

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ 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)
«Медицинская и фармацевтическая химия»
(наименование(профиль)/специализации)

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

на тему: Высокопроизводительный молекулярный докинг коммерческих
комбинаторных библиотек и поиск эффективных структурных скаффолдов
ингибиторов EGFR-киназы

Студент

С.А. Новикова

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

А.С. Бунев

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Консультанты

Н.В. Яценко

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

(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)

«_____» _____ 2017 г.

Тольятти 2017

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ

(институт)

Химия, химические процессы и технологии

(кафедра)

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий Кафедрой

_____ Остапенко Г.И.

«___» _____ 2017 г.

ЗАДАНИЕ
на выполнение бакалаврской работы

Студентке Новиковой Светлане Александровне

1. Тема «Высокопроизводительный молекулярный докинг коммерческих комбинаторных библиотек и поиск эффективных структурных скаффолдов ингибиторов EGFR-киназы»
2. Срок сдачи студентом законченной бакалаврской работы июнь 2017
3. Исходные данные к бакалаврской работе литература по теме исследования
4. Содержание бакалаврской работы (перечень подлежащих разработке вопросов, разделов) Введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, заключение, список литературы. Аннотация на английском языке (консультант по разделу к.ф.н., Н.В.Яценко)
5. Ориентировочный перечень графического и иллюстративного материала презентация
6. Консультанты по разделам не предусмотрены
7. Дата выдачи задания « 6 » февраля 2017 г.

Руководитель выпускной
квалификационной работы

(подпись)

А.С. Бунев

(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

(подпись)

С.А. Новикова

(И.О. Фамилия)

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ

(институт)

Химия, химические процессы и технологии

(кафедра)

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий Кафедрой

_____ Остапенко Г.И.

«___» _____ 2017 г.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

выполнения бакалаврской работы

Студента: Новиковой Светланы Александровны

по теме: Высокопроизводительный молекулярный докинг коммерческих комбинаторных библиотек и поиск эффективных структурных скаффолдов ингибиторов EGFR-киназы

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выполнения раздела	Отметка о выполнении	Подпись руководителя
Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор»	1.03.2017	1.03.2017	Выполнено	
Выполнение экспериментальной части работы	10.04.2017	10.04.07	Выполнено	
Написание раздела «Экспериментальная часть»	22.05.2017	22.05.2017	Выполнено	
Написание разделов «Результаты и				

обсуждения», «Введение» «Заключение», «Литература»	29.05.2017	29.05.2017	Выполнено	
Верстка работы, проверка работы научным руководителем	05.06.2017	05.06.2017	Выполнено	
Проверка работы в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	16.06.2017	16.06.2017	Выполнено	
Оформление демонстрационного материала и устного доклада	19.06.2017	19.06.2017	Выполнено	

Руководитель выпускной
квалификационной работы

(подпись)

А.С. Бунев

(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

(подпись)

С.А. Новикова

(И.О. Фамилия)

АННОТАЦИЯ

Представленная работа обобщает результаты комплексного исследования по поиску перспективных низкомолекулярных ингибиторов киназ семейства рецепторов эпидермального фактора роста среди огромного многообразия коммерчески доступных соединений.

В качестве исходной базы коммерчески доступных соединений отобрано 138000 соединений коллекции компании ChemBridge. Полученные структуры соединений после предварительной оптимизации и подготовки использовались в высокопроизводительном молекулярном докинге. Для всех изученных соединений получены значения энергии связывания с активным сайтом связывания EGFR-киназы. На основе ранжирования результатов докинга с рядом drug-like критериев было отобрано 300 перспективных соединений и выделено около 70 скаффолдов.

ABSTRACT

This diploma paper deals with to the results of a comprehensive study of the search for promising low molecular weight kinase inhibitors of the epidermal growth factor receptor family among the vast variety of commercially available compounds.

The aim of the work is to search for structural scaffolds inhibitors of EGFR-kinase.

The object of the diploma paper is inhibitors of EGFR-kinase.

The subject of the diploma paper is high-performance molecular docking.

The first part of the project gives details about the epidermal growth factor receptors, pharmacological strategies for inhibiting the transmission of erbB signals, tyrosine kinase inhibitors, mutations and its effects on anti-erbB targeted therapy.

The second part of the project gives the details about the high-performance molecular docking, binding energy values with the active EGFR-kinase binding site.

