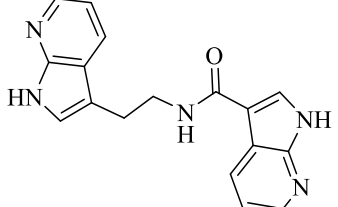
Продолжение таблицы А.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN781	10		-12.380	-76.748	-12.378	-12.380	-57.423	ARG841 (водородная) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN782	11		-12.310	-87.269	-12.290	-12.310	-72.228	ARG841 (водородная) ASP800 (водородная) GLU804 (солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE795 (водородная)
KN783	12		-12.287	-60.496	-12.283	-12.287	-44.055	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)
KN784	13		-12.257	-69.535	-12.255	-12.257	-52.222	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

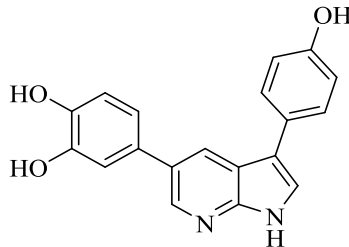
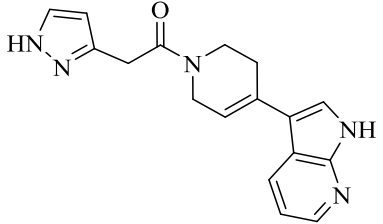
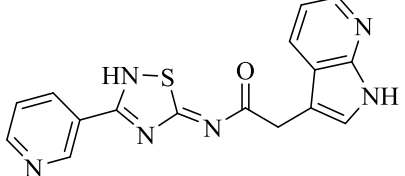
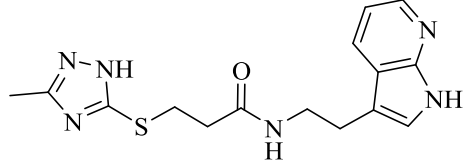
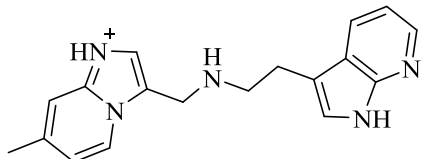
Продолжение таблицы А.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN785	14		-12.193	-67.320	-12.193	-12.193	-48.852	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN786	15		-12.144	-68.985	-12.144	-12.144	-44.339	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE723 (π -катионная)
KN787	16		-12.170	-74.449	-12.143	-12.170	-64.002	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π -катионная)
KN788	17		-12.136	-87.170	-12.116	-12.136	-67.216	ASP800 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

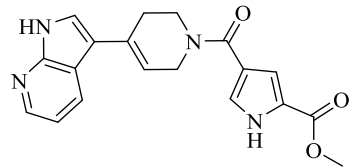
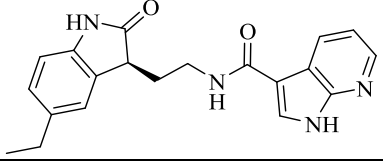
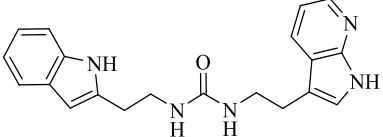
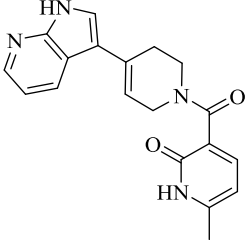
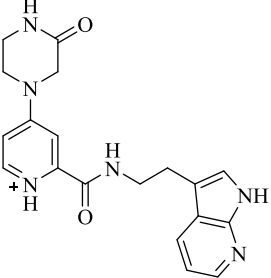
Продолжение таблицы А.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN789	18		-12.115	-84.382	-12.115	-12.115	-62.007	ASP800 (водородная, солевой мостик) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN790	19		-12.082	-77.192	-12.073	-12.082	-56.046	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)
KN791	20		-12.053	-89.638	-12.053	-12.053	-68.431	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLU762 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN792	21		-12.052	-73.873	-12.052	-12.052	-57.505	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)

Продолжение таблицы А.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN679	22		-12.042	-75.696	-12.042	-12.042	-61.359	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN793	23		-12.396	-61.515	-11.983	-12.396	-41.547	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)
KN794	24		-11.944	-71.527	-11.940	-11.944	-51.359	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN795	25		-11.188	-75.980	-11.861	-11.188	-64.336	ARG841 (водородная) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN796	26		-11.863	-67.744	-11.848	-1.863	-64.974	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π -катионная)

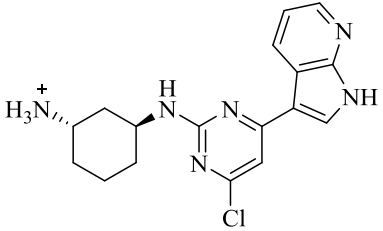
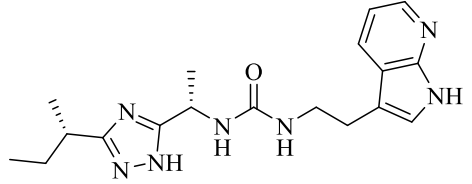
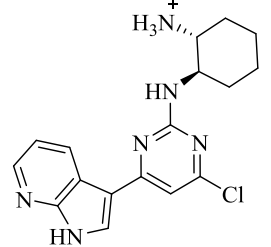
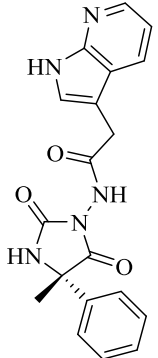
Продолжение таблицы А.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN800	27		-11.836	-72.222	-11.834	-11.836	-55.852	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π - π)
KN801	28		-11.823	-72.317	-11.823	-11.823	-58.119	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN802	29		-11.863	-84.293	-11.801	-11.863	-53.385	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN158	30		-11.787	-63.854	-11.785	-11.787	-46.180	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π - π)
KN803	31		-11.823	-89.918	-11.765	-11.823	-73.107	ASP800 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

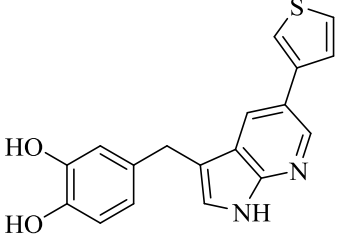
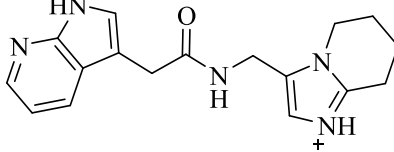
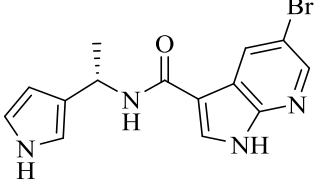
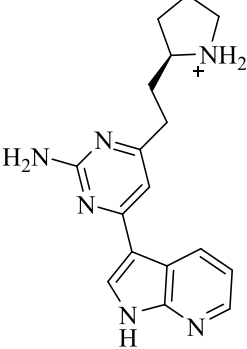
Продолжение таблицы А.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN804	32		-11.767	-82.274	-11.763	-11.767	-64.201	ARG841 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN805	33		-11.785	-68.325	-11.759	-11.785	-50.148	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN806	34		-12.258	-82.786	-11.748	-12.258	-61.646	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN807	35		-11.744	-67.079	-11.743	-11.744	-53.932	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π-катионная)
KN808	36		-11.728	-78.567	-11.728	-11.728	-55.173	ASN842 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

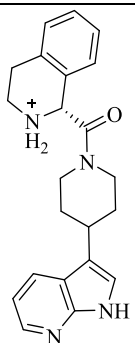
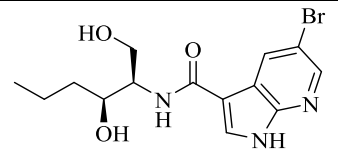
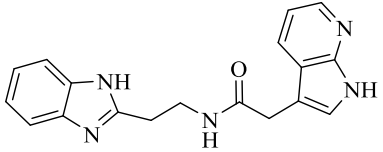
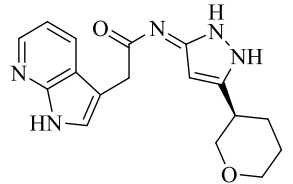
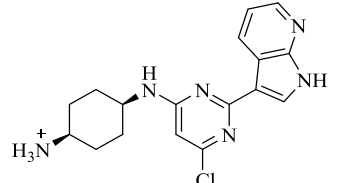
Продолжение таблицы А.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN809	37		-11.670	-90.157	-11.669	-11.670	-52.421	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN810	38		-12.242	-78.022	-11.666	-12.242	-61.562	ASP855 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)
KN811	39		-11.649	-82.183	-11.648	-11.649	-59.310	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN812	40		-11.655	-71.399	-11.647	-11.655	-56.189	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

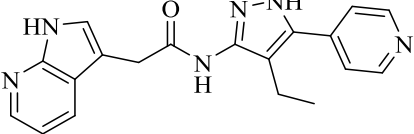
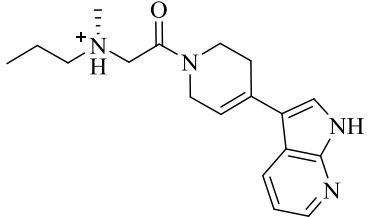
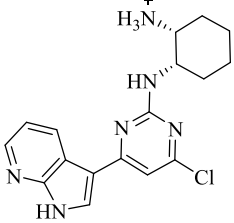
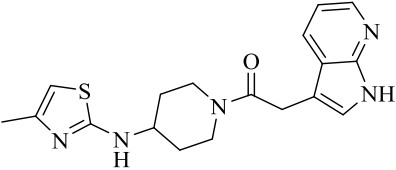
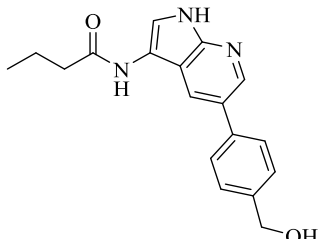
Продолжение таблицы А.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN813	41		-11.636	-73.517	-11.636	-11.636	-61.881	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN814	42		-11.669	-64.098	-11.629	-11.669	-57.267	ASP855 (водородная) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)
KN815	43		-11.610	-66.349	-11.610	-11.610	-59.371	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)
KN816	44		-11.609	-87.096	-11.609	-11.609	-66.319	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

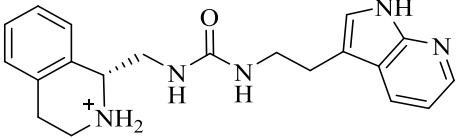
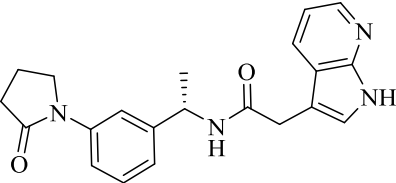
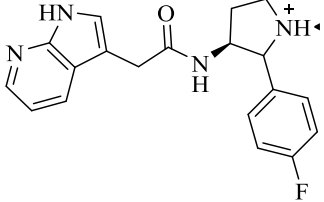
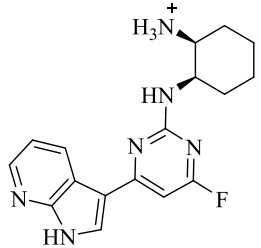
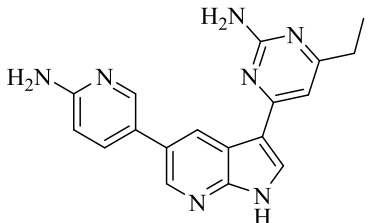
Продолжение таблицы А.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN817	45		-11.651	-83.417	-11.607	-11.651	-50.974	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN818	46		-11.600	-78.266	-11.600	-11.600	-51.482	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN819	47		-11.626	-74.789	-11.583	-11.626	-54.946	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN820	48		-11.607	-87.880	-11.583	-11.607	-49.973	ASP855 (водородная) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN821	49		-11.573	-80.517	-11.572	-11.573	-57.362	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

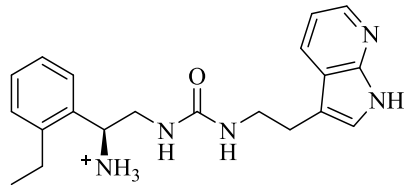
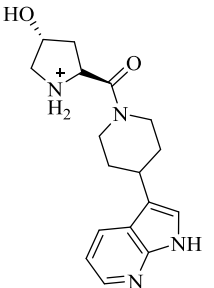
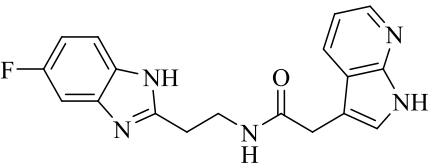
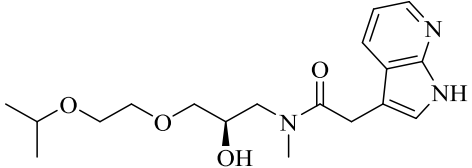
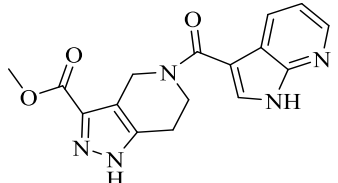
Продолжение таблицы А.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN822	50		-11.977	-75.139	-11.567	-11.977	-66.514	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN823	51		-11.583	-63.909	-11.563	-11.583	-47.506	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π-катионная)
KN824	52		-11.534	-89.071	-11.534	-11.534	-57.194	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN825	53		-11.636	-74.005	-11.512	-11.636	-56.669	ARG841 (водородная) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN826	54		-11.503	-71.193	-11.503	-11.503	-65.739	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LEU718 (водородная) THR854 (водородная)

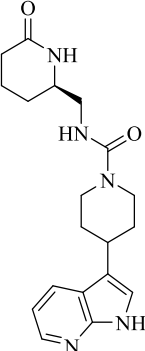
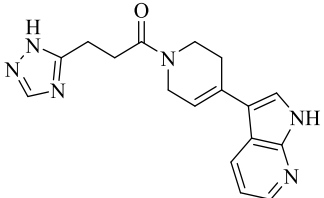
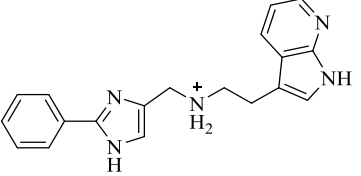
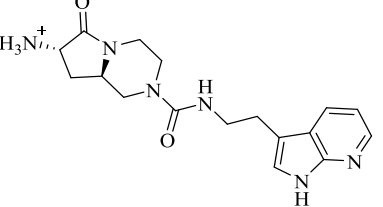
Продолжение таблицы А.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN827	55		-11.515	-94.056	-11.500	-11.515	-57.512	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN828	56		-11.495	-76.096	-11.494	-11.495	-63.924	ARG841 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN829	57		-11.517	-69.798	-11.491	-11.517	-66.515	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π -катионная)
KN830	58		-11.490	-85.389	-11.489	-11.490	-56.026	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN831	59		-11.592	-84.029	-11.485	-11.592	-61.833	GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная) LEU718 (водородная) THR854 (водородная) LYS745 (водородная)

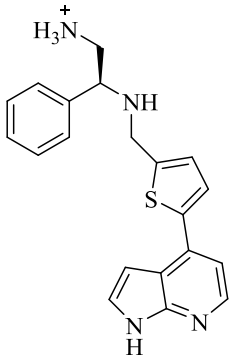
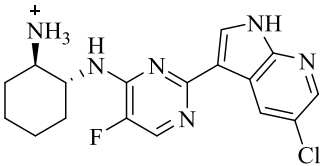
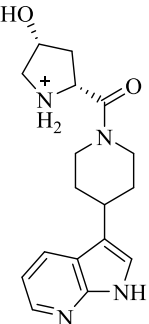
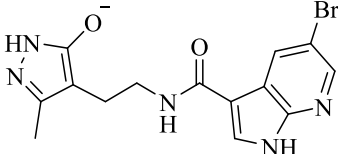
Продолжение таблицы А.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN832	60		-11.504	-87.188	-11.477	-11.504	-58.709	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN833	61		-11.488	-71.078	-11.475	-11.488	-56.157	ASP855 (водородная, солевой мостик) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN834	62		-12.079	-75.648	-11.472	-12.079	-55.651	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN835	63		-11.472	-78.496	-11.471	-11.472	-64.133	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN836	64		-11.473	-66.017	-11.455	-11.473	-53.148	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

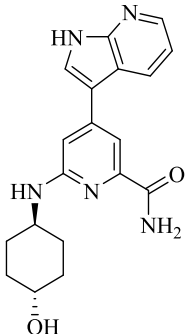
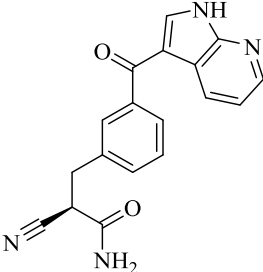
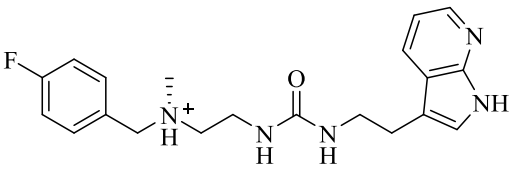
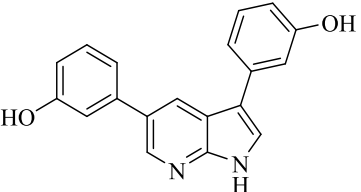
Продолжение таблицы А.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN837	65		-11.453	-62.979	-11.449	-11.453	-40.769	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN838	66		-12.167	-71.995	-11.447	-12.167	-50.856	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN839	67		-11.854	-72.714	-11.443	-11.854	-63.021	ASP855 (водородная, солевой мостик) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN840	68		-11.543	-70.880	-11.440	-11.543	-52.949	ASP855 (водородная, солевой мостик) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

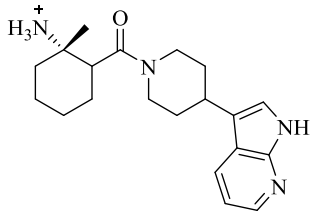
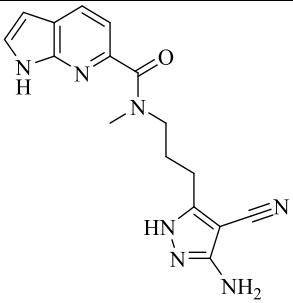
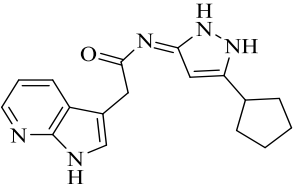
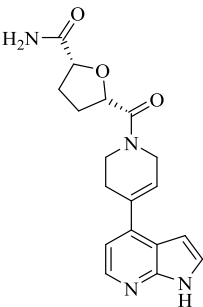
Продолжение таблицы А.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN841	69		-11.486	-86.962	-11.439	-11.486	-59.675	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN842	70		-11.438	-85.502	-11.438	-11.438	-65.267	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN843	71		-11.450	-62.755	-11.437	-11.450	-57.258	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN844	72		-11.695	-60.646	-11.437	-11.695	-23.833	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

Продолжение таблицы А.7

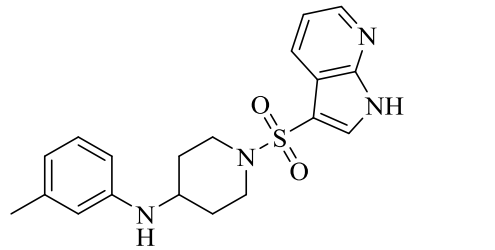
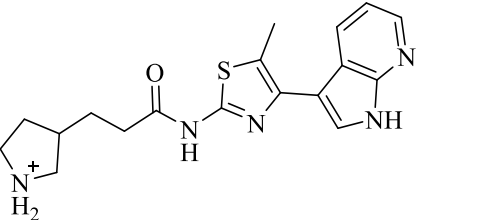
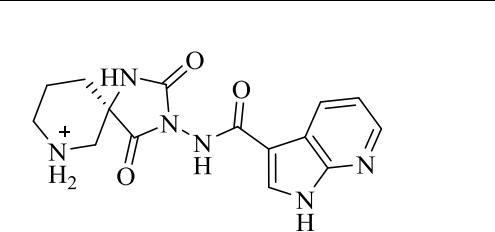
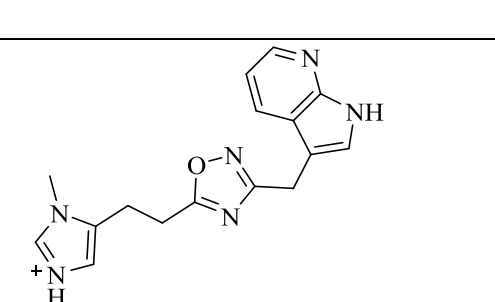
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN845	73		-11.411	-79.219	-11.410	-11.411	-55.818	ASP800 (водородная) GLU762 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN846	74		-11.405	-71.007	-11.405	-11.405	-54.002	ASP800 (водородная) GYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN847	75		-11.440	-80.535	-11.397	-11.440	-59.749	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)
KN848	76		-11.378	-75.883	-11.378	-11.378	-60.135	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYU718 (водородная) LYS745 (водородная)

Продолжение таблицы А.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN849	77		-11.372	-67.126	-11.372	-11.372	-47.928	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN850	78		-11.361	-66.268	-11.361	-11.361	-39.249	ARG841 (водородная) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)
KN851	79		-11.402	-87.228	-11.356	-11.402	-48.881	ASP855 (водородная) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN852	80		-11.354	-70.630	-11.351	-11.354	-81.882	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

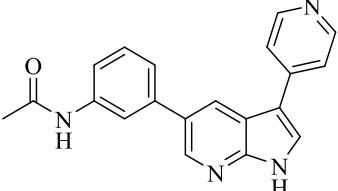
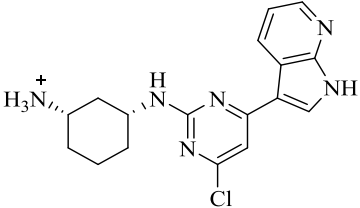
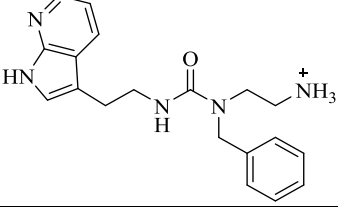
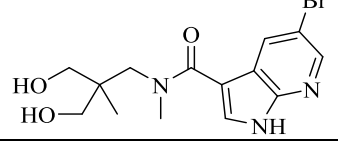
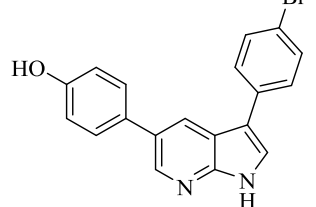
Продолжение таблицы А.7