The third part of the project deals with the experimentally obtained data.

It can be concluded that the bases of the ranking of docking results with a number of drug-like criteria, 300 promising compounds were selected and about 70 scaffolds were allocated.

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ.....	10
ВВЕДЕНИЕ	12
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	13
1.1. EGFR/HER-2 И РАК.....	13
1.2. Структура и функции.....	14
1.2.1 Внеклеточный домен	15
1.2.2. Домен тирозинкиназы.....	18
1.3. Фармакологические стратегии ингибирования erbB передачи сигналов.....	20
1.3.1. Моноклональные антитела.....	21
1.3.1.1. Анти-EGFR антитела	21
1.3.1.2. Анти-HER-2 антитела.....	22
1.4. Ингибиторы тирозинкиназы	23
1.4.1. 4-анилинхинозалины.....	24
1.4.1.1. Характеристика связывания 4-анилинохиназолинов	25
1.4.1.2. Структура активности отношений 4-анилинохиназолинов.....	27
1.4.2. Дизайн необратимых ингибиторов.....	29
1.4.3. Пиридопиримидины и пиримидопиримидины	31
1.4.4. Трициклические хинозалины и пиримидины	32

1.4.5. Бензилиденмалононитрилы.....	34
1.4.6. Бензамиды и бензамидины.....	36
1.4.7. Салициланилиды.....	38
1.4.8. 5,7-диазоиндолиноны.....	39
1.4.9. Пирролотриазины.....	40
1.4.9.1. Пирролопиримидины.....	41
1.5. Мутации и ее последствия на анти-erbB таргетную терапию	42
 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	45
2.1. Построение исследуемой библиотеки на основе коммерческих комбинаторных библиотек.....	45
2.2. Проведение молекулярного докинга в активный сайт связывания EGFR-киназы	45
2.3. Результаты молекулярного докинга в активный сайт связывания EGFR-киназы	46
2.4. Анализ молекулярных взаимодействий EGFR – лиганд.....	90
 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	142
3.1. Коммерческая база ChemBridge	142
3.2. Молекулярный докинг.....	142
3.3. Анализ межмолекулярных взаимодействий	142

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	143
5. ЛИТЕРАТУРА	144
6. ПРИЛОЖЕНИЯ	160

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

В настоящей работе применяют следующие термины с соответствующими определениями:

ABX-EGF	Панитумумаб
AEE788	Ингибитор EGFR
Asp	Аспаргиновая кислота
ATP	Аденозинтрифосфат
A431	Клеточная линия (плоскоклеточного рака)
bcr-abl	Гибридный белок
CD64	Кластер дифференциации 64 (мембранный белок)
CI-1033	Канертиниба
Cys	Цистеин
delL747-P753insS	Мутант удаления
EGFR	Рецептор эпидермального фактора роста (также известный как ErbB-1/HER-1, ErbB-2/Neu/HER-2, ErbB-3/HER-3, ErbB-4/HER-4, EGF)
EGFRvIII	Мутант рецептора III типа EGFR
erbB	Семейство тирозинкиназных рецепторов (erbBs)
Fab	Участок связывания антигена
FDA	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
Gln	Глутамин

Glu	Глутаминовая кислота
GW572016	Ларатиниб
HKI-272	Нератиниб
IC ₅₀	Концентрация 50% ингибирования
IgG1/IgG2	Иммуноглобулин G
Leu	Лейцин
Lys	Лизин
L858R	Мутант
MAbs	Моноклональные антитела
MDX-447	Биспецифическое антитело
Met	Метионин
NSCLC	Немелкоклеточный рак легкого
PKI166	Специфический ингибитор EGFR
Phe	Фенилаланин
QSAR	Поиск количественных соотношений структура-свойство
3D-QSAR	Трёхмерное моделирование
RNai	РНК-интерференция
RTK	Рецепторная тирозинкиназа
TGF- α	Трансформирующий фактор роста- α
Thr	Треонин
T766M	Мутант
SAR	Соотношение структура-свойство
Scr	Прото-онкоген
STATs	Активаторы (сигнальных путей) транскрипции

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших задач современной медицинской химии является поиск низкомолекулярных органических соединений, несущих положительный фармакологический эффект. Ярким примером изыскания подобного рода веществ является поиск высокоэффективных ингибиторов протеинкиназ, эффективных протирактовых агентов для таргетной терапии. Среди направлений поиска ингибиторов киназ можно выделить как целенаправленное конструирование новых молекул, в случае наличия структурных данных для биологической мишени, так и поиск среди многочисленного химического разнообразия коммерчески доступных соединений.