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

KN853	81		-11.335	-70.719	-11.333	-11.335	-45.548	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN854	82		-11.329	-80.819	-11.328	-11.329	-60.575	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN855	83		-11.321	-79.255	-11.315	-11.321	-60.590	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная) PHE723 (π -катионная)
KN856	84		-11.511	-67.886	-11.308	-11.511	-59.856	ASP800 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)

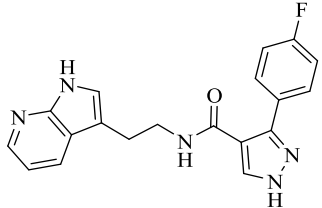
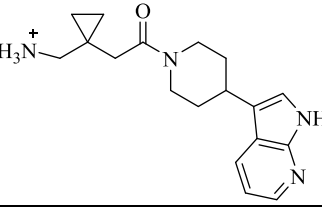
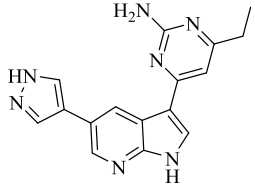
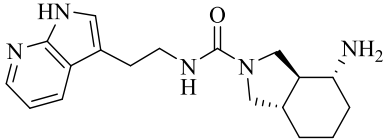
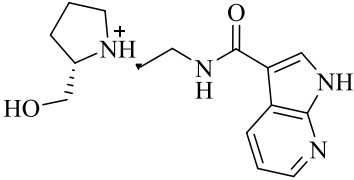
Продолжение таблицы А.7

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

KN857	85		-11.307	-79.493	-11.307	-11.307	-59.805	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN858	86		-11.306	-80.157	-11.306	-11.306	-58.354	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN859	87		-11.296	-75.097	-11.296	-11.296	-56.606	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN860	88		-11.295	-71.448	-11.295	-11.295	-41.769	ASP855 (водородная) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN861	89		-11.294	-74.386	-11.294	-11.294	-61.732	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LEU718 (водородная) LYS745 (водородная)

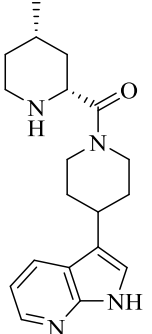
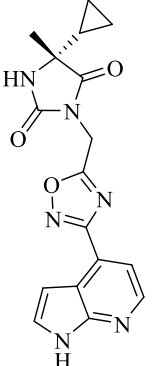
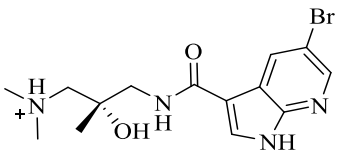
Продолжение таблицы А.7

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

KN862	90		-11.699	-80.661	-11.286	-11.699	-61.003	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN863	91		-11.281	-57.025	-11.281	-11.281	-36.563	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN864	92		-11.276	-84.331	-11.276	-11.276	-56.951	GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)
KN865	93		-11.257	-73.162	-11.257	-11.257	-51.670	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN866	94		-11.249	-72.449	-11.249	-11.249	-68.949	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE723 (π-катионная)

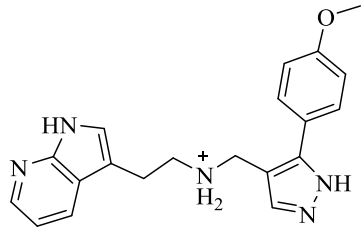
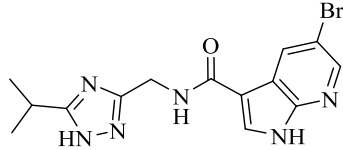
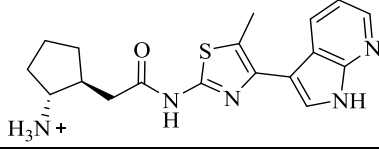
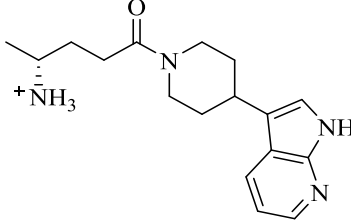
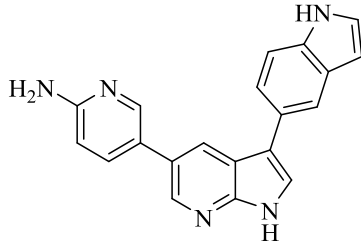
Продолжение таблицы А.7

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

KN867	95		-11.308	-70.903	-11.247	-11.308	-53.451	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN868	96		-11.247	-75.071	-11.247	-11.247	-52.584	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN869	97		-11.319	-67.801	-11.239	-11.319	-51.223	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π -катионная)

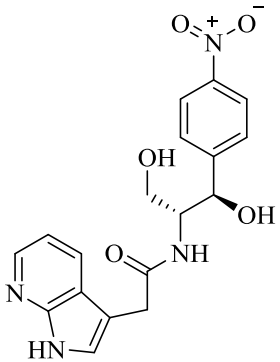
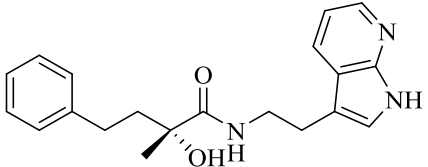
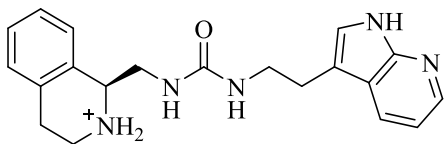
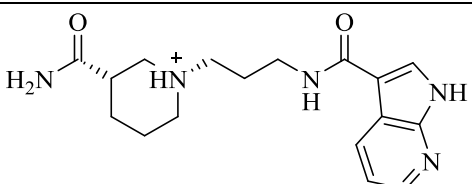
Продолжение таблицы А.7

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

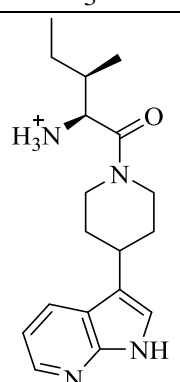
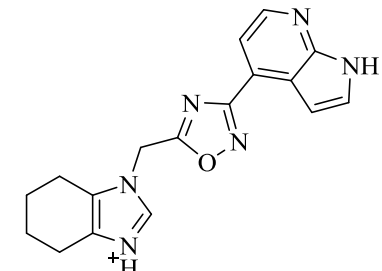
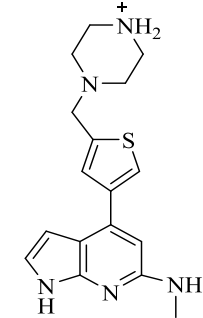
KN870	98		-11.640	-76.056	-11.229	-11.640	-62.655	ASP855 (водородная) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN871	99		-11.810	-76.011	-11.221	-11.810	-59.995	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE723 (π - π)
KN872	100		-11.204	-79.221	-11.204	-11.204	-61.358	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN873	101		-11.188	-56.133	-11.188	-11.188	-46.113	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN874	102		-11.295	-73.850	-11.188	-11.295	-59.848	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

Продолжение таблицы А.7

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

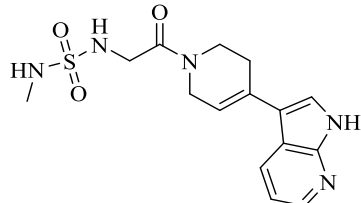
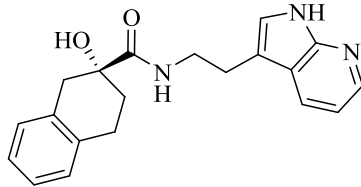
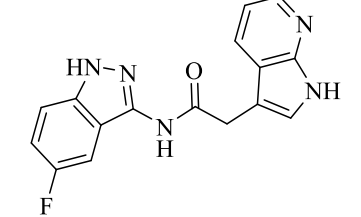
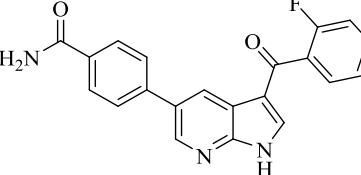
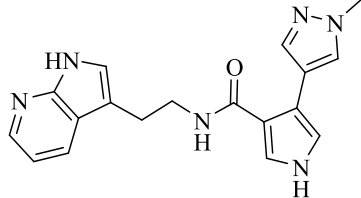
KN875	103		-11.189	-81.401	-11.187	-11.189	-51.212	ASP800 (водородная, солевой мостик) ARG841 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN876	104		-11.188	-81.985	-11.186	-11.188	-57.443	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN877	105		-11.199	-81.428	-11.184	-11.199	-58.216	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN878	106		-11.181	-73.909	-11.181	-11.181	-58.910	ASP800 (водородная) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π -катионная)

Продолжение таблицы А.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN879	107		-11.241	-47.476	-11.175	-11.241	-36.124	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN880	108		-11.255	-73.9520	-11.174	-11.255	-53.024	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN881	109		-11.291	-65.742	-11.172	-11.291	-55.983	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

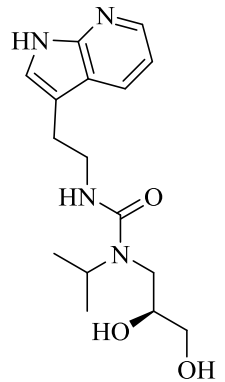
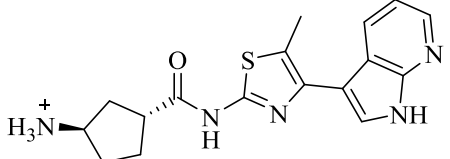
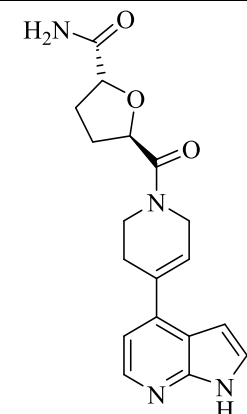
Продолжение таблицы А.7

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

KKN882	110		-11.168	-72.046	-11.168	-11.168	-55.097	ASP855 (водородная) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN883	111		-11.169	-71.765	-11.167	-11.169	-56.744	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π - π)
KN884	112		-11.172	-72.192	-11.163	-11.172	-53.903	ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)
KN885	113		-11.155	-78.916	-11.155	-11.155	-63.641	GLU762 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN886	114		-11.144	-80.846	-11.141	-11.144	-59.598	ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

Продолжение таблицы А.7

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

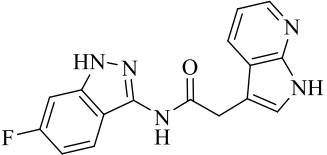
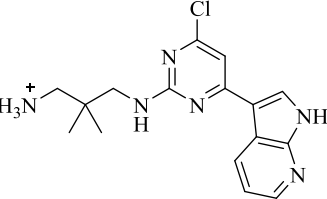
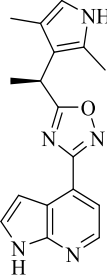
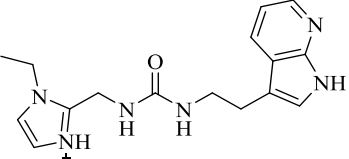
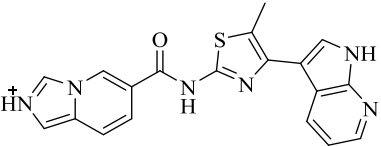
KN887	115		-11.143	-63.954	-11.139	-11.143	-50.941	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN888	116		-11.129	-81.720	-11.129	-11.129	-56.722	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN889	117		-11.120	-74.812	-11.116	-11.120	-62.148	ASP800 (водородная) GYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

Продолжение таблицы А.7

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

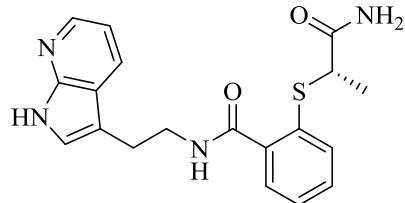
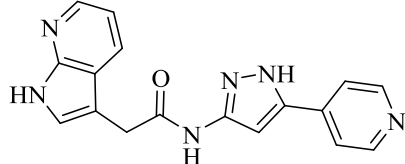
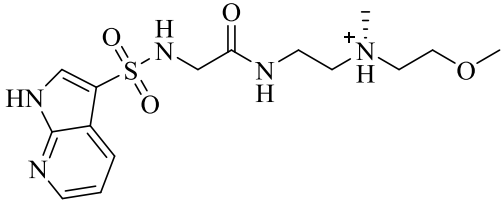
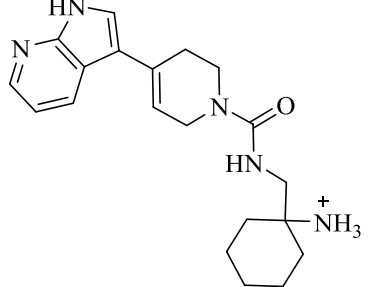
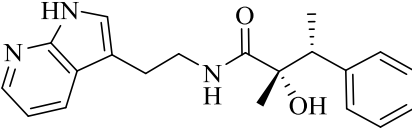
KN890	118		-11.184	-77.947	-11.114	-11.184	-50.180	ASP800 (водородная, солевой мостик) GYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN891	119		-11.117	-75.252	-11.114	-11.117	-66.170	ASP855 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN892	120		-11.223	-64.008	-11.108	-11.223	-46.623	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN893	121		-11.107	-82.595	-11.107	-11.107	-58.892	GLU762 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR845(водородная) LYS745 (водородная)

Продолжение таблицы А.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN894	122		-11.113	-74.408	-11.104	-11.113	-53.103	ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)
KN895	123		-11.105	-85.741	-11.104	-11.105	-63.819	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN896	124		-11.093	-69.575	-11.093	-11.093	-62.016	ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN897	125		-11.180	-74.990	-11.089	-11.180	-69.170	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)
KN898	126		-11.123	-78.184	-11.088	-11.123	-63.799	ASP800 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

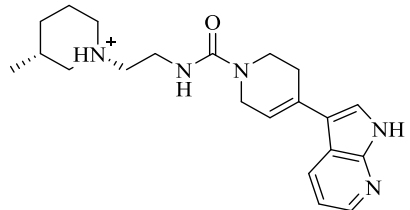
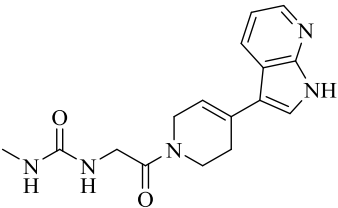
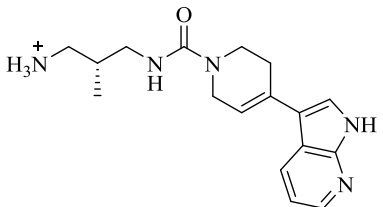
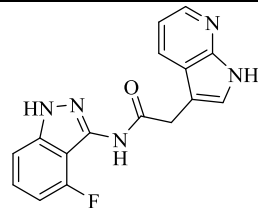
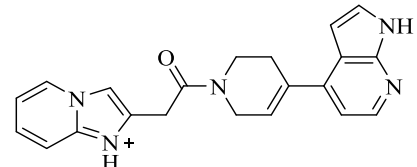
Продолжение таблицы А.7

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

KN899	127		-11.087	-83.628	-11.085	-11.087	-55.192	ASP800 (водородная) CYS777(водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN900	128		-11.487	-72.960	-11.076	-11.487	-57.953	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)
KN901	129		-11.104	-79.248	-11.071	-11.104	-46.075	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN902	130		-11.068	-62.853	-11.068	-11.068	-53.972	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π -катионная)
KN903	131		-11.067	-77.690	-11.065	-11.067	-56.968	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π - π)

Продолжение таблицы А.7

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

KN904	132		-11.064	-71.330	-11.064	-11.064	-80.987	ASP855 (водородная, солевой мостик) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π -катионная)
KN905	133		-11.063	-66.105	-11.061	-11.063	-42.065	ASP855 (водородная) ASN842 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная)
KN906	134		-11.061	-65.697	-11.061	-11.061	-45.108	ASP855 (водородная, солевой мостик) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN907	135		-11.064	-69.865	-11.055	-11.064	-51.586	ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)
KN908	136		-11.061	-78.441	-11.052	-11.061	-45.876	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

Продолжение таблицы А.7

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

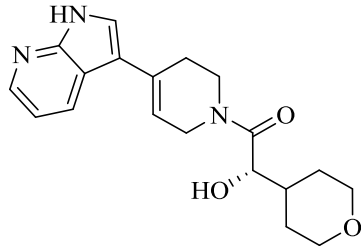
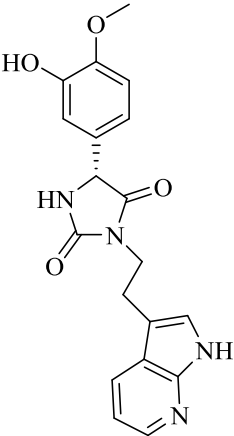
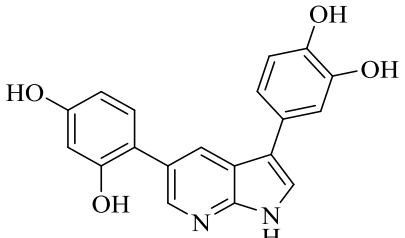
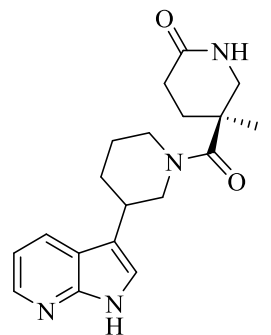
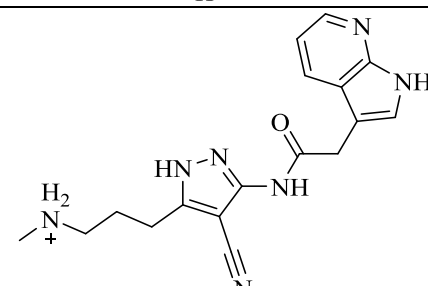
KN909	137		-11.052	-55.958	-11.050	-11.052	-40.148	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN910	138		-11.049	-76.833	-11.049	-11.049	-63.127	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)

Таблица А.8 –EGFRT790M/L858R (2) (PDB: 5HCX)

Код соединения	№	Структура	Glidegscore	Glideemodel	Dockingscore	XPgscore	MMGBSAdGBind	Ключевые взаимодействия
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN773	1		-12.984	-89.864	-12.984	-12.984	-61.659	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LEU718 (водородная)
KN911	2		-12.418	-68.982	-12.412	-12.418	-52.008	ARG841(водородная) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN789	3		-12.313	-82.705	-12.313	-12.313	-62.509	ASP800 (водородная, солевой мостик) ARG841(водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

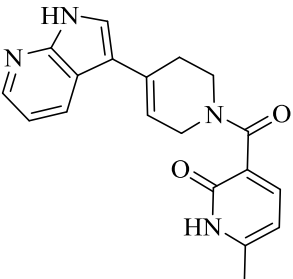
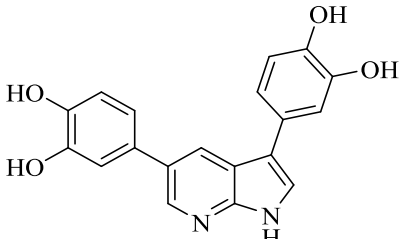
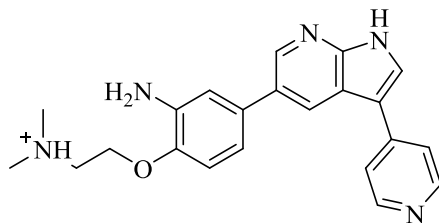
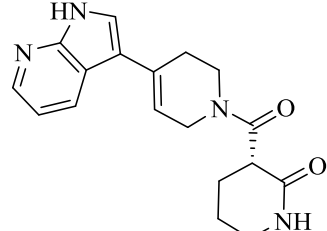
Продолжение таблицы А.8

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

KN679	4		-12.286	-85.393	-12.286	-12.286	-56.815	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LEU718 (водородная) LYS745 (водородная)
KN774	5		-12.192	-83.892	-12.192	-12.192	-59.040	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN775	6		-12.166	-88.296	-12.166	-12.166	-62.132	ARG841(водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN912	7		-12.130	-88.884	-12.127	-12.130	-49.575	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)

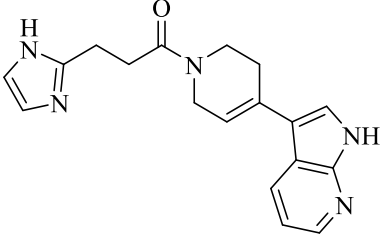
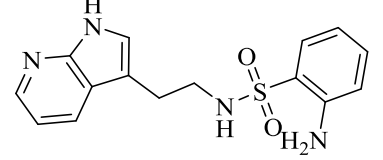
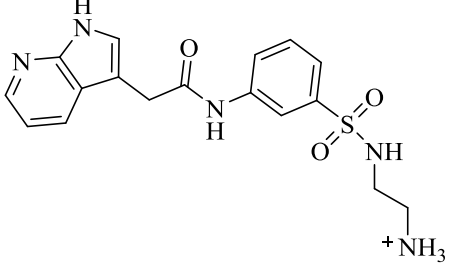
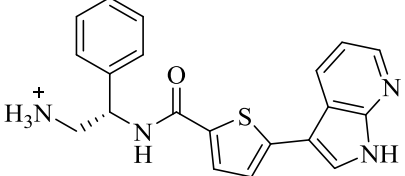
Продолжение таблицы А.8

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

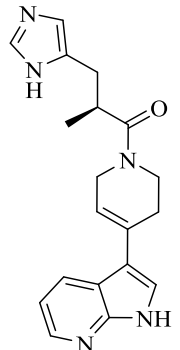
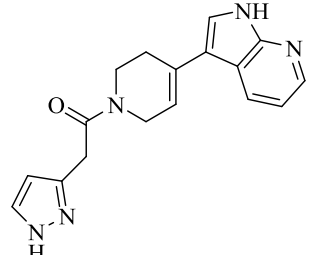
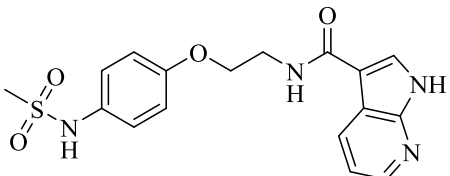
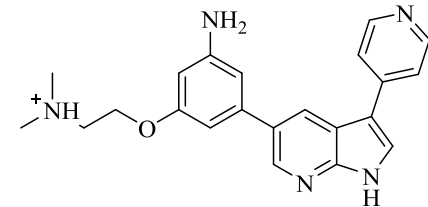
KN158	8		-12.073	-69.626	-12.072	-12.073	-47.595	ARG841(водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π - π)
KN635	9		-12.065	-85.910	-12.065	-12.065	-61.833	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN782	10		-12.075	-84.069	-12.055	-12.075	-69.781	ASP800 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN914	11		-11.970	-69.437	-11.968	-11.970	-47.417	ARG841(водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

Продолжение таблицы А.8

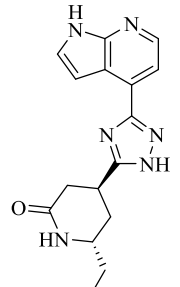
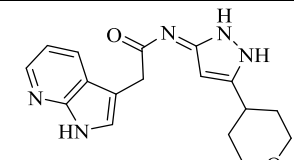
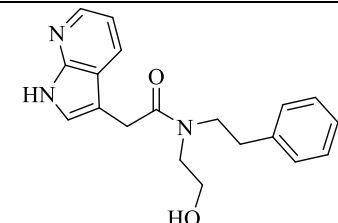
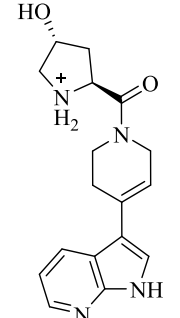
1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

KN915	12		-12.207	-70.568	-11.52	-12.207	-61.174	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π - π)
KN916	13		-11.943	-70.912	-11.941	-11.943	-55.538	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN917	14		-11.871	-74.247	-11.871	-11.871	-46.470	ASP837 (водородная, солевой мостик) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)
KN918	15		-11.826	-91.890	-11.820	-11.826	-67.646	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

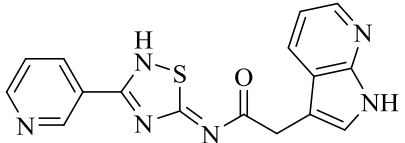
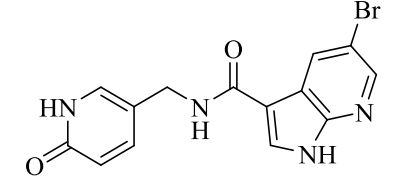
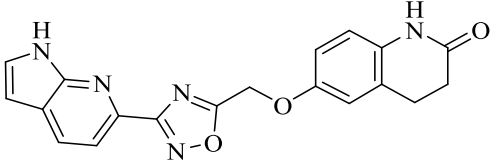
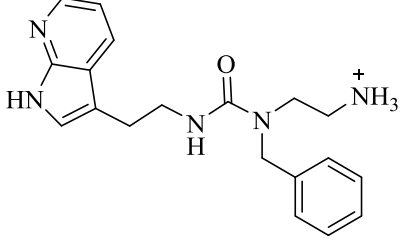
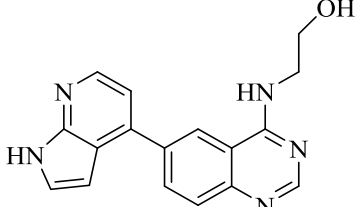
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN919	16		-12.368	-75.585	-11.694	-12.368	-51.380	ARG841(водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π - π)
KN793	17		-12.104	-63.638	-11.690	-12.104	-40.281	ARG841(водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)
KN778	18		-11.684	-91.488	-11.684	-11.684	-54.067	ARG841(водородная) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN920	19		-11.668	-85.993	-11.648	-11.668	-66.337	ASP800 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

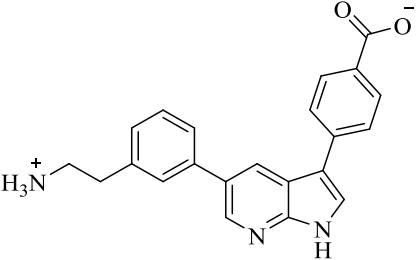
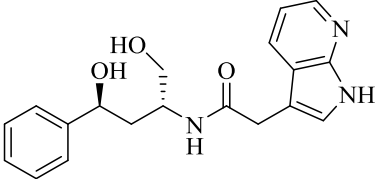
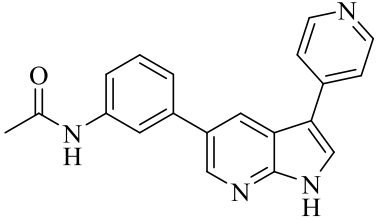
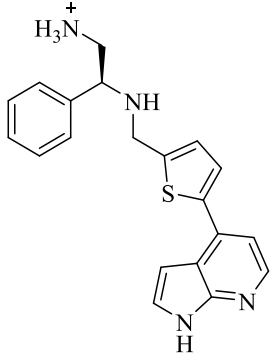
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN921	20		-11.632	-74.630	-11.631	-11.632	-54.086	ARG841(водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN922	21		-11.643	-87.352	-11.613	-11.643	-51.940	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN923	22		-11.564	-78.681	-11.563	-11.564	-58.275	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE723 (π - π)
KN924	23		-11.564	-76.334	-11.551	-11.564	-54.417	ASP855 (водородная, солевой мостик) ARG841(водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

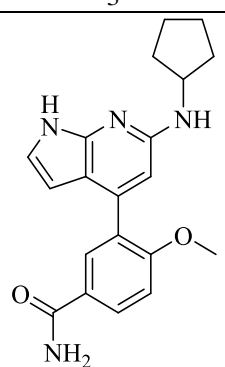
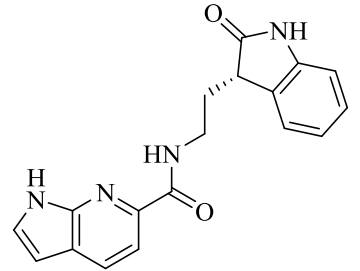
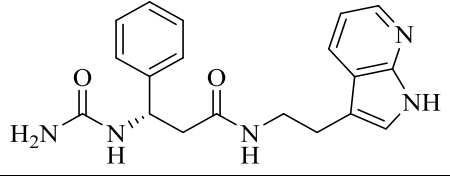
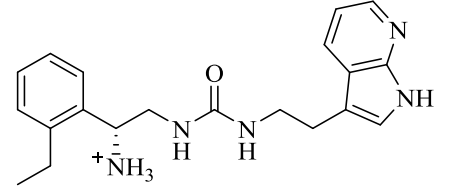
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN925	24		-11.543	-72.524	-11.540	-11.543	-51.943	ARG841(водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN926	25		-11.539	-69.213	-11.539	-11.539	-61.026	ARG841(водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)
KN927	26		-11.534	-69.554	-11.534	-11.534	-51.035	ARG841(водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN859	27		-11.522	-80.148	-11.522	-11.522	-60.695	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN928	28		-11.528	-74.096	-11.500	-11.528	-45.434	GYS775(водородная) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная)

Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN929	29		-11.500	-78.345	-11.500	-11.500	-45.458	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN634	30		-11.438	-81.684	-11.436	-11.438	-51.622	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная) THR845 (водородная)
KN930	31		-11.423	-79.905	-11.423	-11.423	-59.671	GYS775(водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN931	32		-11.464	-89.126	-11.417	-11.464	-62.420	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

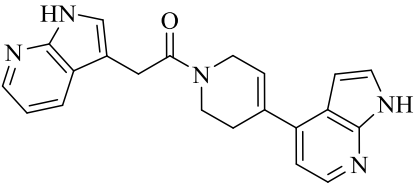
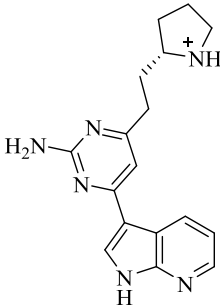
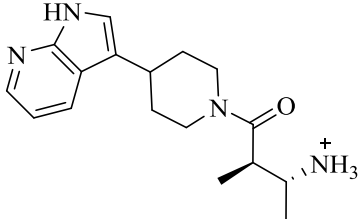
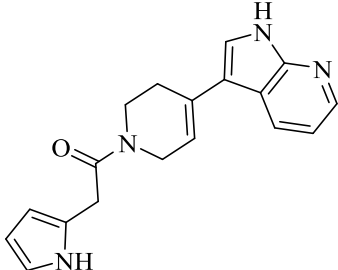
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN932	33		-11.410	-76.205	-11.401	-11.410	-57.377	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN933	34		-11.400	-61.691	-11.400	-11.400	-56.279	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN934	35		-11.402	-91.891	-11.400	-11.402	-60.736	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π - π)
KN935	36		-11.420	-84.013	-11.393	-11.420	-75.262	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная) PHE723 (π - π)

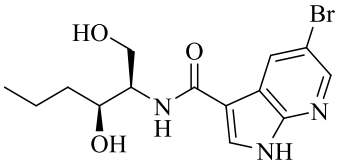
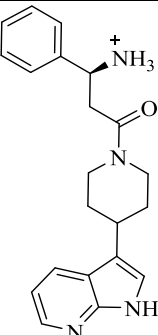
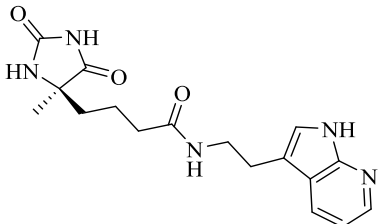
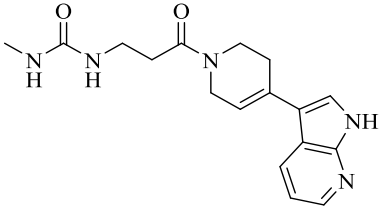
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN936	37		-11.391	-67.240	-11.391	-11.391	-31.140	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN937	38		-11.447	-87.026	-11.380	-11.447	-71.002	ASP837 (водородная) ASP855 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π -катионная)
KN938	39		-11.444	-84.030	-11.377	-11.444	-72.189	ASP837 (водородная) ASP855 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π -катионная)
KN939	40		-11.372	-86.614	-11.372	-11.372	-67.409	ASP800 (водородная) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN940	41		-11.367	-89.316	-11.364	-11.367	-62.659	ASP837 (водородная) ASP855 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная) PHE723 (π - π)

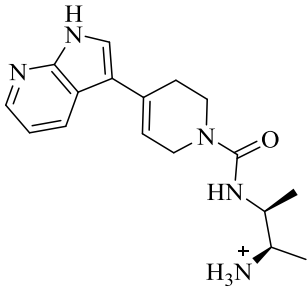
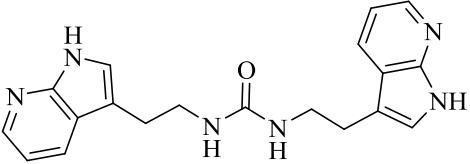
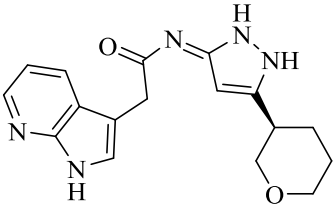
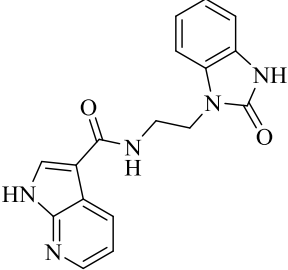
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN941	42		-11.334	-80.591	-11.334	-11.334	-60.105	ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN791	43		-11.334	-88.111	-11.334	-11.334	-64.538	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)
KN943	44		-11.328	-61.203	-11.328	-11.328	-48.095	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN944	45		-11.314	-69.528	-11.312	-11.314	-46.764	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π - π)

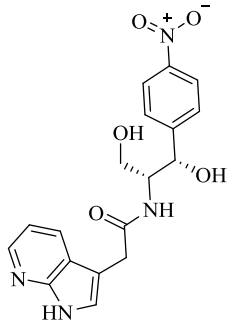
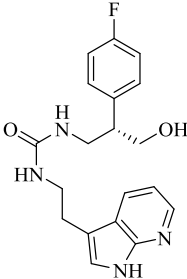
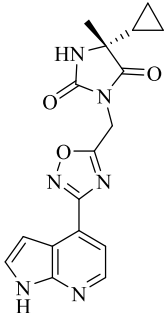
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN818	46		-11.306	-70.425	-11.306	-11.306	-46.694	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)
KN805	47		-11.301	-74.715	-11.275	-11.301	-49.869	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN945	48		-11.272	-82.329	-11.272	-11.272	-59.973	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN946	49		-11.273	-77.375	-11.271	-11.273	-47.340	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

Продолжение таблицы А.8

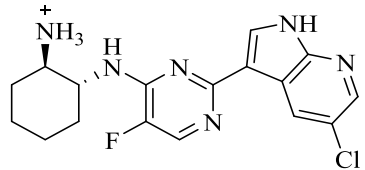
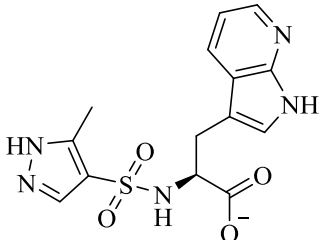
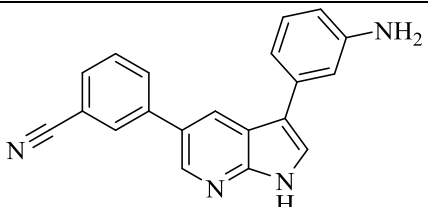
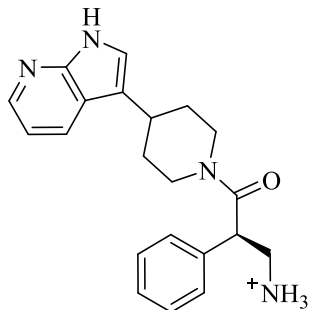
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN947	50		-11.261	-66.591	-11.261	-11.261	-52.505	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN948	51		-11.266	-80.950	-11.259	-11.266	-60.825	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN949	52		-11.277	-87.655	-11.252	-11.277	-48.643	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN950	53		-11.249	-65.092	-11.249	-11.249	-52.018	ARG841 (водородная) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

Продолжение таблицы А.8

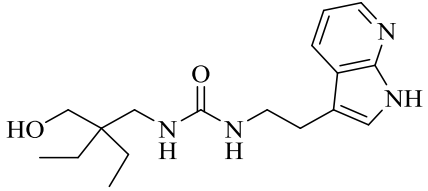
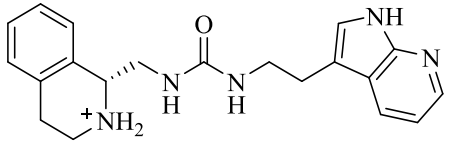
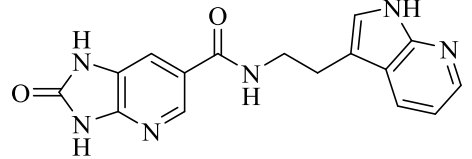
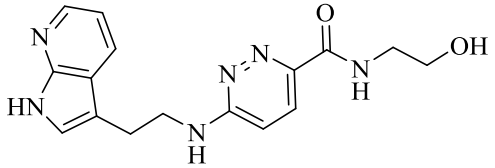
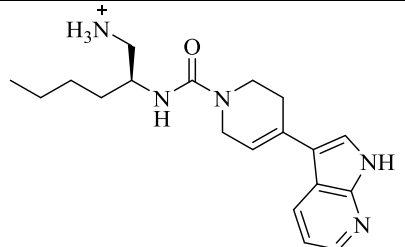
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN951	54		-11.250	-81.932	-11.248	-11.250	-48.732	ASP855 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)
KN952	55		-11.233	-90.804	-11.230	-11.233	-66.077	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN953	56		-11.221	-83.559	-11.221	-11.221	-53.932	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

Продолжение таблицы А.8

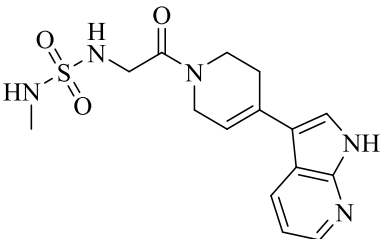
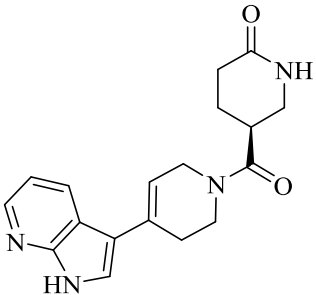
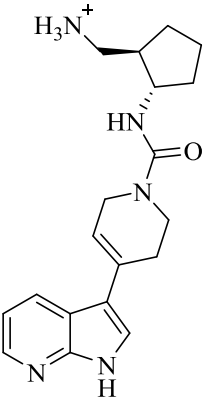
1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

KN954	57		-11.207	-89.576	-11.207	-11.207	-68.901	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN955	58		-11.614	-69.541	-11.203	-11.614	-50.073	ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная, солевой мостик, -катионная) PHE723 (π - π)
KN956	59		-11.195	-79.931	-11.195	-11.195	-60.949	GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная)
KN957	60		-11.178	-70.432	-11.178	-11.178	-49.975	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)

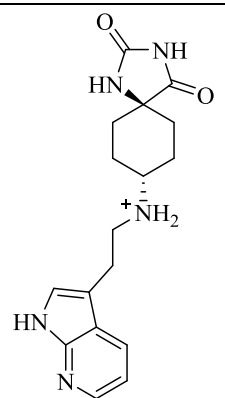
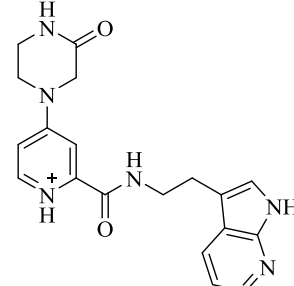
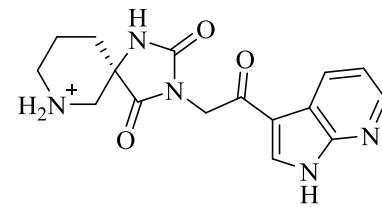
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN958	61		-11.181	-74.729	-11.178	-11.181	-62.319	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)
KN959	62		-11.180	-84.236	-11.165	-11.180	-66.342	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN960	63		-11.164	-74.858	-11.164	-11.164	-58.581	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN961	64		-11.170	-87.047	-11.162	-11.170	-60.677	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π - π)
KN962	65		-11.159	-65.985	-11.159	-11.159	-56.722	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

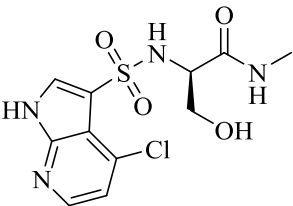
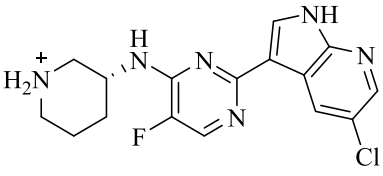
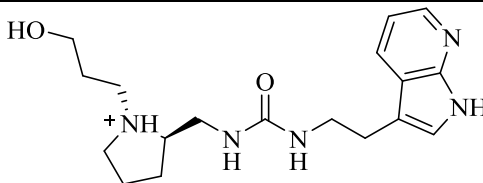
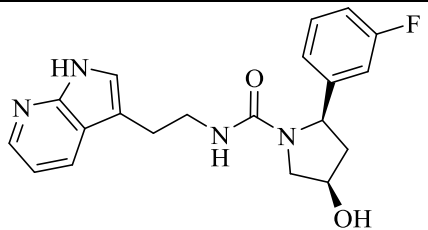
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN963	66		-11.152	-80.717	-11.152	-11.152	-60.262	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN964	67		-11.143	-67.693	-11.141	-11.143	-51.874	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN965	68		-11.140	-65.830	-11.140	-11.140	-56.813	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

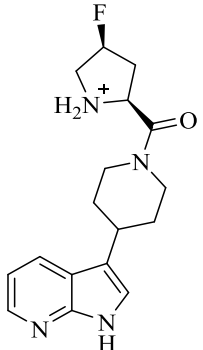
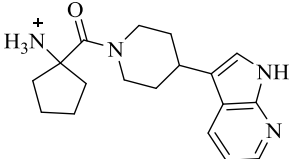
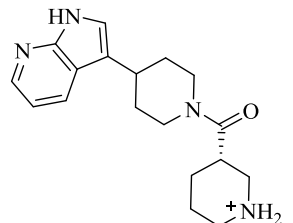
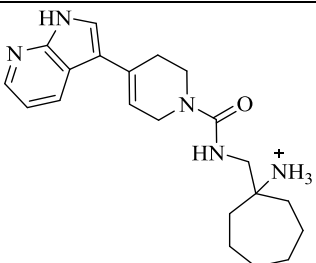
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN966	69		-11.146	-70.334	-11.139	-11.146	-45.365	ASP800 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN803	70		-11.194	-93.937	-11.136	-11.194	-71.939	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN968	71		-11.141	-82.534	-11.135	-11.141	-61.912	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная) PHE723 (π -катионная)

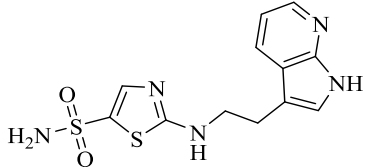
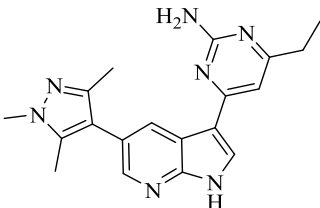
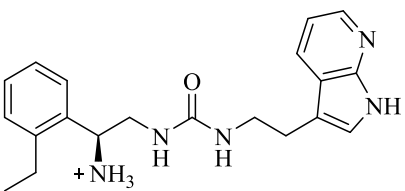
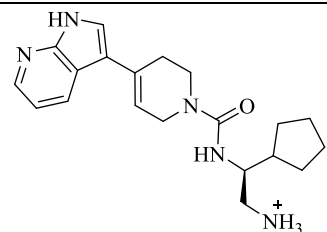
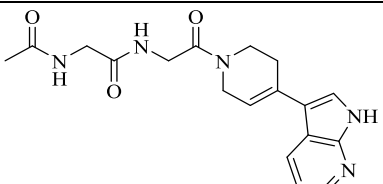
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN969	72		-11.125	-63.568	-11.117	-11.125	-38.870	ASP855 (водородная) GLU762 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)
KN970	73		-11.115	-82.521	-11.115	-11.115	-66.671	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π -катионная)
KN971	74		-11.111	-89.768	-11.111	-11.111	-66.992	ASN842 (водородная) ARG837 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN972	75		-11.113	-72.888	-11.110	-11.113	-70.492	ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π - π)