Представленная работа посвящена высокопроизводительному молекулярному докингу библиотеки коммерчески доступных (ChemBridge) низкомолекулярных гетероциклических соединений и ставит своей целью поиск базовых структурных элементов (скаффолдов) высокоаффинных ингибиторов киназ семейства рецепторов эпидермального фактора роста. Для достижения поставленной цели исследования были решены следующие задачи:

1. Построение библиотеки структур коммерчески доступных (ChemBridge) низкомолекулярных гетероциклических соединений;
2. Проведение высокопроизводительного молекулярного докинга для полученной библиотеки структур;
3. Анализ полученных результатов молекулярного докинга и фильтрация полученных соединений с помощью правил Липински.
4. Построение фокусной библиотеки потенциальных drug-like лигандов и анализ основных межмолекулярных взаимодействий белок-лиганд.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Традиционные подходы к химиотерапии рака с помощью цитостатических препаратов тормозятся из-за отсутствия эффективности, тяжелой токсичности и развития лекарственной устойчивости. Эти ограничения вызвали заинтересованность в развитии таргетной терапии, чтобы свести к минимуму токсичность для здоровых тканей. Один из подходов использует характеристическую особенность опухолевых клеток, ориентируясь на аберрантный сигнал рецепторов фактора роста. Семейство рецепторов erbB состоит из четырех представителей: рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, также известный как ErbB-1/HER-1), ErbB-2/Neu/HER-2, ErbB-3/HER-3, и ErbB-4/HER-4, которые принадлежат к I типу класса рецепторных тирозинкиназ (RTK). Они играют важную роль, как посредники, передачи сигналов фактора роста [1,2]. Аномальная передача сигналов этих путей приводит к нерегулярной пролиферации клеток, уклонению от апоптоза, ангиогенезу, миграции и метастазированию, всем явным характеристикам раковых клеток [3-6]. Избыточная экспрессия EGFR и HER-2 наблюдается во многих злокачественных опухолях человека, включая рак мочевого пузыря, молочной железы, толстого кишечника и рак легких [3-5]. Сильная корреляция была обнаружена между солидными опухолями с высоким уровнем EGFR и HER-2 и плохим прогнозом выживаемости [7-9]. Этот обзор освещает создание лекарств и прогресс в области получения ингибиторов RTKs для терапии рака.

1.1. EGFR/HER - 2 И РАК

С 1980-х годов, когда EGFR была предложена в качестве потенциальной противоопухолевой мишени, обширные клинические данные за многие годы, связанные с EGFR и HER-2 в канцерогенезе укрепили обоснованность использования EGFR и HER-2 для химиотерапии рака. В нормальных клетках экспрессия EGFR составляет от 40 000 до 100 000 рецепторов на клетку [10]. В противоположность этому, EGFR

сверхэкспрессируется в большинстве твердых опухолей, включая рак молочной железы и рак яичников, рак толстой кишки, рак головы и шеи, а также немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) [11], в некоторых случаях, например, рак молочной железы выражается до 2×10^6 EGFR рецепторов на клетку [12-13]. Избыточная экспрессия HER-2 также происходит в 25%-30% случаев рака молочной железы, и ассоциируется с плохим прогнозом и уменьшением выживания [9]. Меньший процент случаев рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, а также глиомы, сверхэкспрессируют EGFR [7]. Такая сверхэкспрессия производит более активированные сигнальные пути, что приводит к очень агрессивным, инвазивным и метастатическим раковым образованиям [8]. В NSCLC, EGFR избыточно экспрессируется в 40%-80% случаев [14] и 84% опухолей с плоскоклеточным гистологическим тестом положительным для EGFR [15]. Канцерогенез дисрегуляции из-за EGFR происходит с помощью различных механизмов, включая рецептор, а также сверхэкспрессию лиганда, измененный процесс димеризации, дефицит специфических фосфатаз, мутации и пониженный оборот рецепторов.