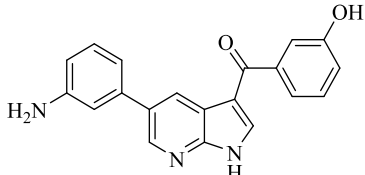
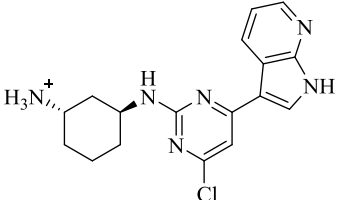
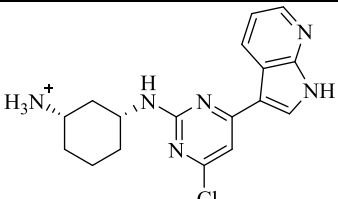
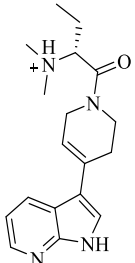
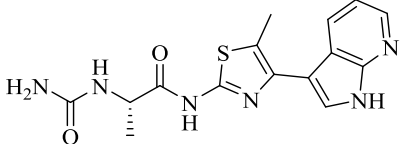
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN973	76		-11.132	-60.959	-11.105	-11.132	-58.711	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN974	77		-11.164	-65.208	-11.104	-11.164	-40.107	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN975	78		-11.106	-61.829	-11.103	-11.106	-46.966	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π-катионная)
KN976	79		-11.101	-76.778	-11.101	-11.101	-60.386	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

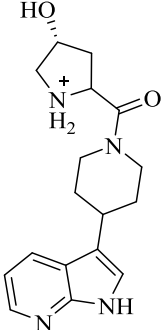
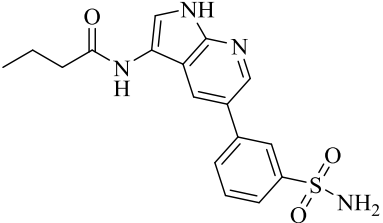
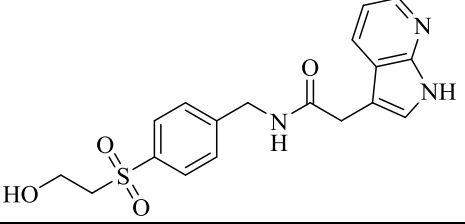
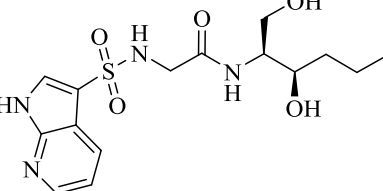
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN977	80		-11.100	-73.540	-11.098	-11.100	-57.078	ASN842 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN978	81		-11.092	-92.587	-11.092	-11.092	-59.783	GLU762 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)
KN979	82		-11.114	-84.668	-11.087	-11.114	-63.361	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)
KN990	83		-11.087	-71.147	-11.087	-11.087	-57.372	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN991	84		-11.086	-83.877	-11.084	-11.086	-65.166	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

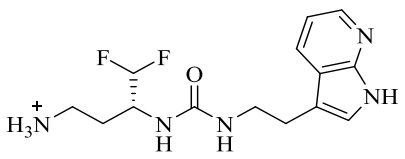
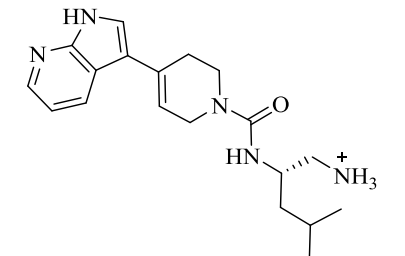
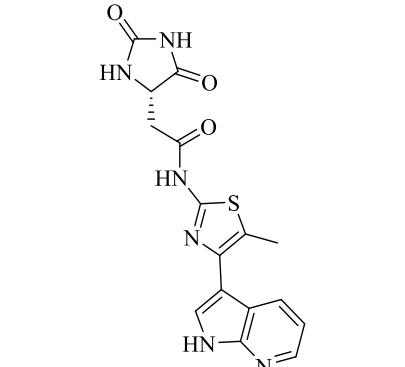
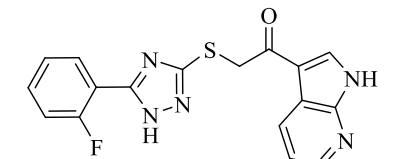
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN992	85		-11.088	-80.884	-11.083	-11.088	-48.986	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)
KN994	86		-11.068	-89.726	-11.067	-11.068	-59.138	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN995	87		-11.064	-82.498	-11.064	-11.064	-58.629	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN996	88		-11.091	-64.696	-11.061	-11.091	-47.877	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π -катионная)
KN997	89		-11.051	-79.108	-11.051	-11.051	-49.158	ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

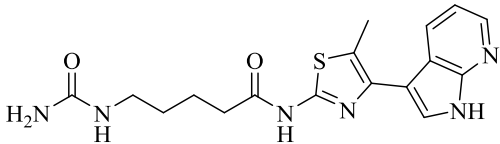
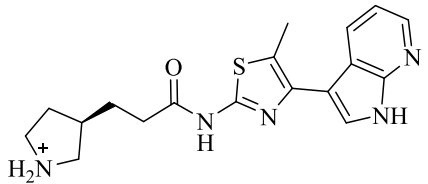
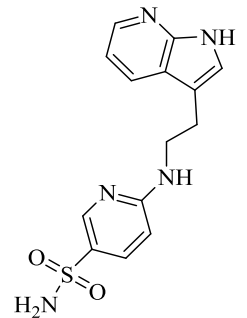
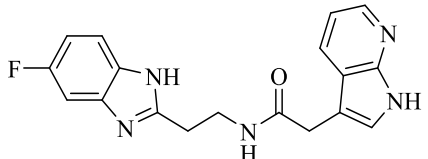
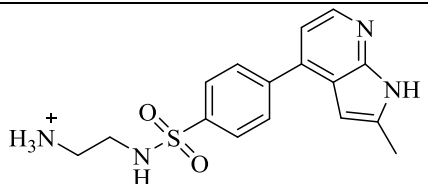
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN998	90		-11.059	-70.032	-11.046	-11.059	-53.749	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN999	91		-11.046	-83.018	-11.046	-11.046	-55.637	ASP800 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN1000	92		-11.040	-87.620	-11.039	-11.040	-54.376	ASP800 (водородная) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1001	93		-11.039	-76.114	-11.039	-11.039	-53.334	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

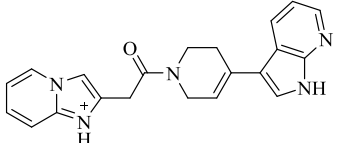
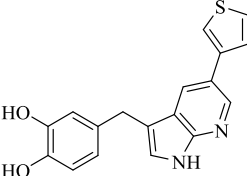
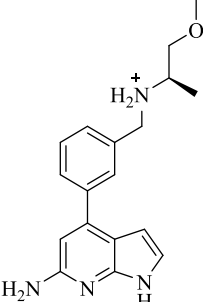
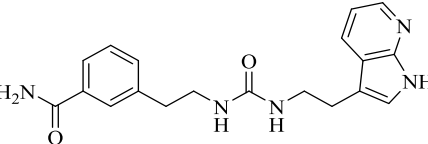
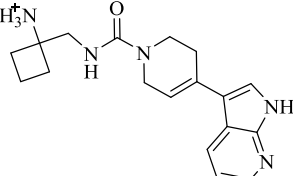
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1002	94		-11.032	-72.194	-11.032	-11.032	-45.939	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1003	95		-11.030	-69.993	-11.030	-11.030	-58.644	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1004	96		-11.038	-87.351	-11.027	-11.038	-60.087	ASP800 (водородная) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1005	97		-11.535	-79.782	-11.025	-11.535	-56.940	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)

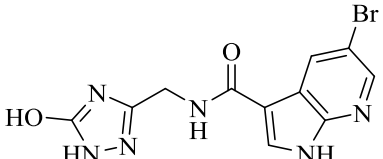
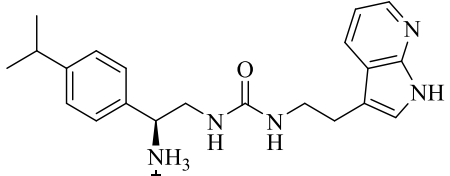
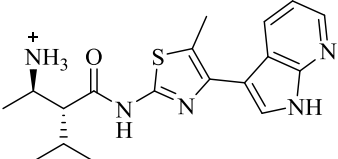
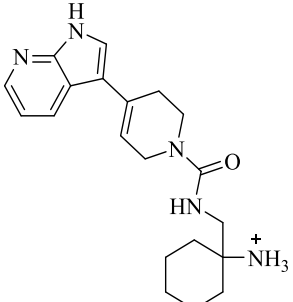
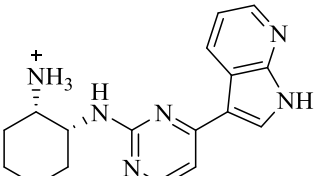
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1006	98		-11.021	-84.493	-11.020	-11.021	-68.739	ASP837 (водородная) ASP855 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1007	99		-11.017	-80.634	-11.016	-11.017	-61.674	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1008	100		-11.014	-78.576	-11.014	-11.014	-60.226	ASN842 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1009	101		-11.619	-76.513	-11.012	-11.619	-57.078	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN1010	102		-11.003	-64.604	-11.003	-11.003	-50.763	ASP800 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

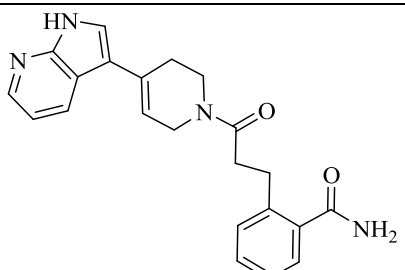
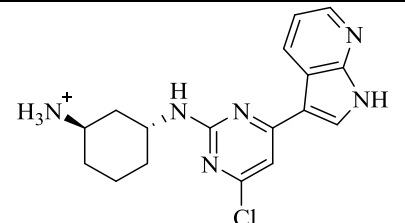
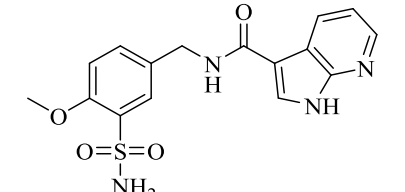
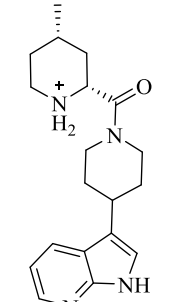
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1011	103		-11.004	-86.179	-10.995	-11.004	-71.575	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN813	104		-10.989	-79.616	-10.989	-10.989	-51.282	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная)
KN1012	105		-10.999	-71.385	-10.983	-10.999	-59.283	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π-π, π-катионная)
KN1013	106		-10.982	-97.776	-10.979	-10.982	-55.348	ASP837 (водородная) ASP855 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1014	107		-10.976	-72.953	-10.976	-10.976	-44.753	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

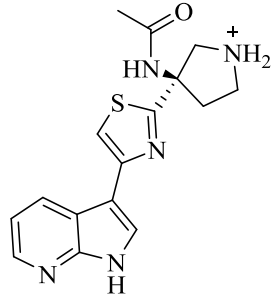
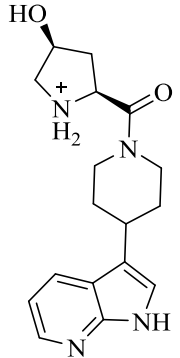
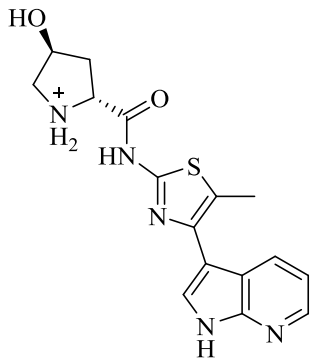
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1015	108		-11.267	-76.962	-10.966	-11.267	-47.333	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1016	109		-10.986	-92.935	-10.959	-10.986	-54.763	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1017	110		-10.958	-80.620	-10.958	-10.958	-53.464	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1018	111		-10.953	-74.582	-10.953	-10.953	-47.401	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1019	112		-10.950	-85.712	-10.950	-10.950	-51.329	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π -катионная)

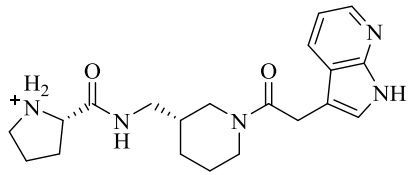
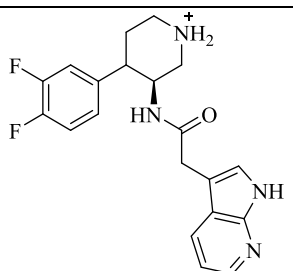
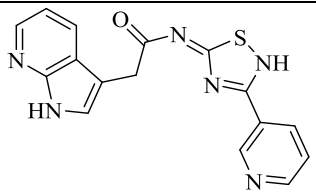
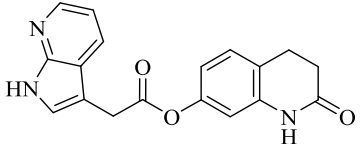
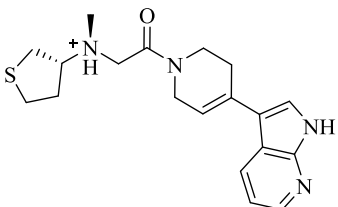
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1020	113		-10.951	-91.922	-10.949	-10.951	-56.910	ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1021	114		-10.949	-81.831	-10.948	-10.949	-57.810	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1022	115		-10.946	-75.044	-10.946	-10.946	-55.850	ASP855 (водородная) ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)
KN1023	116		-11.006	-71.558	-10.945	-11.006	-50.468	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

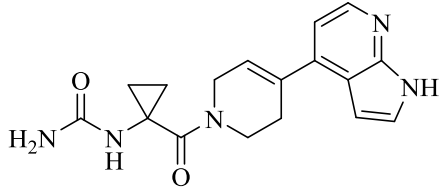
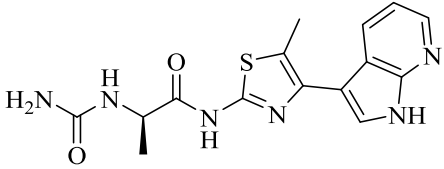
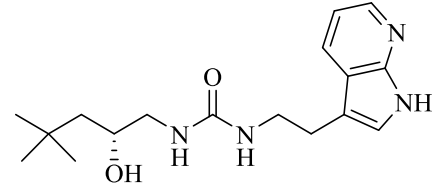
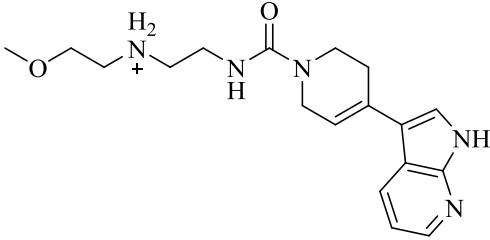
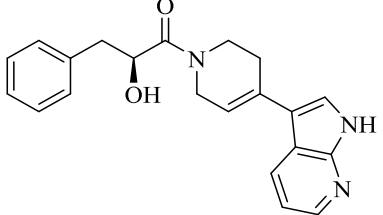
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1024	117		-10.936	-84.486	-10.936	-10.936	-65.441	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1025	118		-10.940	-65.280	-10.927	-10.940	-37.883	ASP855 (водородная, солевой мостик) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π -катионная)
KN1026	119		-10.988	-73.924	-10.920	-10.988	-58.573	ASP855 (водородная, солевой мостик) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) LYS745 (водородная)

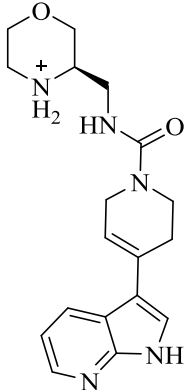
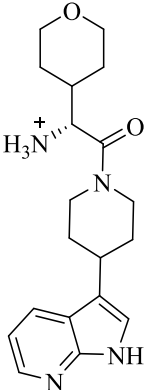
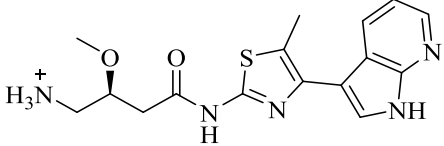
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1027	120		-10.947	-85.067	-10.919	-10.947	-64.989	ASN842 (водородная) ASP837 (водородная, солевой мостик) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1028	121		-10.918	-72.710	-10.918	-10.918	-62.396	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π - π)
KN1029	122		-10.916	-75.110	-10.912	-10.916	-46.416	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1030	123		-10.913	-79.803	-10.912	-10.913	-53.293	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN1031	124		-10.993	-78.208	-10.909	-10.993	-59.421	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π -катионная)

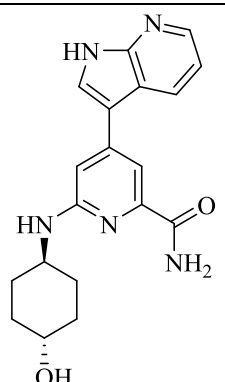
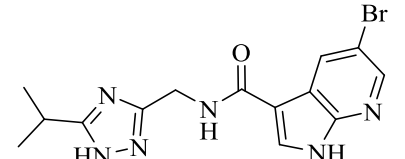
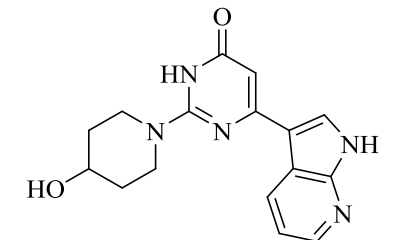
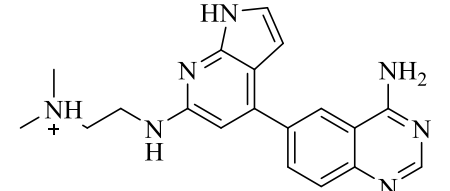
Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1032	125		-10.907	-80.035	-10.903	-10.907	-51.485	ASN842 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1033	126		-10.903	-80.256	-10.903	-10.903	-60.141	ASN842 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1034	127		-10.904	-77.117	-10.900	-10.04	-41.179	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)
KN1035	128		-10.899	-74.866	-10.899	-10.899	-58.275	ASP855 (водородная, солевой мостик) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1036	129		-10.899	-72.651	-10.897	-10.899	-51.803	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1037	130		-10.931	-71.433	-10.895	-10.931	-47.173	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1038	131		-10.996	-65.295	-10.895	-10.996	-48.872	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1039	132		-10.897	-79.895	-10.892	-10.897	-58.970	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

Продолжение таблицы А.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1040	133		-10.893	-87.493	-10.891	-10.893	-58.865	GLU762 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1041	134		-11.481	-77.159	-10.891	-11.481	-59.134	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN1042	135		-10.957	-84.906	-10.891	-10.957	-58.647	ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1043	136		-10.950	-87.951	-10.885	-10.950	-46.970	ASP855 (водородная) GLU762 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE723 (π-катионная)

Продолжение таблицы А.8

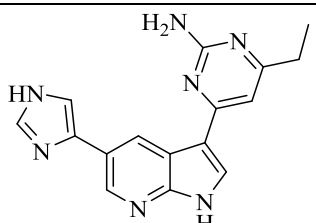
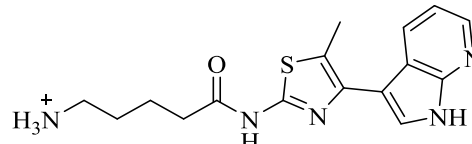
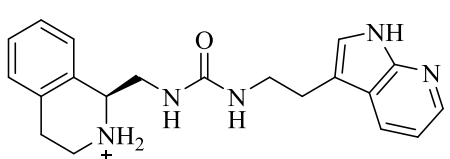
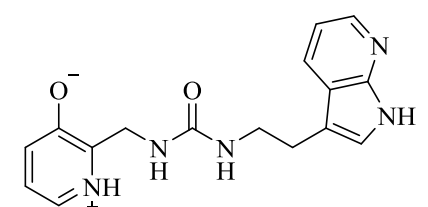
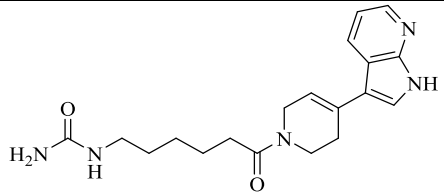
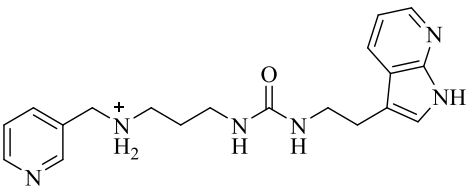
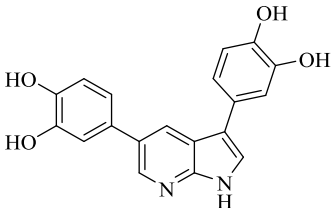
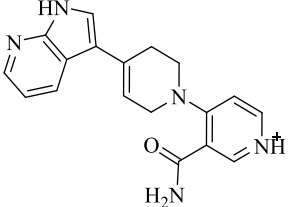
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1044	137		-10.883	-85.645	-10.883	-10.883	-56.868	GLU762 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)
KN1045	138		-10.879	-80.991	-10.879	-10.879	-61.070	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1046	139		-10.891	-88.764	-10.875	-10.891	-70.656	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик, -катионная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