1.2. Структура и функции

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), был первым членом семейства *erbB*, который был широко изучен и также наиболее охарактеризован. Эти рецепторы представляют собой одноцепочечные трансмембранные полипептидные белки, обладающие тремя различными областями: (1) внеклеточный домен, который связывается с лигандами, которые активируют рецептор, (2) трансмембранный домен, который участвует в димеризации взаимодействия между рецепторами, и (3) внутриклеточный домен тирозинкиназы, который фосфорилирует остатки тирозина на субстратных белках. Цитоплазматический домен также состоит из карбокси-концевого хвоста, содержащий места автофосфорилирования тирозина, которые связывают эти рецепторы с белками, содержащими Src гомологи 2 и фосфотирозин-связывающие

домены [16]. Затем эти белки активируют множество молекул сигнальной трансдукции, включая протеинкиназы В (РКВ или Akt), тирозин-киназы Src, стресс-активированные протеинкиназы, C-Jun-киназы, сигнальные датчики и активаторы транскрипции (STATs) [2]. Процесс сигнальной трансдукции, показан на Рис. 1. В дополнение к активации рецептора, связывание лигандов инициирует интернализацию рецепторов для прекращения сигнала.

1.2.1. Внеклеточный Домен

Есть шесть известных эндогенных лигандов EGFR: рецептор эпидермального фактора роста (EGF), трансформирующий фактор α -роста, амфирегулин, бетацеллюлин, гепарин-связывающий EGF и эпирегулин [17-18]. После связывания лиганда с внеклеточным доменом, EGFR претерпевает конформационное изменение, которое позволяет активировать либо гомодимеризацию или гетеродимеризацию с другими членами семейства erbB и фосфорилировать несколько остатков тирозина в карбоксильной области. Внеклеточный домен необходим для димеризации [19,20], в то время как некоторые исследования предполагают, что, кроме того, активация киназы требует ассоциацию цитоплазматических доменов с димеризацией рецепторов [19-21].

Опубликованные кристаллические структуры внеклеточных доменов EGFR, HER-2 и HER-3 показывают, что они состоят из четырех субдоменов (I-IV) [22-24]. Они также обеспечили некоторое понимание процесса лиганд-индуцированной димеризации семейства erbB рецепторов. Лиганд, связанный структурой EGFR [25] показывает, что домены I и III, имеют важное значение для связывания лиганда; выступающее плечо домена II от одной молекулы EGFR выступает в качестве контактного пункта для другого мономера EGFR, и наоборот. Димер EGFR образован двумя лиганд-рецепторными комплексами 1:1 [26,27]. В неактивном виде EGFR [22] домены II и IV взаимодействуют, в то время как домены I и III отталкиваются друг от друга. Это упоминается как “закрытая”

конформация, которая претерпевает значительную перегруппировку “открытой” конформации после связывания лиганда (Рис. 2) [28,29]. У неактивационной формы HER-3 имеются аналогичные структурные характеристики [24].

Структура внеклеточного домена HER-2 отличается от EGFR и HER-3 в том, что она существует в одной конформации [23,25], которая похожа на активированный-лиганд “открытой” конформации EGFR. К тому же, в этой “открытой” конформации, домены I и III, слишком близки к пептидам EGF, для связывания [25]. Это также объясняет тот факт, что HER-2 не идентифицированный родственный лиганд. Кроме этого, HER-2 не гомодимеризуется из-за сильного электростатического отталкивания [25] между возможными контактными участками на HER-2. Таким образом, гетеродимеризация с другими лигандами, связанных *erbB* рецепторами необходима для HER-2 активации [30]. HER-3, который имеет ослабленный домен [31] киназы, также требует гетеродимеризацию для активности. HER-2/HER-3 гетеродимеры, которые приводятся в движение нейрегулином, являются наиболее распространенными и эффективными комплексами [32].

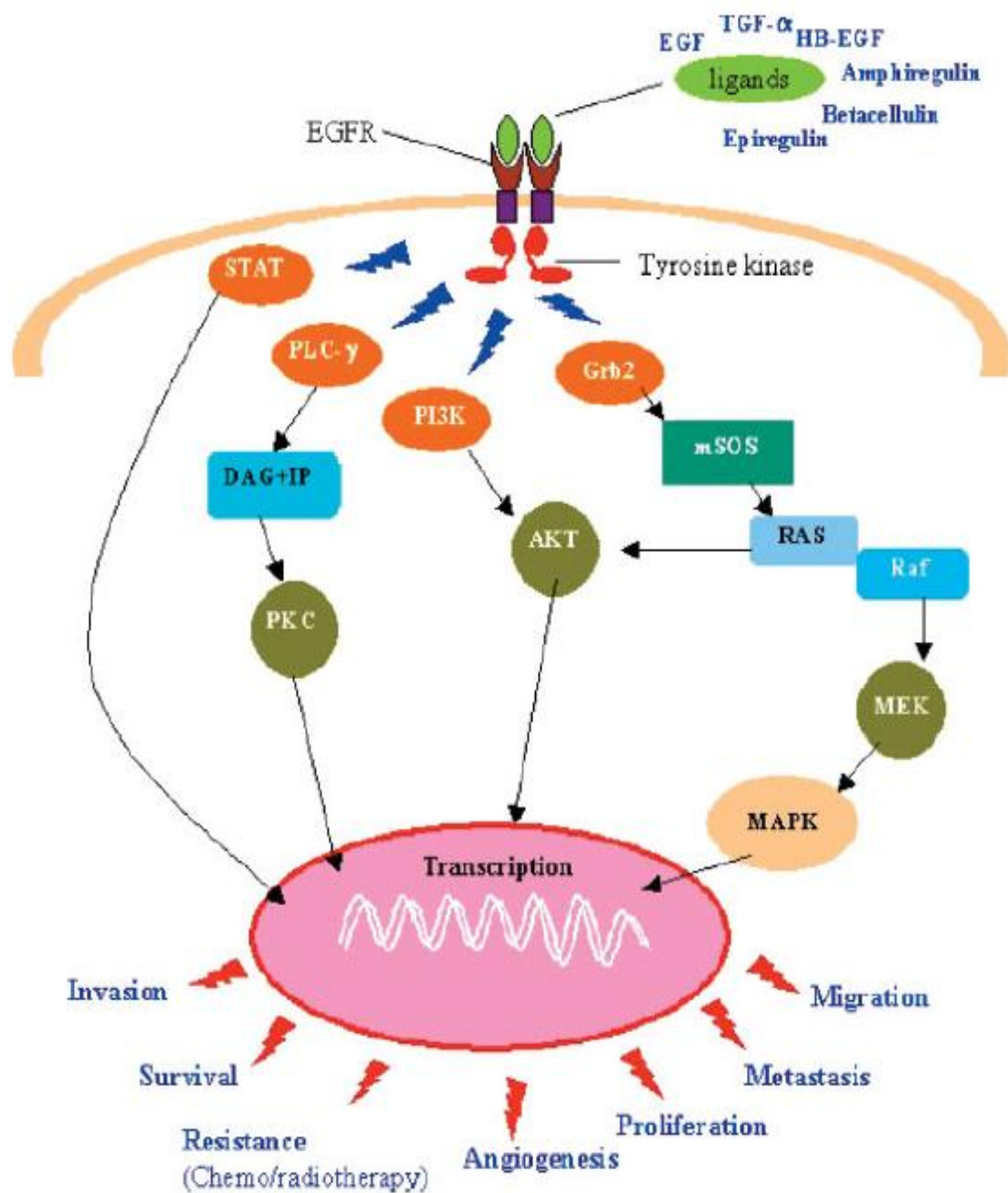


Рисунок 1 - Процесс передачи сигналов, опосредованный EGFR.

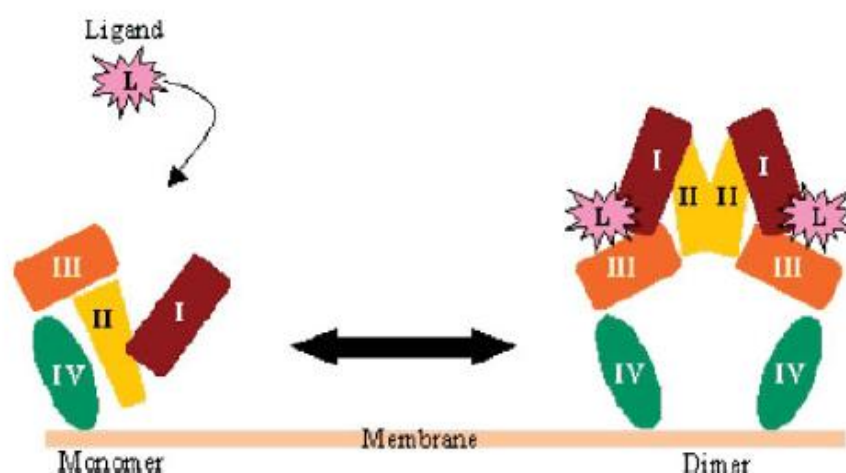


Рисунок 2 - Димеризация внеклеточного домена EGFR при связывании лиганда.