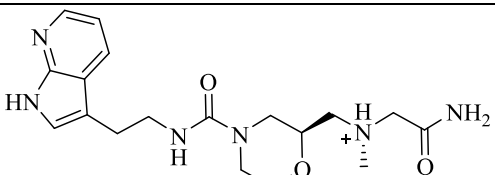
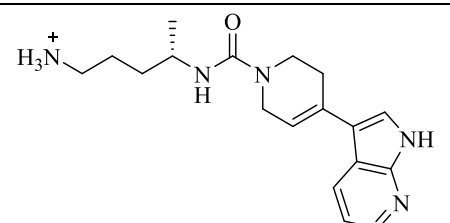
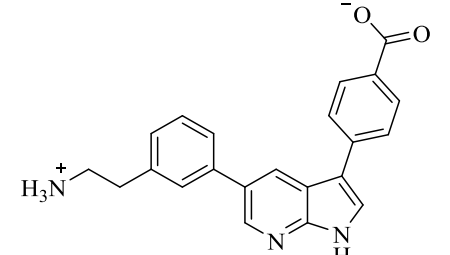
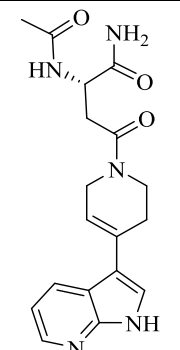
Таблица А.9 –EGFRT790M/L858R (3) (PDB: 5C8N)

Код соединения	№	Структура	Glide gscore	Glide emodel	Docking score	XP gscore	MMGBSA dG Bind	Ключевые взаимодействия
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1047	1		-12.277	-65.392	-11.42	-12.277	-47.838	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная, солевой мостик) THR854 (водородная) PHE723 (π-π,π-катионная)

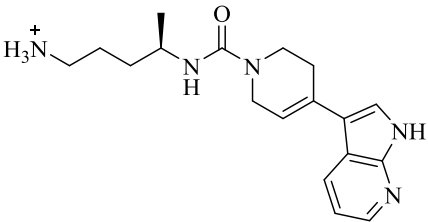
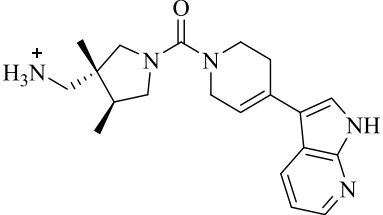
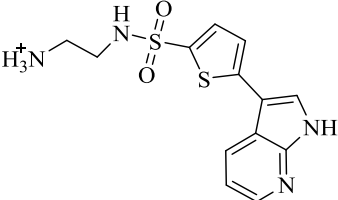
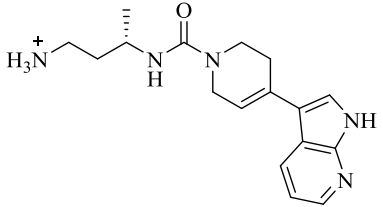
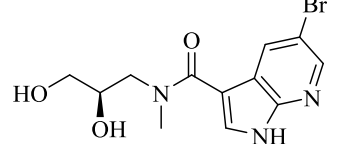
Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1048	2		-11.137	-76.752	-11.135	-11.137	-50.728	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1049	3		-11.066	-80.066	-11.034	-11.066	-55.475	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная, солевой мостик) MET793 (водородная) LYS745 (водородная, солевой мостик) THR854 (водородная)
KN635	4		-11.989	-75.258	-11.989	-11.989	-57.747	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная) LEU718 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1050	5		-11.028	-71.189	-10.893	-11.028	-60.550	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

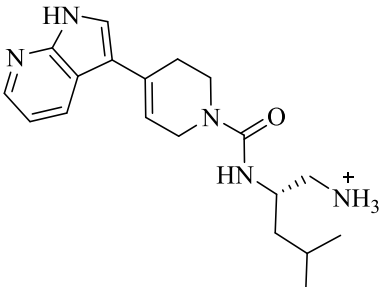
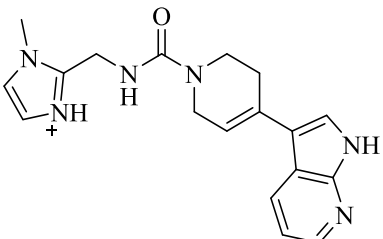
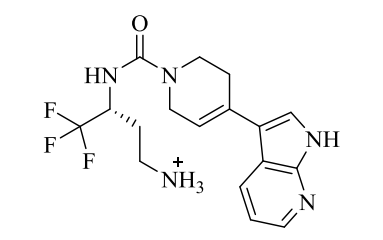
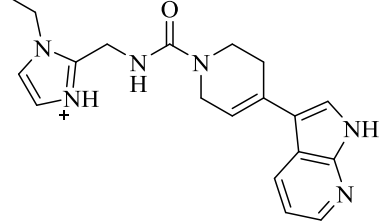
Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1051	6		-11.998	-74.706	-10.888	-11.998	-46.089	ASP837 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1052	7		-10.862	-72.871	-10.862	-10.862	-50.992	ASP837 (водородная, солевой мостик) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN929	8		-10.815	-74.935	-10.815	-10.815	-52.643	ASP800 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная, солевой мостик)
KN1053	9		-10.787	-78.146	-10.785	-10.787	-58.322	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

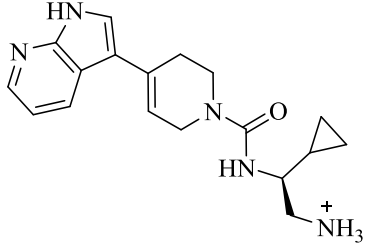
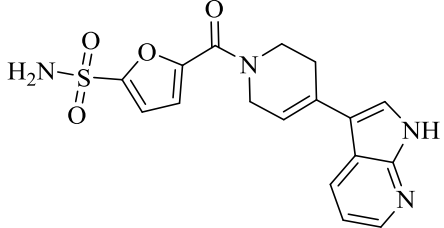
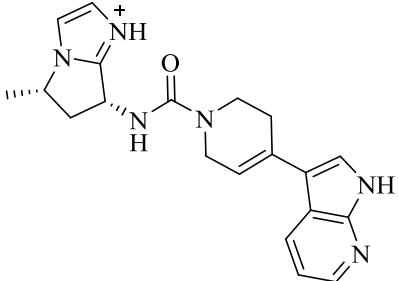
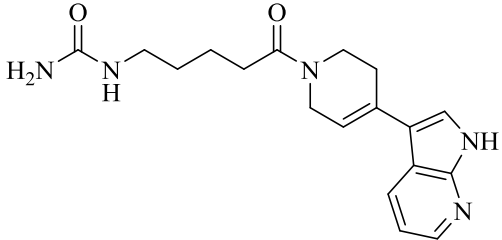
Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1054	10		-10.757	-65.354	-10.757	-10.757	-51.394	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1055	11		-10.695	-68.192	-10.695	-10.695	-48.432	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1056	12		-10.698	-64.432	-10.681	-10.698	-51.613	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLU762 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1057	13		-10.647	-68.744	-10.647	-10.647	-46.673	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1058	14		-10.635	-57.842	-10.635	-10.635	-45.459	GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)

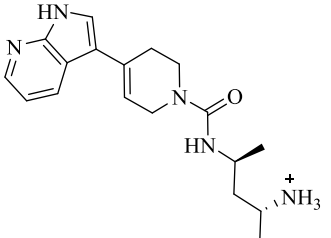
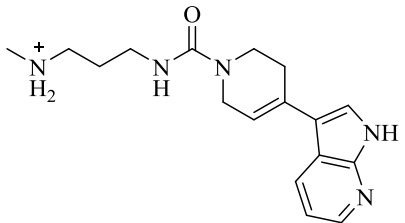
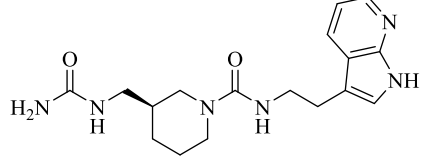
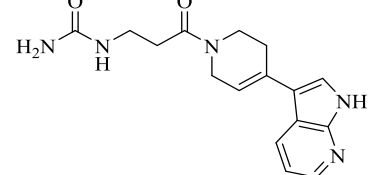
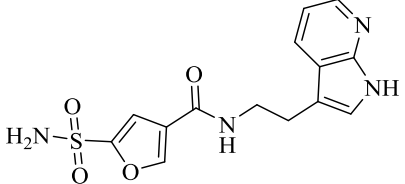
Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1003	15		-10.609	-72.772	10.609	10.609	-52.791	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1059	16		-10.701	-65.382	-10.603	-10.701	-55.359	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная, - катионная)
KN1060	17		-10.594	-71.685	-10.594	-10.594	-50.505	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная, солевой мостик) MET793 (водородная) LYS745 (водородная, - катионная)
KN1061	18		-10.680	-74.150	-10.591	-10.680	-62.039	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

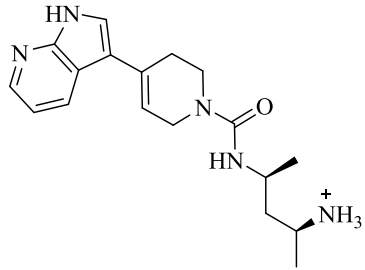
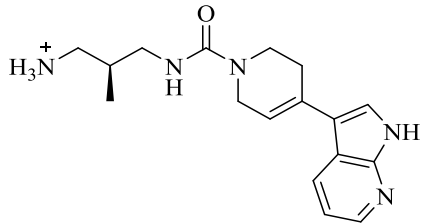
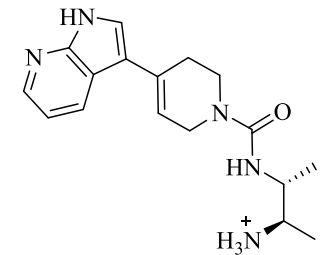
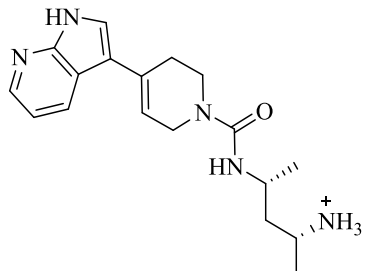
Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1062	19		-10.572	-67.924	-10.572	-10.572	-42.311	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1063	20		-10.564	-78.972	-10.558	-10.564	-59.083	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1064	21		-10.569	-5588.767	-10.538	-10.569	-55.990	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная, солевой мостик) MET793 (водородная) LYS745 (водородная, -катионная)
KN1065	22		-10.537	-78.360	-10.535	-10.537	-55.407	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

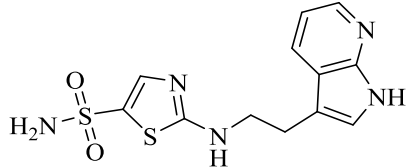
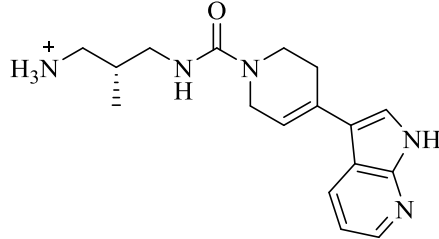
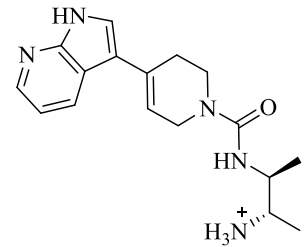
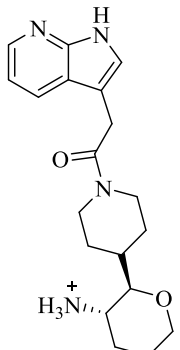
Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1066	23		-10.529	-71.161	-10.529	-10.529	-51.397	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1067	24		-10.530	-67.283	-10.528	-10.530	-50.208	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1068	25		-10.529	-80.659	-10.526	-10.529	-51.194	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1069	26		-10.506	-73.354	-10.504	-10.506	-47.597	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1070	27		-10.509	-74.574	-10.504	-10.509	-53.457	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

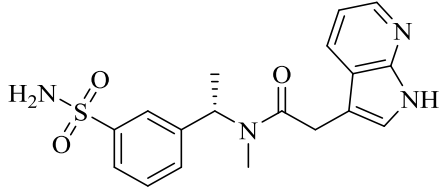
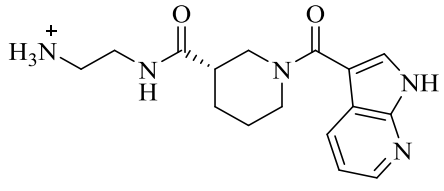
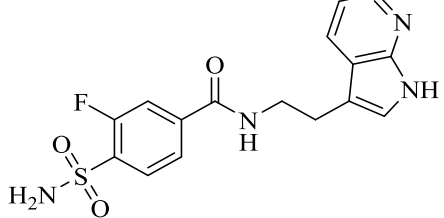
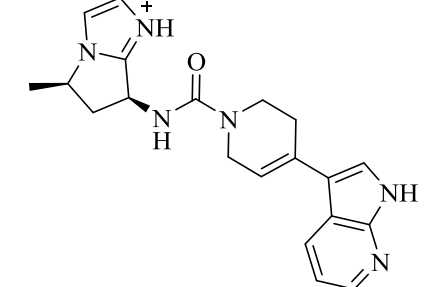
Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1071	28		-10.469	-65.592	-10.469	-10.469	-54.012	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1072	29		-10.456	-67.918	-10.456	-10.456	-50.812	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1073	30		-10.446	-65.678	-10.446	-10.446	-53.541	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1074	31		-10.423	-67.737	-10.423	-10.423	-51.234	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

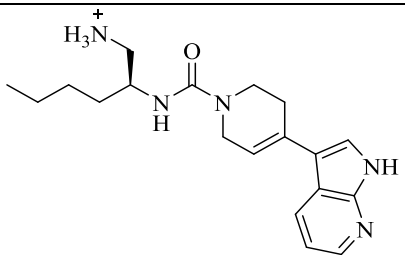
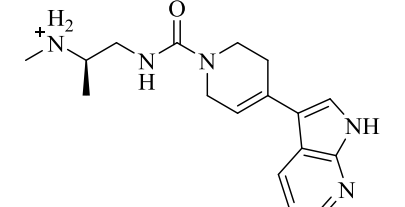
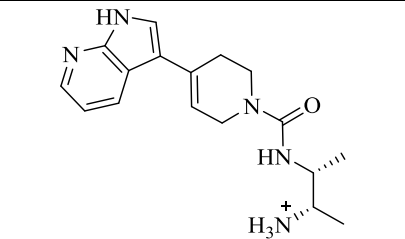
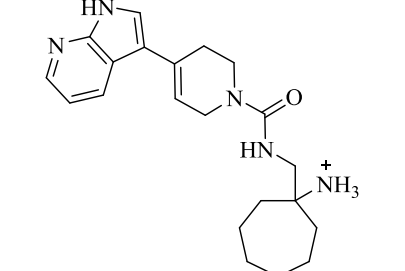
Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN977	32		-10.403	-70.373	-10.401	-10.403	-53.017	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN906	33		-10.397	-68.952	-10.397	-10.397	-52.463	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1075	34		-10.394	-67.297	-10.394	-10.394	-51.615	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1076	35		-10.375	-69.724	-10.375	-10.375	-52.039	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)

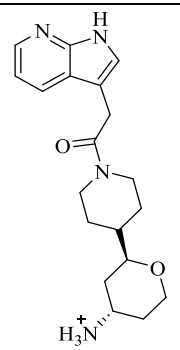
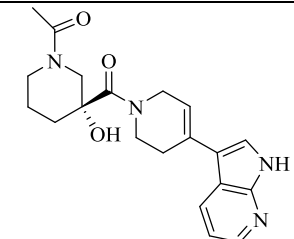
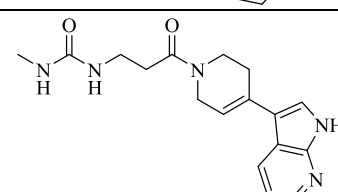
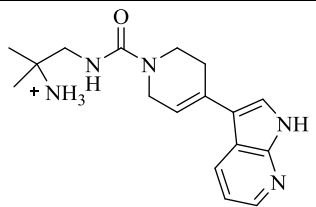
Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1077	36		-10.375	-78.002	-10.375	-10.375	-44.395	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN1078	37		-10.373	-69.467	-10.373	-10.373	-43.254	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)
KN1079	38		-10.367	-78.812	-10.367	-10.367	-55.247	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1080	39		-10.375	-69.243	-10.344	-10.375	-55.689	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

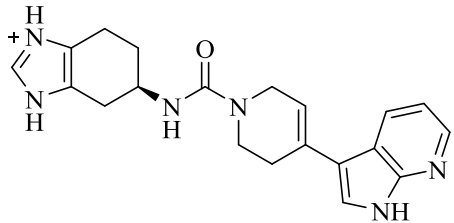
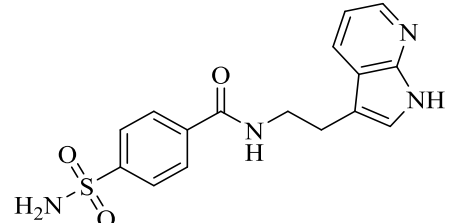
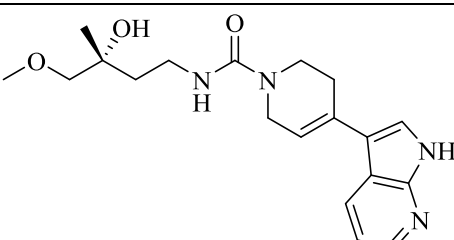
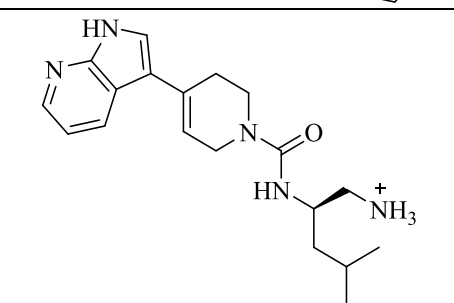
Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN962	40		-10.328	-66.059	-10.328	-10.328	-44.578	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1081	41		-10.322	-65.943	-10.322	-10.322	-51.880	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1082	42		-10.318	-67.196	-10.318	-10.318	-47.012	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN902	43		-10.318	-74.882	-10.318	-10.318	-51.902	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

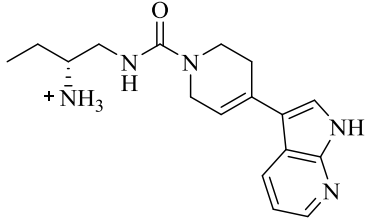
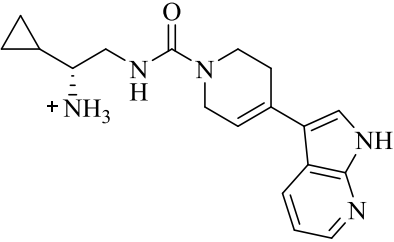
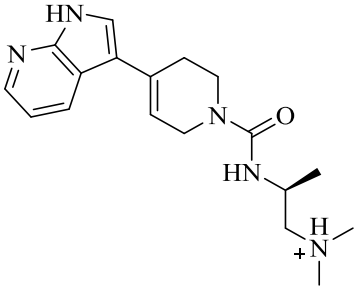
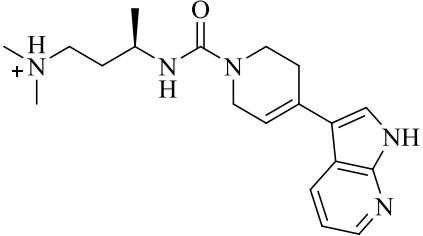
Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1083	44		-10.314	-64.627	-10.314	-10.314	-52.511	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)
KN1084	45		-10.304	-73.072	-10.302	-10.304	-52.562	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1085	46		-10.295	-77.933	-10.294	-10.295	-54.022	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1086	47		-10.286	-68.828	-10.286	-10.286	-48.542	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

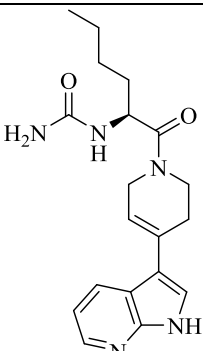
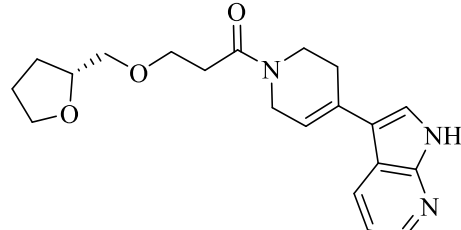
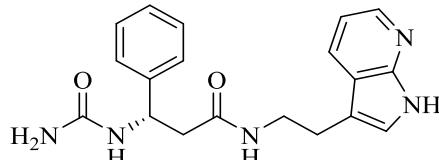
Продолжение таблицы А.9

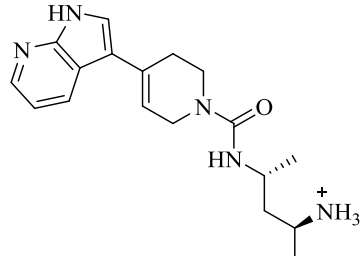
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1087	48		-10.347	-67.278	-10.278	-10.347	-52.318	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1088	49		-10.265	-73.340	-10.265	-10.265	-57.621	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1089	50		-10.261	-73.390	-10.259	-10.261	-53.595	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1090	51		-10.257	-73.261	-10.257	-10.257	-49.091	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

Продолжение таблицы А.9

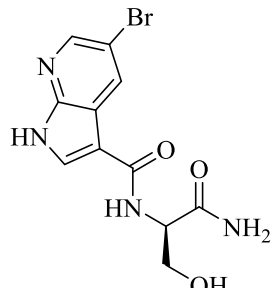
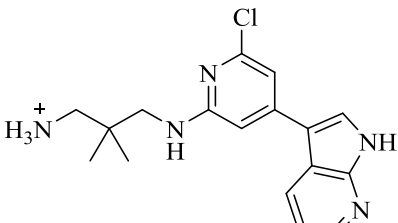
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1091	52		-10.255	-63.626	-10.255	-10.255	-50.709	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1092	53		-10.240	-70.592	-10.240	-10.240	-44.557	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1093	54		-10.237	-65.169	-10.237	-10.237	-44.348	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1094	55		-10.235	-65.660	-10.235	-10.235	-53.693	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

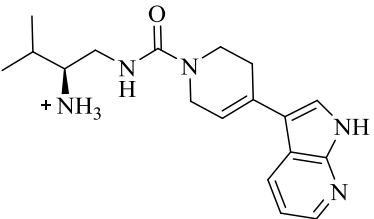
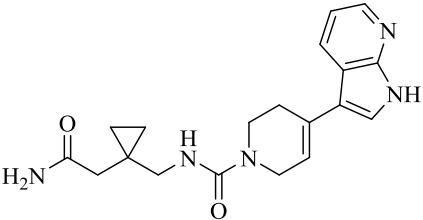
Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1095	56		-10.235	-67.643	-10.233	-10.235	-52.792	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1096	57		-10.235	-81.805	-10.233	-10.235	-52.069	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN934	58		-10.230	-76.920	-10.227	-10.230	-58.184	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

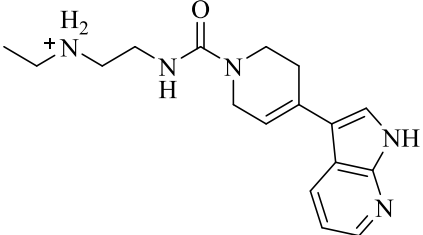
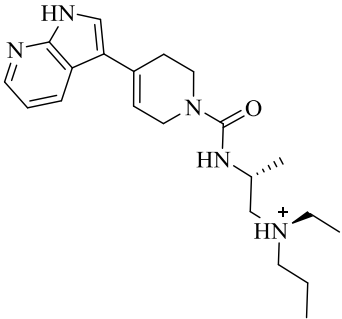
KN1097	59		-10.227	-68.242	-10.227	-10.227	-48.205	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
--------	----	---	---------	---------	---------	---------	---------	---

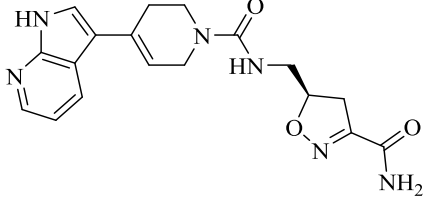
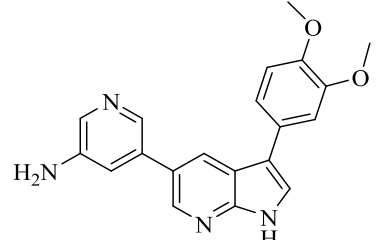
Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1098	60		-10.198	-66.996	-10.198	-10.198	-39.575	GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)
KN1099	61		-10.191	-65.167	-10.190	-10.191	-51.593	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

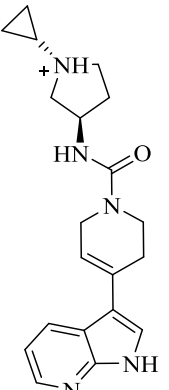
KN1100	62		-10.187	-71.058	-10.187	-10.187	-50.278	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1101	63		-10.182	-72.632	-10.179	-10.182	-44.158	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

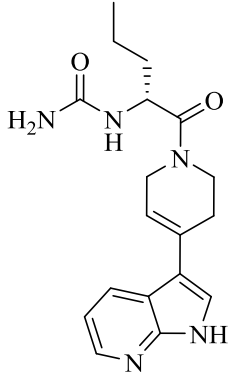
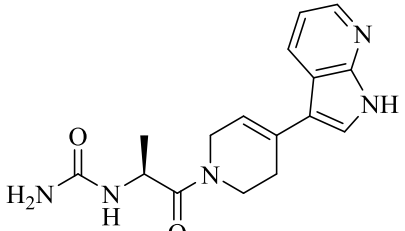
Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1102	64		-10.173	-68.214	-10.173	-10.173	-49.006	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1104	65		-10.164	-69.475	-10.164	-10.164	-53.736	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

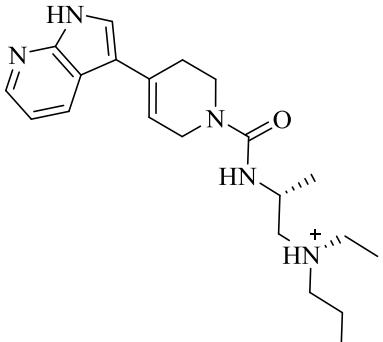
KN1105	66		-10.162	-5850.972	-10.160	-10.162	-49.967	ASP837 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1106	67		-10.188	-76.073	-10.158	-10.188	-62.876	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

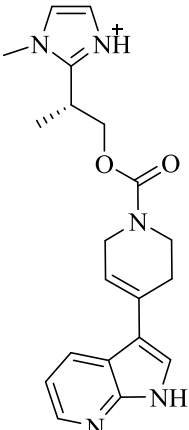
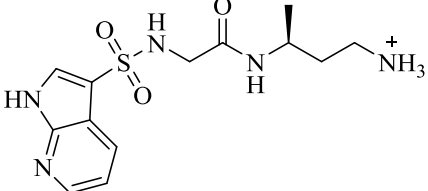
Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1107	68		-10.157	-68.846	-10.155	-10.157	-46.084	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

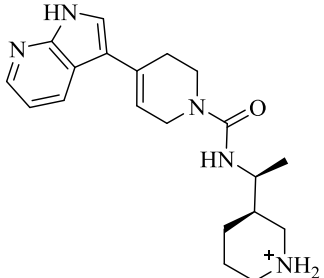
KN1108	69		-10.153	-5404.903	-10.151	-10.153	-52.582	ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1109	70		-10.147	-74.428	-10.145	-10.147	-50.759	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1110	71		-10.145	-71.073	-10.145	-10.145	-51.964	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

KN1111	72		-10.455	-69.196	-10.130	-10.455	-52.849	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная, -катионная) PHE723 (л-л,л-катионная)
KN1112	73		-10.124	-70.319	-10.124	-10.124	-48.548	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

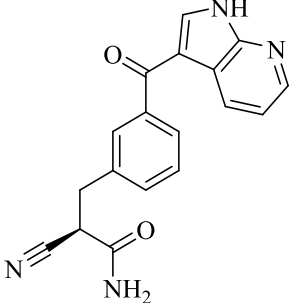
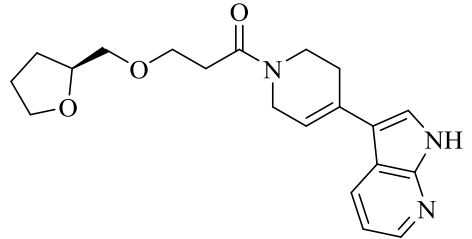
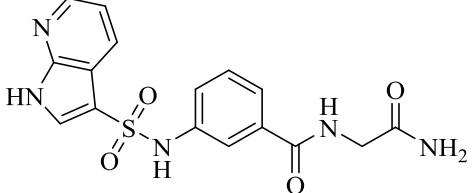
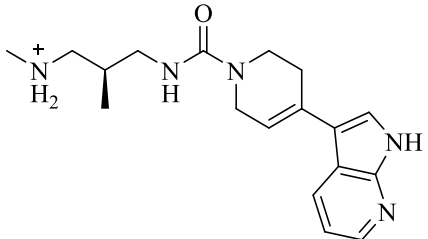
Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1113	74		-10.124	-67.173	-10.122	-10.124	-56.283	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLU762 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

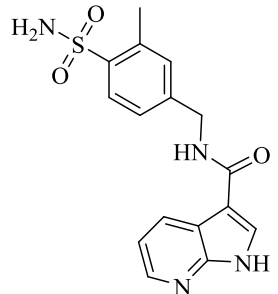
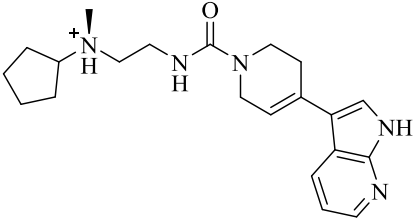
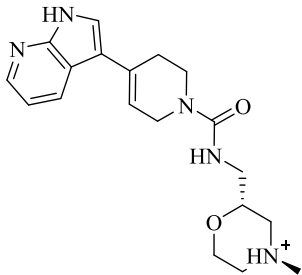
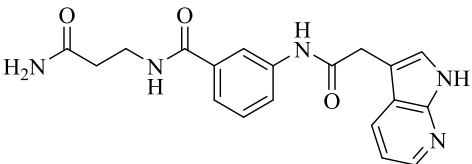
KN1114	75		-10.118	-70.171	-10.116	-10.118	-53.704	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1115	76		-10.401	-73.685	-10.111	-10.401	-52.197	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1116	77		-10.109	-71.537	-10.109	-10.109	-45.620	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

Продолжение таблицы А.9

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

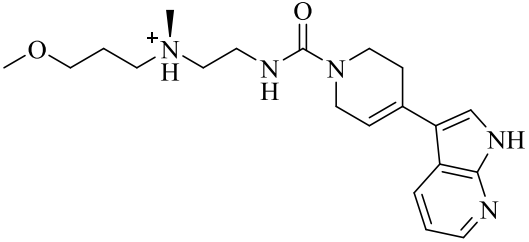
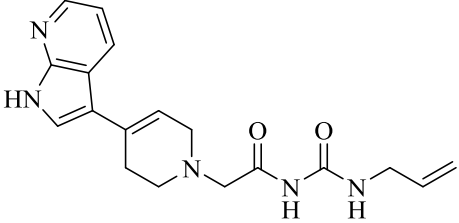
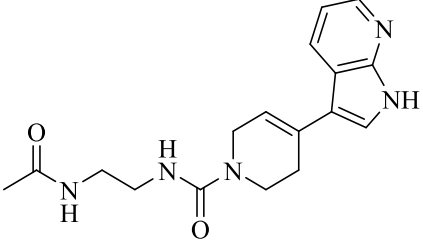
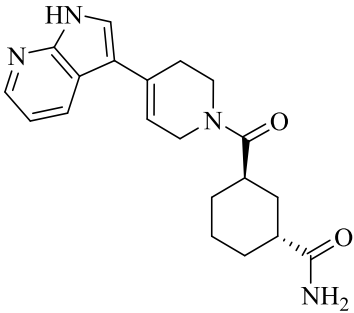
KN846	78		-10.108	-62.951	-10.108	-10.108	-44.256	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1117	79		-10.108	-81.763	-10.106	-10.108	-55.108	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1118	80		-10.201	-85.976	-10.098	-10.201	-53.890	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1119	81		-10.098	-72.457	-10.095	-10.098	-53.213	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1120	82		-10.093	-77.420	-10.093	-10.093	-55.970	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1121	83		-10.087	-71.473	-10.087	-10.087	-49.698	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1122	84		-10.268	-66.840	-10.074	-10.268	-51.542	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1123	85		-10.078	-80.169	-10.074	-10.078	-48.616	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

Продолжение таблицы А.9

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

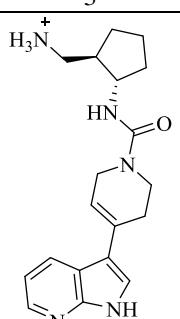
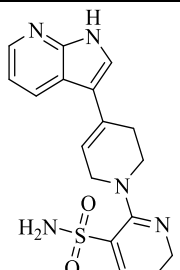
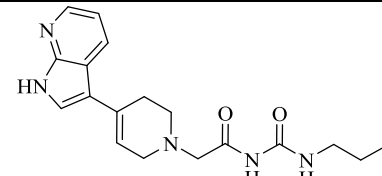
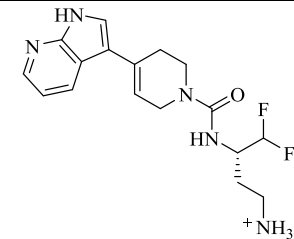
KN1124	86		-10.066	-72.112	-10.061	-10.066	-54.235	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π -катионная)
KN1125	87		-10.284	-74.272	-10.060	-10.284	-56.607	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1126	88		-10.061	-69.670	-10.059	-10.061	-45.136	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1127	89		-10.056	-72.822	-10.054	-10.056	-54.179	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

Продолжение таблицы А.9

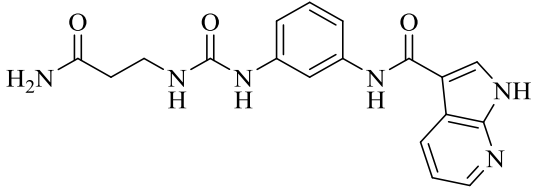
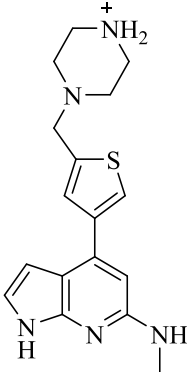
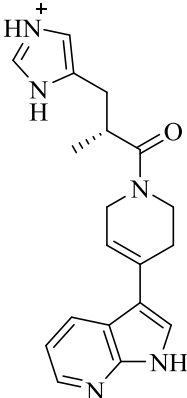
1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

KN1128	90		-10.054	-75.685	-10.052	-10.054	-54.237	ASN842 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1129	91		-10.049	-61.927	-10.049	-10.049	-52.608	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLU762 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1130	92		-10.048	-71.694	-10.046	-10.048	-47.029	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1131	93		-10.045	-70.387	-10.045	-10.045	-48.249	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)

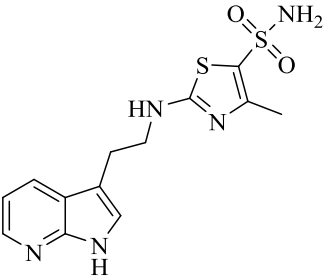
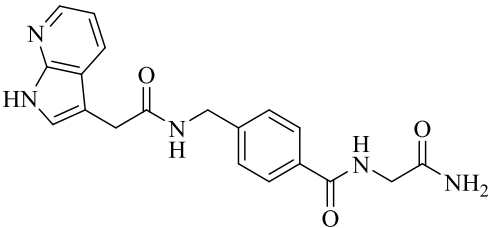
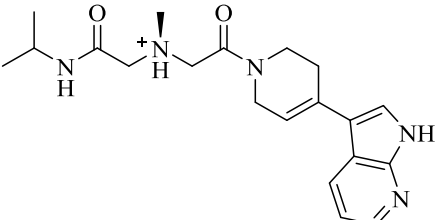
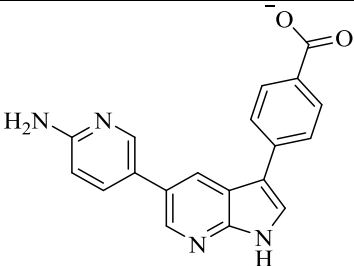
Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1132	94		-10.044	-71.610	-10.044	-10.044	-45.666	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1133	95		-10.049	-72.083	-10.044	-10.049	-50.763	ASN842 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1134	96		-10.274	-76.548	-10.044	-10.274	-57.174	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1135	97		-10.041	-5005.956	-10.041	-10.041	-46.175	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

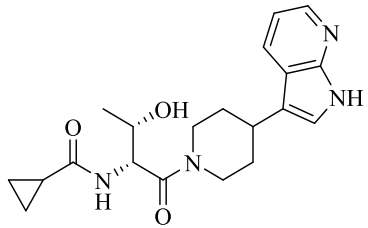
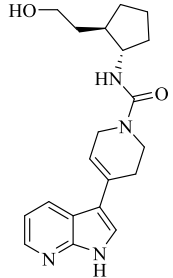
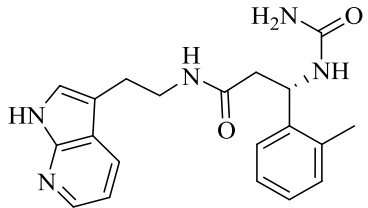
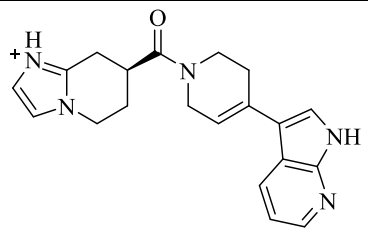
Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1136	98		-10.039	-78.836	-10.039	-10.039	-52.911	ASP837 (водородная) ASP855 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1137	99		-10.154	-63.431	-10.035	-10.154	-51.934	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1138	100		-10.620	-71.020	-10.032	-10.620	-55.507	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π-катионная)

Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1139	101		-10.038	-71.402	-10.031	-10.038	-57.190	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1140	102		-10.031	-76.702	-10.030	-10.031	-52.148	ASP837 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723(π - π)
KN1141	103		-10.234	-85.147	-10.030	-10.234	-56.971	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE723 (π -катионная)
KN1142	104		-10.134	-64.445	-10.027	-10.134	-43.497	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная, солевой мостик)

Продолжение таблицы А.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1143	105		-10.018	-62.342	-10.014	-10.018	-43.159	ASN842 (водородная) ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1144	106		-10.013	-73.060	-10.011	-10.013	-51.696	ASP837 (водородная) ARG841 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1145	107		-10.011	-79.335	-10.008	-10.011	-59.595	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1146	108		-10.204	-66.674	-10.006	-10.204	-60.115	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

Продолжение таблицы А.9

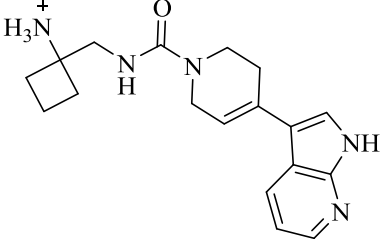
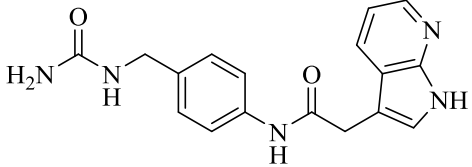
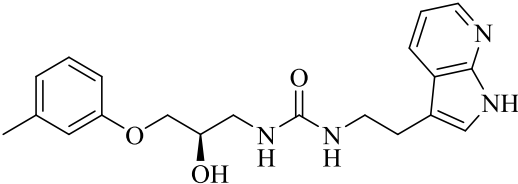
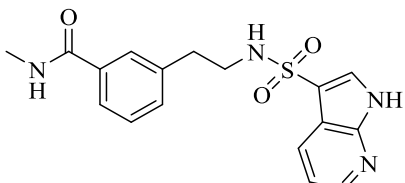
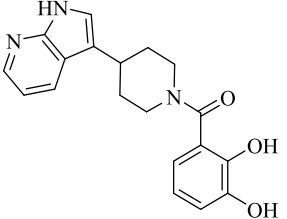
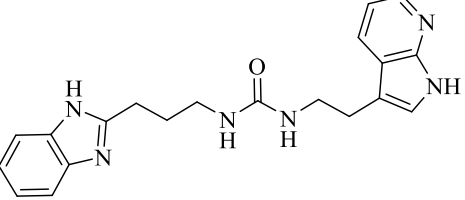
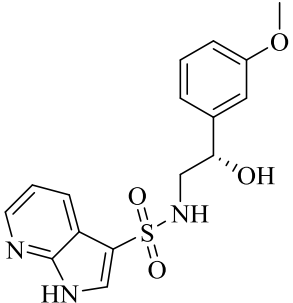
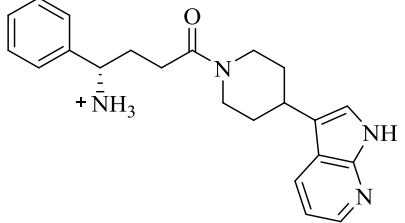
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1014	109		-10.002	-59.894	-10.002	-10.002	-48.136	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная, солевой мостик) MET793 (водородная)

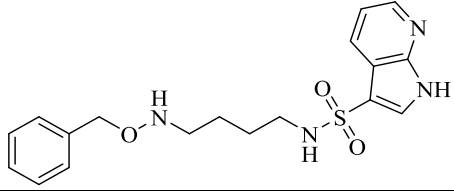
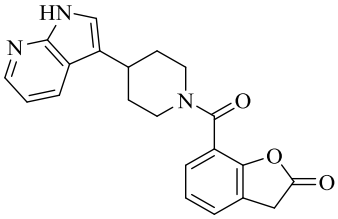
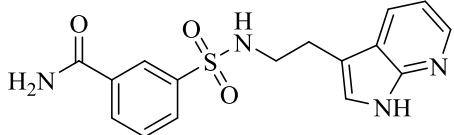
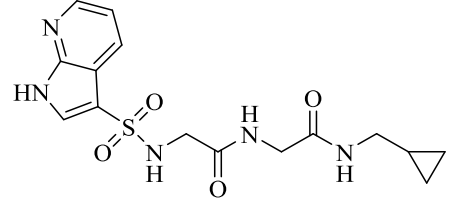
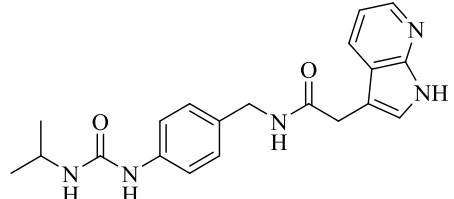
Таблица А.10 –EGFRT790M/L858R (4) (PDB: 3W2R)

Код соединения	№	Структура	Glide gscore	Glide emodel	Docking score	XP gscore	MMGBSA dG Bind	Ключевые взаимодействия
1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1147	1		-14.224	-97.546	-14.220	-14.224	-65.060	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1148	2		-14.196	-100.779	-14.193	-14.196	-69.997	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)
KN1149	3		-13.867	-108.586	-13.867	-13.867	-68.722	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (водородная)

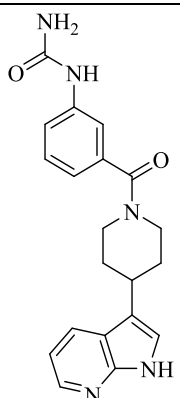
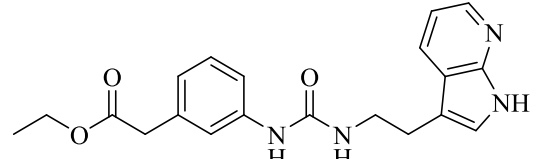
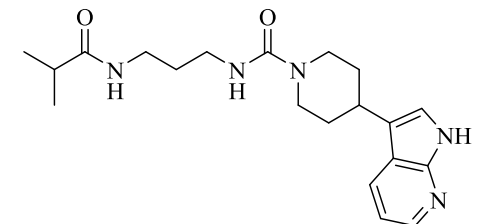
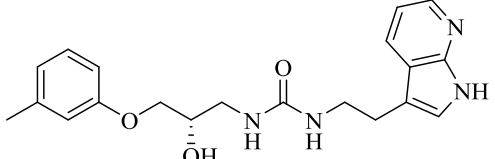
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1150	4		-13.870	-71.240	-13.826	-13.870	-62.830	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)
KN1151	5		-13.817	-108.787	-13.762	-13.817	-77.305	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1152	6		-13.723	-91.757	-13.723	-13.723	-50.665	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN1153	7		-13.733	-93.632	-13.706	-13.733	-60.830	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (водородная, -катионная)