1.2.2. Домен тирозинкиназы

Члены семейства *erbB* имеют высокую степень структурной гомологии и идентичной последовательности в домене тирозинкиназы. Среди членов семейства *erbB*, доступна только кристаллическая структура домена киназы EGFR [33,34]. Как и в случае всех ранее описанных доменов протеинкиназы, домен киназы EGFR (Рис. 3) принимает структуру двудольную. *N*-концевая доля формируется в основном из β -листов (пять) и одной α -спирали, тогда как *C*-концевая доля содержит в основном α -спирали. АТФ связывается в расщелину, образованную между двумя лопастями. Щель имеет четыре важных структурных элемента: петлю, каталитическое место, цикл активации и карман специфичности киназы. Шарнир состоит из последовательности TQLMP (остатки 766-770), и взаимодействие с основной цепью NH метионина в шарнире важно для связывания с сайтом АТФ, как для АТФ, так и для ингибиторов. Каталитическое место является хорошей консервативной последовательностью, HRDLAARN (остатки 811-818). Аспарат является каталитическим остатком, который переносит фосфат от АТФ к тирозинам в субстратах. В HER-3 этот аспарат заменяется аспарагином, что приводит к

неактивности киназы [31]. Соседняя последовательность DFG (остатки 831-833) имеет важное значение для координации АТФ. Аспарат в последовательности связывает Mg^{2+} , который, в свою очередь, координирует β - и γ -фосфатные группы АТФ. Lys721 представляет собой консервативный остаток в EGFR, а также все другие протеинкиназы, образующие ионные пары с фосфатами АТФ. Цикл активации начинается с последовательности DFG. В большинстве протеинкиназ цикл активации принимает каталитически активную конформацию после того, как тирозину или треонину в петле удастся фосфорилироваться [35-37]. Цикл активации в кристаллических структурах домена EGFR киназы принимает конформацию, похожую на 'активную' форму без необходимости фосфорилирования, что согласуется с наблюдением, что тирозин в цикле может быть заменен фенилаланином без потери активности тирозинкиназы [38]. Цикл активации EGFR (EEKEYNAE, остатки 841-848) содержит четыре остатка глутамата, и эти отрицательно заряженные группы могут имитировать отрицательно заряженный фосфат в петле активации, тем самым сохраняя его в 'активную' конформацию. Карман специфики киназы является карманом, выровненными боковыми цепями остатков Met742, Cys751, Leu764, Thr766, Thr830, Phe832, и часть Lys721. АТФ не взаимодействует с остатками в этом кармане, но карман имеет важное значение для связывания ингибиторов на участке АТФ. Фрагменты взаимодействуя с этим карманом модулируются селективностью и/или ингибиторной активностью антагонистов участка АТФ.