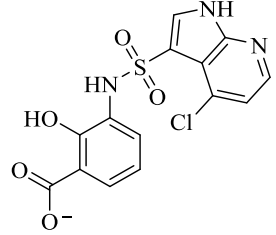
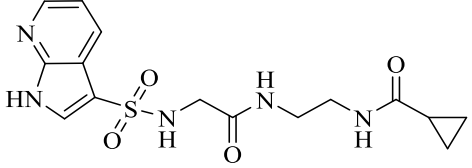
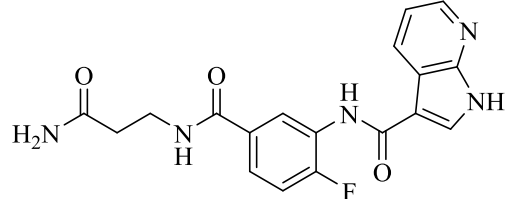
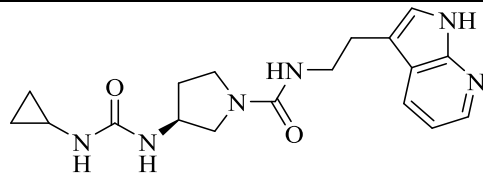
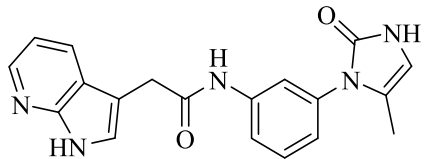
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1154	8		-13.528	-98.921	-13.528	-13.528	-69.279	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1155	9		-13.472	-82.152	-13.469	-13.472	-70.348	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN1156	10		-13.454	-89.770	-13.452	-13.454	-60.772	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(водородная, π - π)
KN1157	11		-13.429	-104.379	-13.429	-13.429	-61.274	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1158	12		-13.420	-104.334	-13.419	-13.420	-70.177	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (π - π)

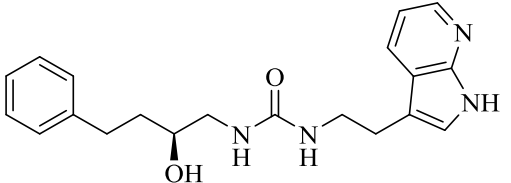
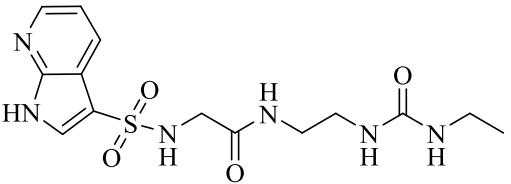
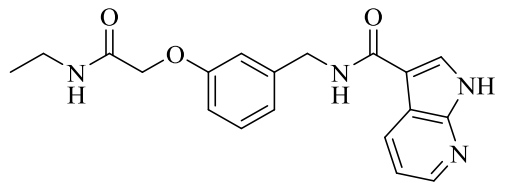
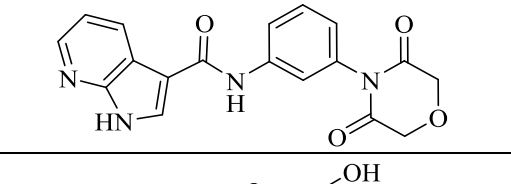
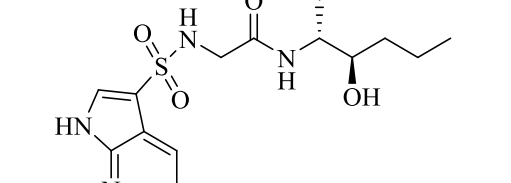
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1159	13		-13.406	-85.322	-13.403	-13.406	-71.704	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(водородная, π - π)
KN1160	14		-13.397	-96.208	-13.394	-13.397	-67.351	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN1161	15		-13.390	-103.465	-13.387	-13.390	-69.708	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)
KN1162	16		-13.373	-105.793	-13.370	-13.373	-69.759	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)

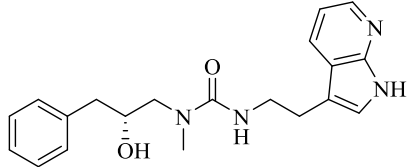
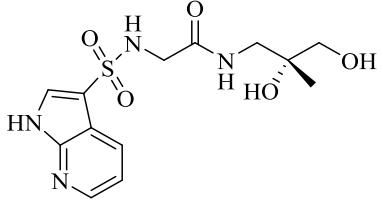
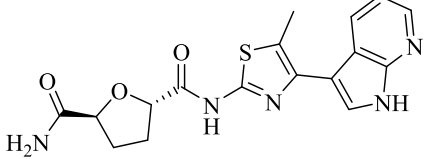
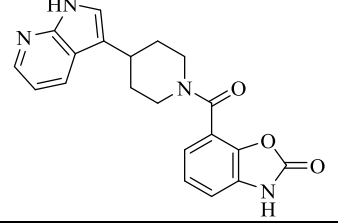
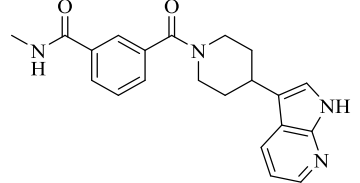
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1163	17		-13.386	-60.474	-13.352	-13.386	-40.284	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная, солевой мостик) THR854 (водородная)
KN1164	18		-13.326	-105.161	-13.326	-13.326	-66.258	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(водородная)
KN1165	19		-13.311	-104.474	-13.310	-13.311	-57.736	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(водородная)
KN1166	20		-13.307	-105.580	-13.304	-13.307	-69.687	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(водородная)
KN1167	21		-13.296	-82.230	-13.292	-13.296	-57.231	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (π - π)

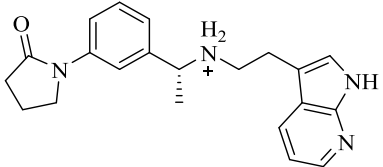
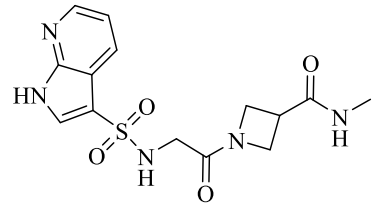
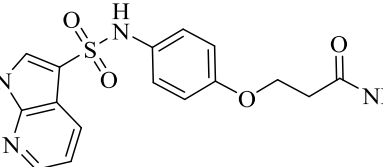
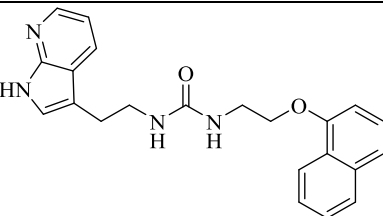
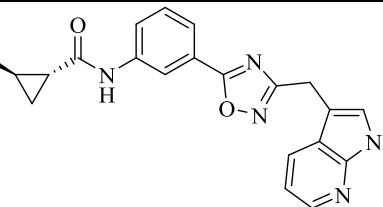
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1168	22		-13.289	-87.143	-13.285	-13.289	-54.774	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN1169	23		-13.275	-102.477	-13.275	-13.275	-60.009	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(водородная)
KN1170	24		-13.270	-94.557	-13.270	-13.270	-58.522	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(водородная)
KN1171	25		-13.261	-73.849	-13.261	-13.261	-47.801	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1172	26		-13.257	-95.644	-13.257	-13.257	-68.831	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(водородная)

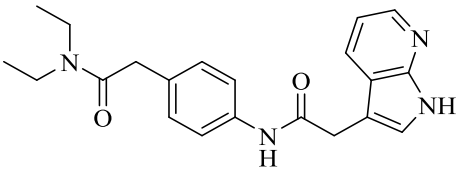
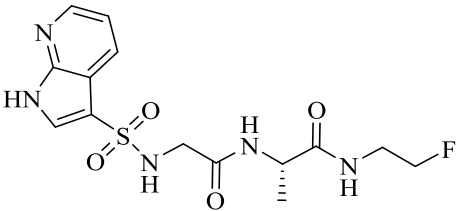
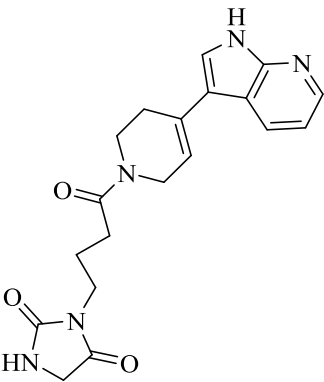
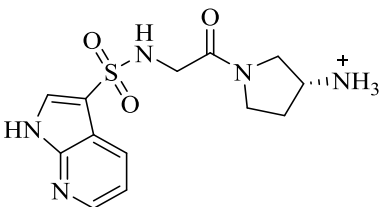
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1173	27		-13.170	-90.674	-13.166	-13.170	-64.121	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN808	28		-13.166	-80.087	-13.166	-13.166	-56.359	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856(водородная)
KN1174	29		-13.155	-103.767	-13.155	-13.155	-65.210	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(водородная)
KN1175	30		-13.189	-87.785	-13.149	-13.189	-70.130	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π-π)
KN1176	31		-13.148	-97.343	-13.144	-13.148	-72.693	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (π-π)

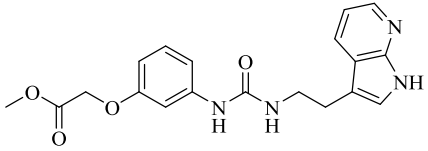
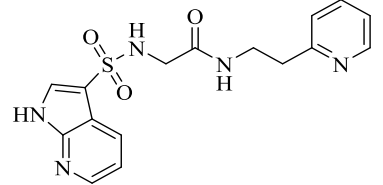
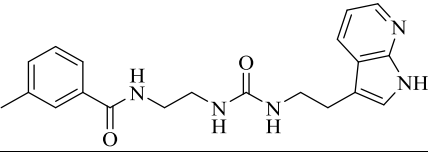
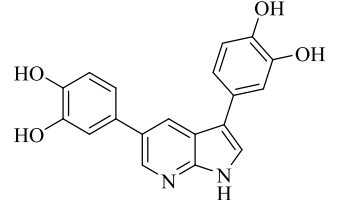
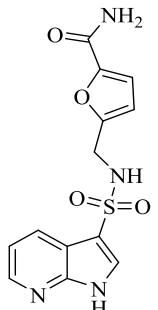
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1177	32		-13.126	-91.834	-13.110	-13.126	-75.171	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (π - π)
KN1178	33		-13.070	-102.476	-13.070	-13.070	-52.702	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(водородная)
KN1179	34		-13.070	-89.061	-13.064	-13.070	-55.765	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(водородная)
KN1180	35		-13.044	-109.485	-13.041	-13.044	-70.672	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1181	36		-13.042	-97.487	-13.040	-13.042	-74.347	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (π - π)

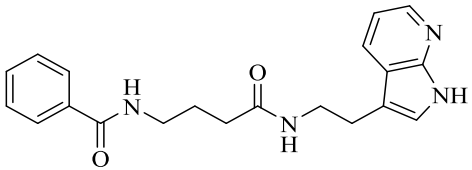
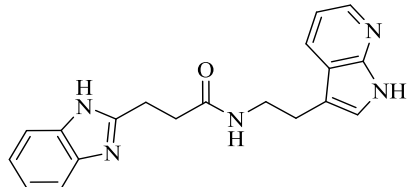
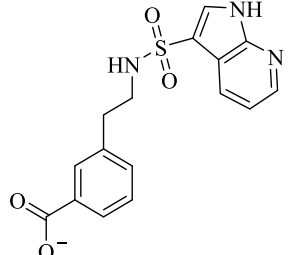
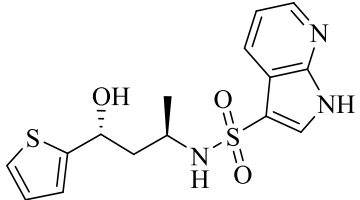
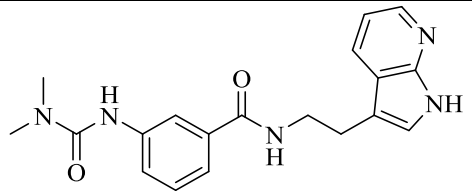
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1182	37		-13.015	-93.064	-13.012	-13.015	-60.569	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1183	38		-13.011	-98.895	-13.011	-13.011	-64.403	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(водородная)
KN1184	39		-13.008	-78.932	-13.006	-13.008	-48.182	GLN791 (водородная) GLY857 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1185	40		-13.002	-86.698	-13.002	-13.002	-49.244	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856(водородная, -катионная)

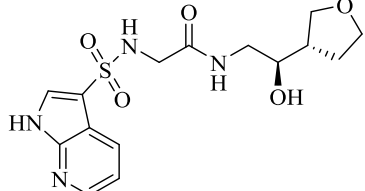
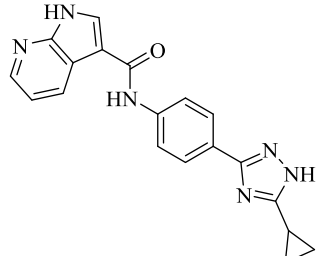
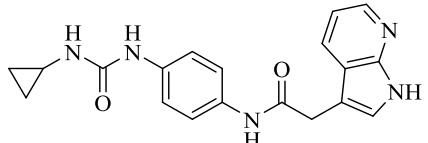
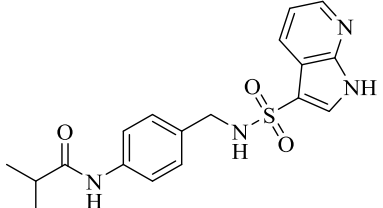
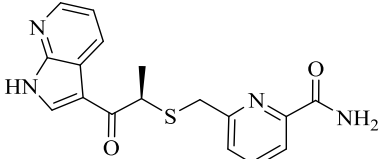
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1186	41		-12.973	-103.979	-12.969	-12.973	-68.057	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN1187	42		-12.981	-99.440	-12.965	-12.981	-65.610	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1188	43		-12.960	-99.756	-12.957	-12.960	-74.072	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN635	44		-12.948	-76.676	-12.948	-12.948	-68.353	ASP855 (водородная) CYS797 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1189	45		-12.946	-87.457	-12.946	-12.946	-62.203	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(водородная, π - π)

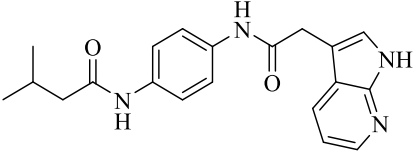
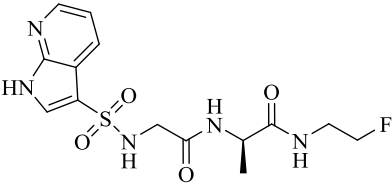
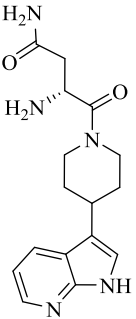
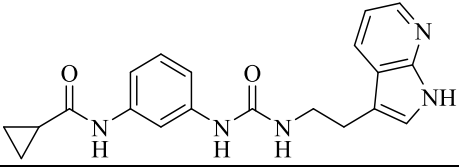
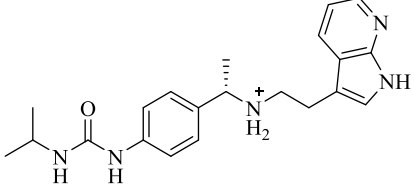
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1190	46		-12.948	-102.741	-12.945	-12.948	-70.703	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(водородная)
KN1191	47		-12.969	-94.916	-12.933	-12.969	-68.776	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(водородная)
KN1192	48		-12.933	-88.342	-12.933	-12.933	-50.063	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная, солевой мостик) PHE856 (π - π)
KN1193	49		-12.912	-65.400	-12.912	-12.912	-55.744	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN1194	50		-12.895	-106.663	-12.893	-12.895	-75.039	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π , водородная)

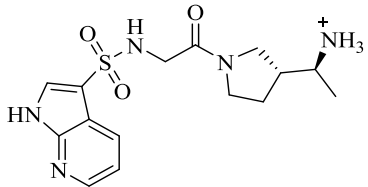
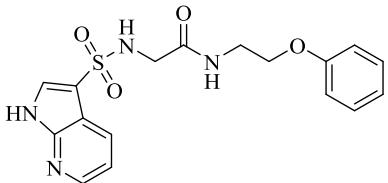
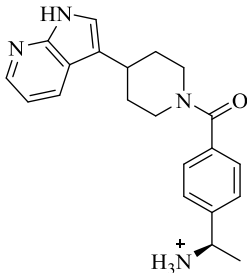
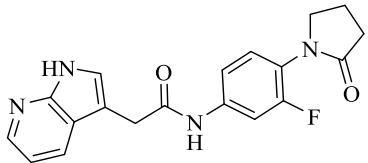
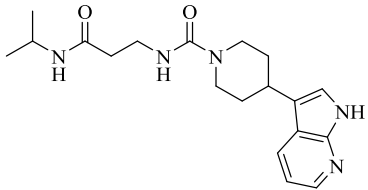
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1195	51		-12.887	-91.298	-12.887	-12.887	-63.664	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1196	52		-12.162	-83.671	-12.880	-12.162	-57.073	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1197	53		-12.875	-105.284	-12.872	-12.875	-67.286	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1198	54		-12.869	-104.112	-12.869	-12.869	-63.901	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1199	55		-12.866	-105.844	-12.866	-12.866	-77.423	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (π-π, водородная)

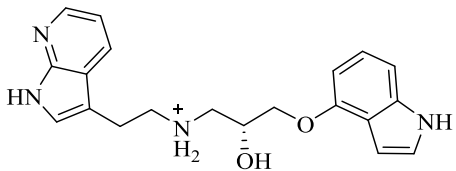
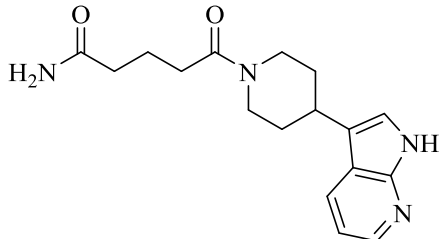
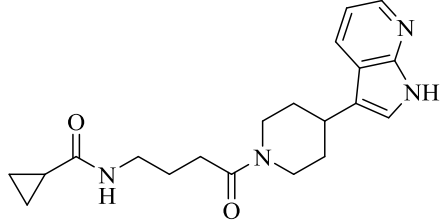
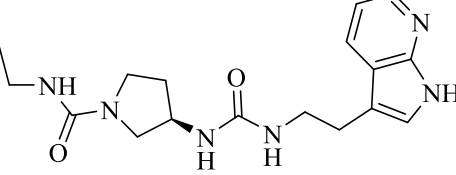
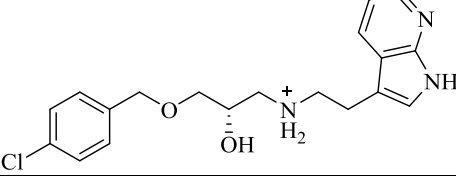
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1200	56		-12.864	-94.939	-12.860	-12.864	-72.170	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1201	57		-12.855	-99.750	-12.855	-12.855	-58.688	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN1202	58		-13.711	-88.979	-12.847	-13.711	-45.376	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1203	59		-12.843	-113.330	-12.840	-12.843	-70.544	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (π - π)
KN1204	60		-12.849	-96.257	-12.834	-12.849	-72.273	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1205	61		-12.831	-82.432	-12.831	-12.831	-43.497	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1206	62		-12.825	-101.837	-12.825	-12.825	-67.679	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1207	63		-12.830	-62.555	-12.806	-12.830	-22.253	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (водородная, -катионная)
KN1208	64		-12.810	-96.490	-12.806	-12.810	-62.120	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1209	65		-12.806	-96.174	-12.802	-12.806	-62.003	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (водородная)

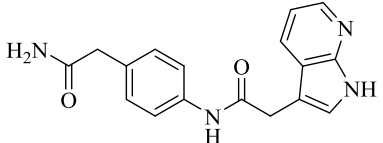
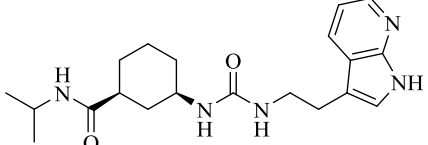
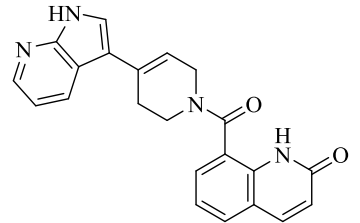
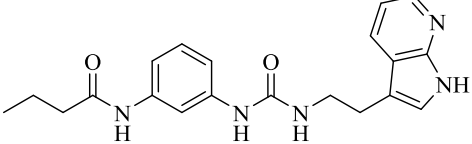
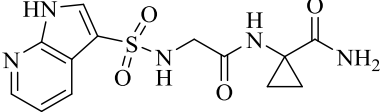
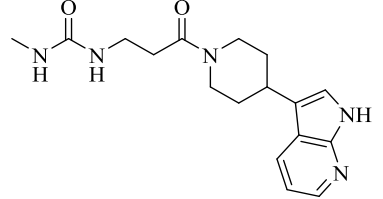
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1210	66		-12.807	-82.773	-12.798	-12.807	-59.071	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) GLU762 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)
KN1211	67		-12.796	-82.548	-12.793	-12.796	-49.579	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1212	68		-12.793	-91.823	-12.790	-12.793	-60.206	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1213	69		-12.778	-106.489	-12.775	-12.778	-76.598	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1214	70		-12.777	-94.920	-12.769	-12.777	-76.877	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)