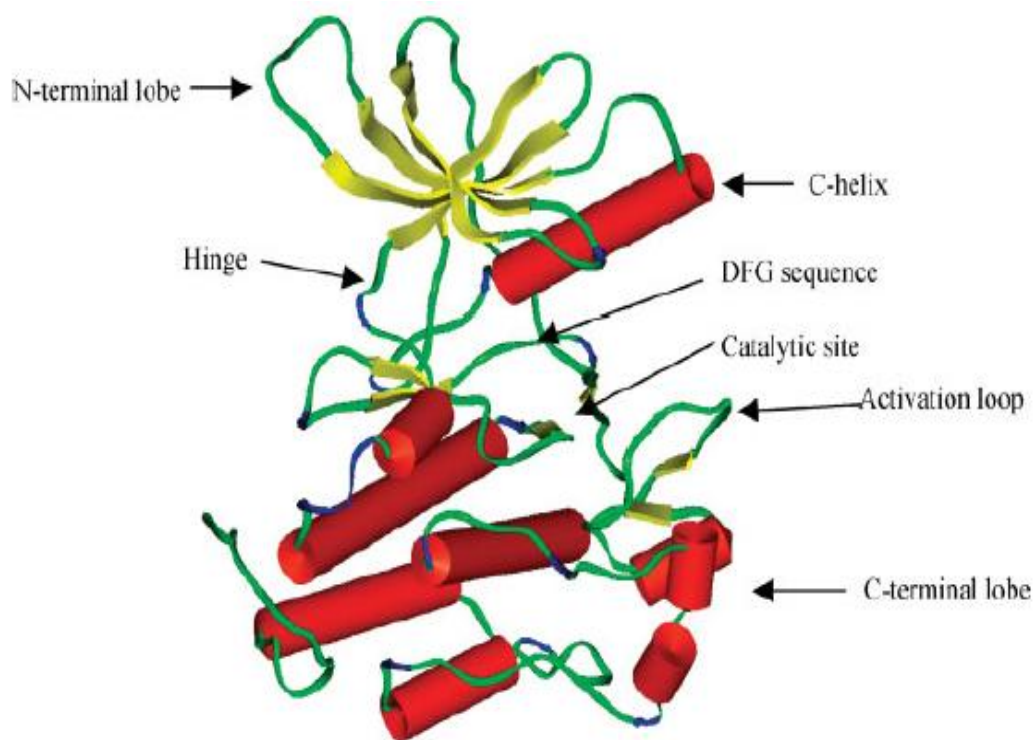


Рисунок 3 - Домен тирозинкиназы EGFR.

1.3. Фармакологические стратегии ингибирования *erbB* передачи сигналов

Различные подходы могут быть использованы для ингибирования семейства рецепторов *erbB*, такие как: (1) с использованием моноклональных антител (MAbs), которые связывают внеклеточный домен рецептора и конкурируют с эндогенными лигандами, которые активируют рецептор; (2) с использованием малых молекул, ингибирующих активность киназы путем связывания на внутриклеточном домене тирозинкиназы; (3) с помощью иммунотоксина, конъюгаты для доставки токсинов посредством выявления рецептора *erbB*; (4) уменьшение экспрессии EGFR с использованием антисмысловых олигонуклеотидов или RNAi; и (5) блокирование передачи сигналов EGFR путем ингибирования адаптерных белков. Первые два подхода являются наиболее популярными и были наиболее широко изучены для химиотерапии рака, которая сверхэкспрессирует семейство рецепторов *erbB*.

1.3.1. Моноклональные антитела

1.3.1.1. Анти-EGFR антитела

EGFR блокады с использованием EGFR-специфических MAbs были одними из самых ранних подходов к ориентации аномальных сигналов EGFR [39,40]. Анти-EGFR MAbs, 528 и 225 представляют собой две мышиные MAbs которые показали перспективность в различных вариантах *in vivo* моделей [39,40]. Они конкурируют с EGF и TGF- α связывающимися с EGFR аналогичным сродством. Кроме того, было показано, что эти антитела могут выступать в сочетании с обычной противораковой терапией [41,42]. Высокий уровень человеческих химерных антител ограничивает их использование, так как снижается их эффективность. Чтобы преодолеть это ограничение, химерная человек-мышь MAb 225 (IMCC225, цетуксимаб: ImClone Systems), которая содержит человеческую область IgG1 постоянно улучшалась [43,44].

Цетуксимаб связывается с EGFR с большим сродством ($K_d = 0.39$ nM), чем MAb 225 [45,46]. Хорошо переносился отдельно и в сочетании с другими химиопрепаратами и лучевой терапией при лечении рака головы и шеи, рака толстой кишки и NSCLC [39,40,47-51]. Основные побочные эффекты включают тошноту, повышение температуры, повышение ферментов печени, аллергию и кожную реакцию. Добавление цетуксимаба к терапии цисплатином увеличивало скорость реакции, но не продлевало общее время выживания без свободной прогрессии [52].