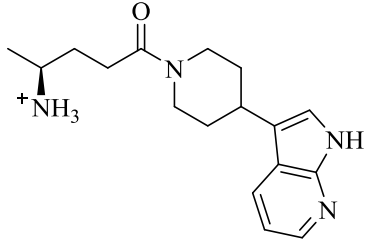
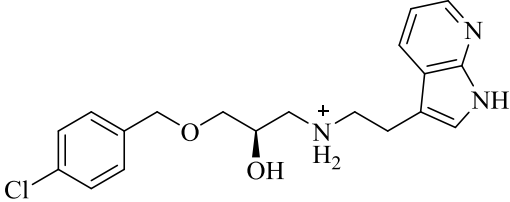
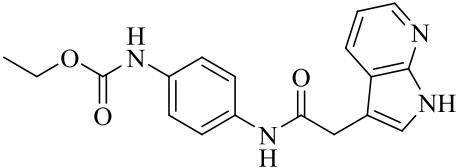
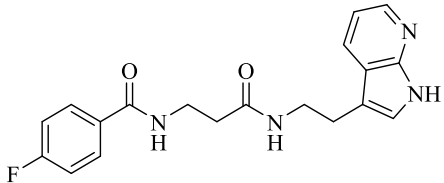
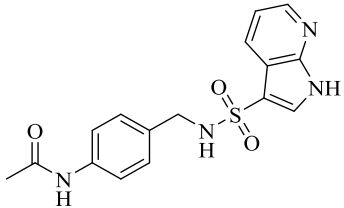
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1215	71		-12.759	-104.140	-12.759	-12.759	-69.260	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1216	72		-12.757	-87.553	-12.757	-12.757	-46.908	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (водородная, -катионная)
KN1217	73		-12.756	-103.248	-12.754	-12.756	-69.213	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (π - π)
KN1218	74		-12.767	-94.646	-12.741	-12.767	-59.393	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (π -катионная)
KN1219	75		-12.728	-97.278	-12.728	-12.728	-70.157	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (водородная)

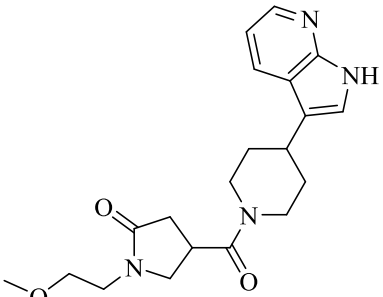
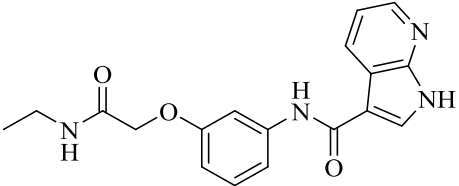
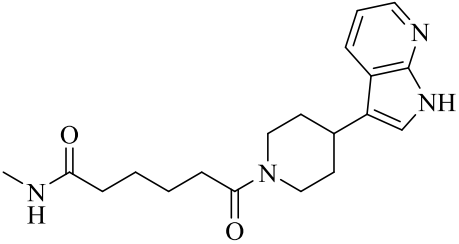
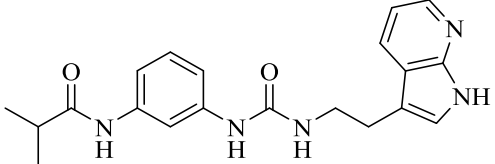
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1220	76		-12.726	-81.881	-12.722	-12.726	-62.005	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1221	77		-12.718	-104.345	-12.715	-12.718	-63.342	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1222	78		-12.707	-66.243	-12.707	-12.707	-72.177	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN1223	79		-12.705	-101.663	-12.702	-12.705	-67.618	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (π - π)
KN1224	80		-12.697	-92.821	-12.697	-12.697	-53.553	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1225	81		-12.700	-90.776	-12.697	-12.700	-50.967	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (водородная)

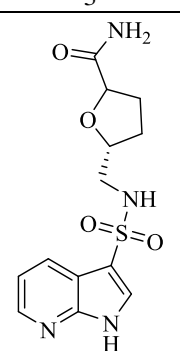
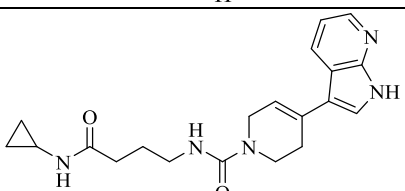
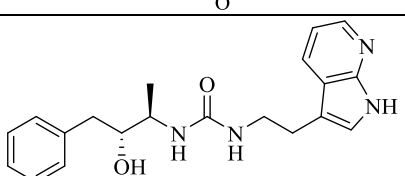
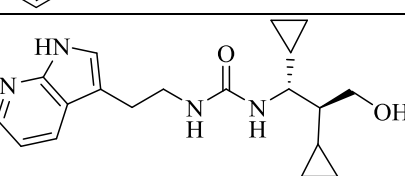
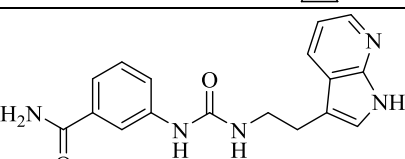
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1226	82		-12.688	-75.993	-12.688	-12.688	-59.479	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (водородная, -катионная)
KN1227	83		-12.695	-94.467	-12.687	-12.695	-81.087	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)
KN1228	84		-12.678	-97.653	-12.678	-12.678	-69.781	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1229	85		-12.675	-91.556	-12.673	-12.675	-64.413	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1230	86		-12.659	-92.645	-12.659	-12.659	-61.383	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

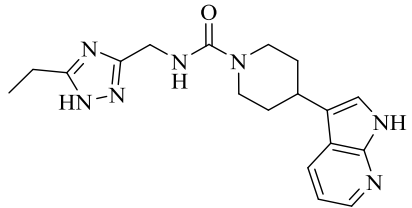
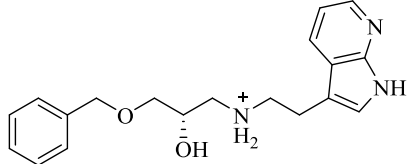
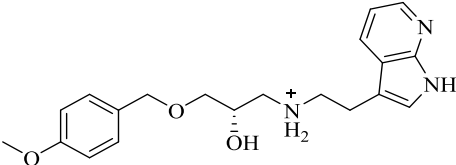
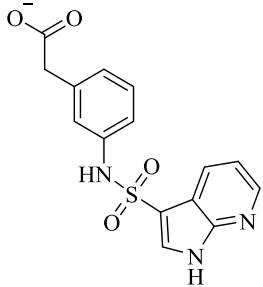
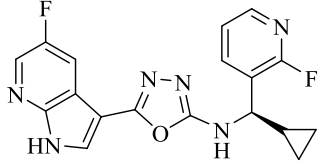
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1231	87		-12.662	-62.867	-12.658	-12.662	-44.521	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1232	88		-12.658	-92.196	-12.658	-12.658	-56.541	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1233	89		-12.654	-86.304	-12.650	-12.654	-62.130	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1234	90		-12.620	-106.269	-12.617	-12.620	-73.107	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (водородная)

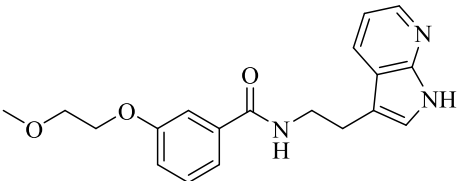
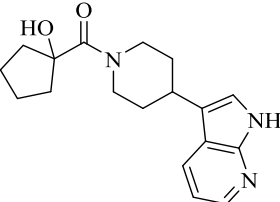
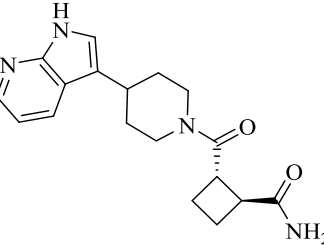
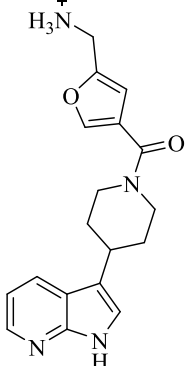
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1235	91		-12.612	-87.236	-12.612	-12.612	-51.815	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1236	92		-12.606	-101.921	-12.604	-12.606	-71.862	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1237	93		-12.607	-85.221	-12.603	-12.607	-73.715	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (π-катионная)
KN1238	94		-12.601	-71.158	-12.598	-12.601	-24.105	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN1239	95		-12.594	-86.039	-12.590	-12.594	-60.367	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π-π, водородная)

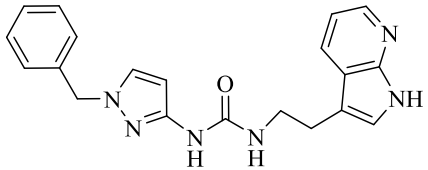
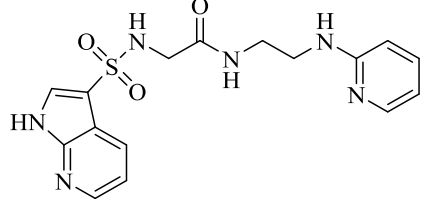
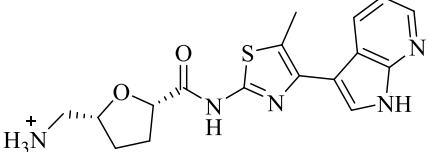
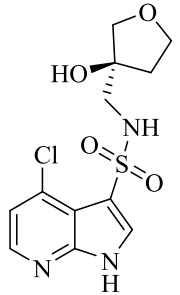
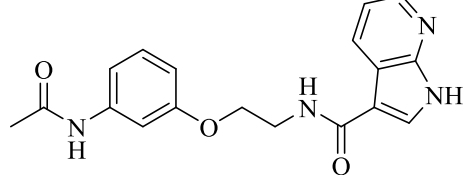
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1240	96		-12.603	-80.409	-12.577	-12.603	-58.479	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1241	97		-12.568	-86.598	-12.559	-12.568	-71.827	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN1242	98		-12.556	-89.119	-12.547	-12.556	-68.058	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN1243	99		-12.554	-61.319	-12.545	-12.554	-36.105	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная, солевой мостик)
KN1244	100		-12.543	-80.646	-12.543	-12.543	-53.804	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

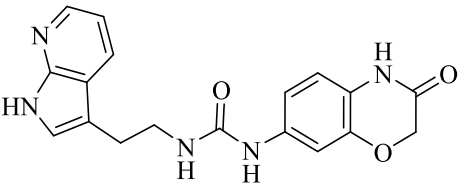
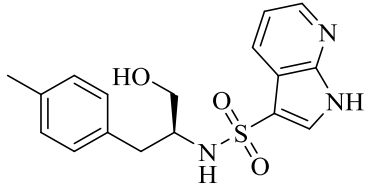
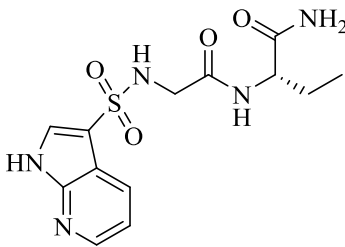
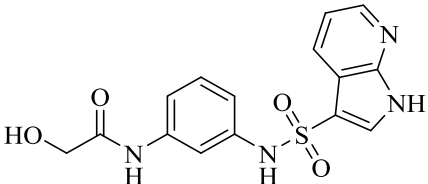
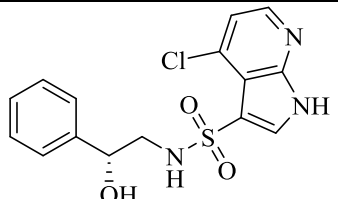
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1245	101		-12.530	-97.045	-12.527	-12.530	-70.385	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (π - π)
KN1246	102		-12.519	-55.913	-12.515	-12.519	-54.387	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1247	103		-12.517	-80.555	-12.513	-12.517	-55.433	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1248	104		-12.510	-73.614	-12.510	-12.510	-53.626	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (водородная, -катионная)

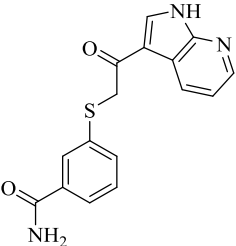
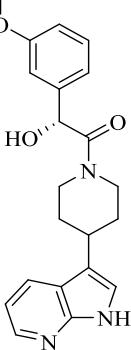
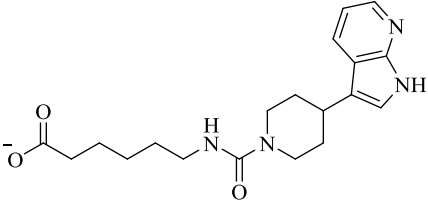
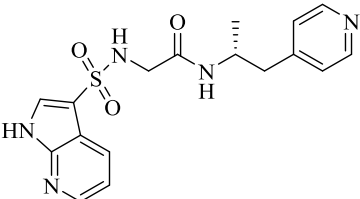
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1249	105		-12.513	-98.788	-12.510	-12.513	-72.146	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (π - π)
KN1250	106		-12.954	-108.499	-12.499	-12.954	-71.020	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1251	107		-12.496	-90.458	-12.496	-12.496	-54.731	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (водородная)
KN1252	108		-12.489	-64.529	-12.489	-12.489	-45.851	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная)
KN1253	109		-12.483	-102.161	-12.483	-12.483	-75.832	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (π - π)

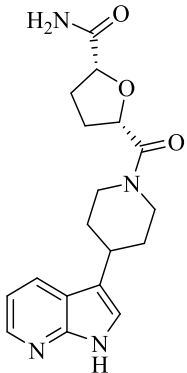
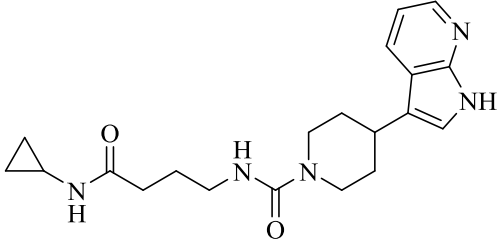
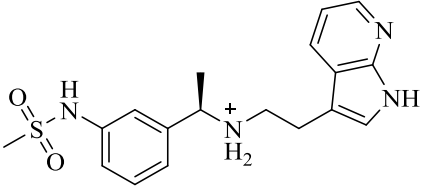
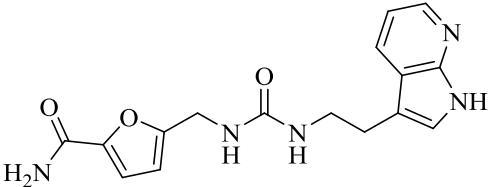
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1254	110		-12.480	-102.057	-12.476	-12.480	-65.588	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN1255	111		-12.473	-84.818	-12.473	-12.473	-55.180	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN1256	112		-12.470	-86.369	-12.470	-12.470	-45.223	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(водородная)
KN1257	113		-12.499	-82.132	-12.468	-12.499	-50.042	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1258	114		-12.463	-77.947	-12.463	-12.463	-61.027	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)

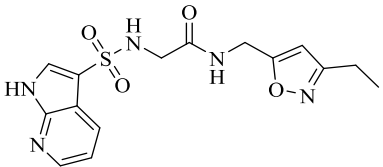
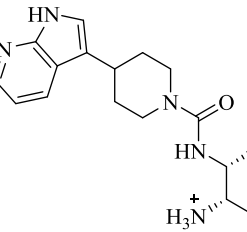
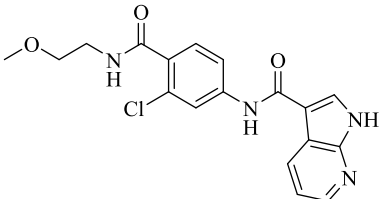
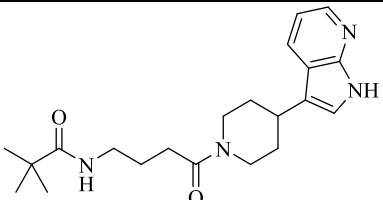
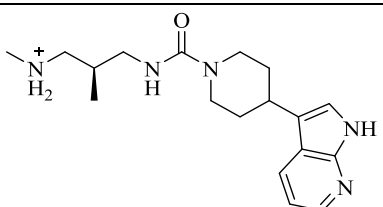
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1259	115		-12.461	-96.288	-12.461	-12.461	-68.329	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(π - π , водородная)
KN1260	116		-12.457	-74.819	-12.457	-12.457	-50.632	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (π - π)
KN1261	117		-12.444	-79.414	-12.444	-12.444	-44.755	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная, солевой мостик) THR854 (водородная)
KN1262	118		-12.457	-99.803	-12.443	-12.457	-63.932	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)

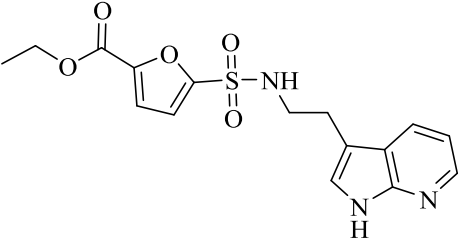
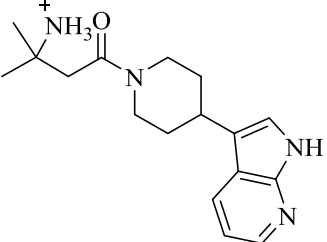
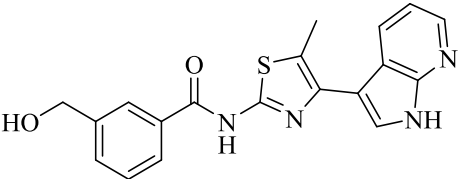
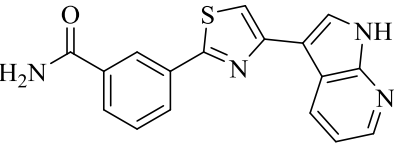
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1263	119		-12.441	-64.099	-12.438	-12.441	-43.026	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(водородная)
KN1264	120		-12.435	-100.454	-12.432	-12.435	-66.301	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (π - π)
KN1265	121		-12.503	-90.569	-12.428	-12.503	-71.214	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(π - π ,водородная)
KN1266	122		-12.427	-91.088	-12.424	-12.427	-65.590	GLN791 (водородная) GLU857 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856 (π - π ,водородная)

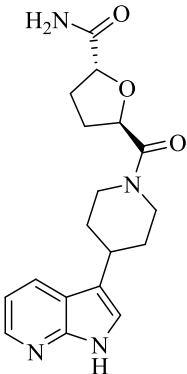
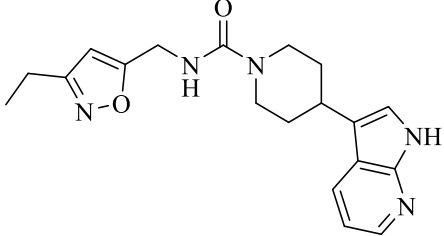
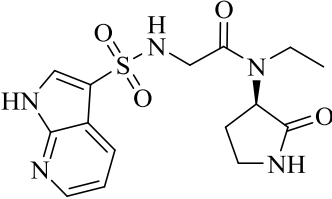
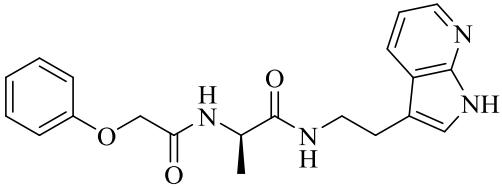
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1267	123		-12.420	-99.184	-12.420	-12.420	-67.117	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1268	124		-12.417	-78.554	-12.417	-12.417	-56.806	ASP855 (водородная, солевой мостик) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (водородная, - катионная)
KN1269	125		-12.416	-78.729	-12.416	-12.416	-54.663	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1270	126		-12.417	-91.152	-12.413	-12.417	-62.563	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1271	127		-12.409	-72.544	-12.405	-12.409	-52.384	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) THR854 (водородная) PHE856 (водородная, - катионная)

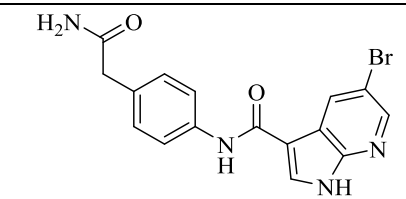
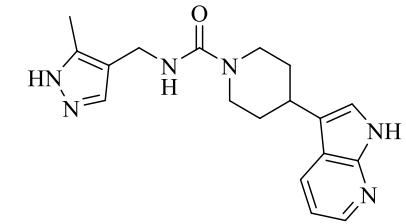
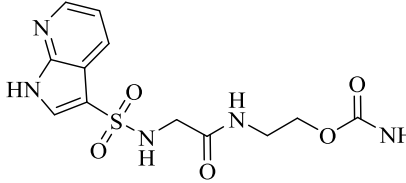
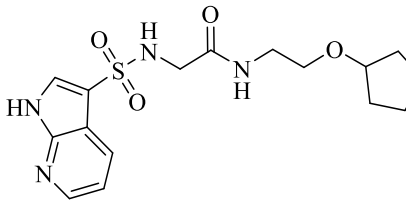
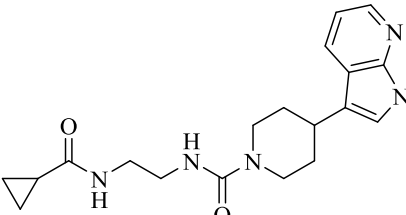
Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1272	128		-12.405	-93.461	-12.405	-12.405	-60.606	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1273	129		-12.405	-61.596	-12.405	-12.405	-50.494	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856 (водородная, - катионная)
KN1274	130		-12.404	-94.030	-12.404	-12.404	-67.330	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) THR854 (водородная)
KN1275	131		-12.402	-77.352	-12.401	-12.402	-66.002	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(л-л, водородная)

Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1276	132		-12.399	-80.528	-12.396	-12.399	-59.379	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1277	133		-12.397	-90.160	-12.394	-12.397	-66.892	GLN791 (водородная) MET793 (водородная)
KN1278	134		-12.388	-66.535	-12.388	-12.388	-41.062	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1279	135		-12.387	-93.838	-12.385	-12.387	-65.515	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)

Продолжение таблицы А.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
KN1280	136		-12.377	-75.837	-12.377	-12.377	-45.896	GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(водородная)
KN1281	137		-12.787	-76.562	-12.376	-12.787	-55.144	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) PHE856(водородная)
KN1282	138		-12.370	-95.518	-12.370	-12.370	-58.680	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная) PHE856(водородная)
KN1283	139		-12.357	-98.690	-12.357	-12.357	-67.254	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)
KN1284	140		-12.355	-87.952	-12.351	-12.355	-59.986	ASP855 (водородная) GLN791 (водородная) MET793 (водородная) LYS745 (водородная)