ABX-EGF является полностью гуманизированным IgG2 MAb с более высокой способностью к связыванию с EGFR, чем цетуксимаб [53]. В моделях ксенотрансплантатов, ABX-EGF производил полное искоренение некоторых опухолей с высокой экспрессией EGFR [54,55]. EMD 72000 и h-R3 представляют собой другие гуманизированные MAbs, которые были показаны для подавления роста опухолей с гиперэкспрессией EGFR [56,61]. ICR62, мышиный MAb обладает антипролиферативным действием против EGFR положительных опухолей [62,63]. Оба ICR62 и

радиоактивный h-R3 показывают большую локализацию опухолевых клеток мембран над нормальной тканью [62,64]. Синергический цитотоксический эффект может быть получен при использовании радиоактивно меченого h-R3 в комбинации с лучевой терапией в более низкой дозе в EGFR положительных опухолях [65]. MDX-447, биспецифическое антитело, содержащее гуманизированный Fab анти-CD64 и гуманизированный Fab анти-EGFR, имеет усиленный двойной механизм действия [66]. Это антитело связывается одновременно с EGFR на опухоли и CD64 на моноцитах и макрофагах, тем самым повышая зависимость от антител клеточно-опосредованную токсичность [67,68]. Сшитый пептид анти-CD64 / EGF (H22-EGF) представляет собой альтернативную стратегию достижения клеточно-опосредованной токсичности по отношению к EGFR-положительным опухолям [69]. В этом случае эндогенный лиганд EGF способен связываться с CD64, выражая цитотоксические эффекторные клетки опухолей, экспрессируя EGFR.

1.3.1.2. Анти-HER-2 антитела

Трастузумаб [70,71] (Герцептин) представляет собой полностью гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с внеклеточным доменом HER-2 и имеет антипролиферативную активность против рака молочной железы с гиперэкспрессией HER-2. Герцептин действует несколькими путями, в том числе опосредованной токсичностью антител, предотвращая передачу сигналов, а также содействие интернализации рецепторов [72-74]. Герцептин также ингибирует активацию HER-2, вызывая расщепление околочелювной области внеклеточного домена [75]. Анализ кристаллической структуры Герцептина связанной с внеклеточной областью HER-2 обеспечивает более четкое представление о взаимодействиях [23]. Герцептин-связывающий участок, охватывает карманную структуру, подобных гомологичных петель, связывает карман домена II, другие рецепторы erbB и это связывание с околочелювными результатами области в формировании стерического

барьера для взаимодействия с трансмембранной областью, может потребоваться для оптимальной передачи сигналов [76]. Герцептин не в состоянии предотвратить гетеродимеризацию HER-2, как участок связывания Герцептин не участвует в димеризации [23].

Пертузумаб [71] (2C4) другое антитело, которое связывает внеклеточный домен HER-2 вблизи центра домена II, на участке, отличным от трастузумаба [77]. Предполагается, что это связывание стерически блокирует область, необходимую для димеризации HER-2 с другими erbBs [78]. В отличие от Герцептина, Пертузумаб способен подавлять опухоли с низким уровнем HER-2, поскольку он предотвращает аутокринные и панкреатические полученные лиганды от индукции HER-2 на гетеродимерах [78]. Важно отметить, что Пертузумаб эффективен при лечении опухолей, чувствительных к Герцептину и может синергически ингибировать раковые клетки молочной железы при использовании в комбинированной терапии [79] с Герцептином.

1.4. Ингибиторы тирозинкиназы

Вначале считалось, что сайт АТР в домене тирозинкиназы является плохой мишенью из-за присутствия большого количества протеинкиназ и других ферментов, которые используют АТР в качестве субстрата, что может привести к трудностям при конструировании специфических ингибиторов. Этот тезис был развеян с открытием и проектированием различных малых молекул ингибиторов с целым рядом особенностей. Это открыло эру низкомолекулярных ингибиторов протеинкиназ, которые связываются с АТР сайтом. Хотя сайты АТР в киназах довольно гомологичны, имеются незначительные различия в областях на сайте, которые не являются критическими для связывания АТР, которые могут быть использованы для разработки специфических ингибиторов. Одной из таких областей, которая была использована в протеинкиназе является карман специфики киназы (Рис. 4). В зависимости от остатков, которые выравнивают эту область или вход в эту область (Thr в случае EGFR и

HER-2) сайт является либо доступным либо нет, или имеет другую форму, или физико-химические свойства могут быть значительно достаточными для разработки специфических ингибиторов против различных киназ. Несколько классов низкомолекулярных ингибиторов, которые были рассмотрены для разработки анти-EGFR и/или анти-HER-2 терапевтических средств рассматриваются ниже.

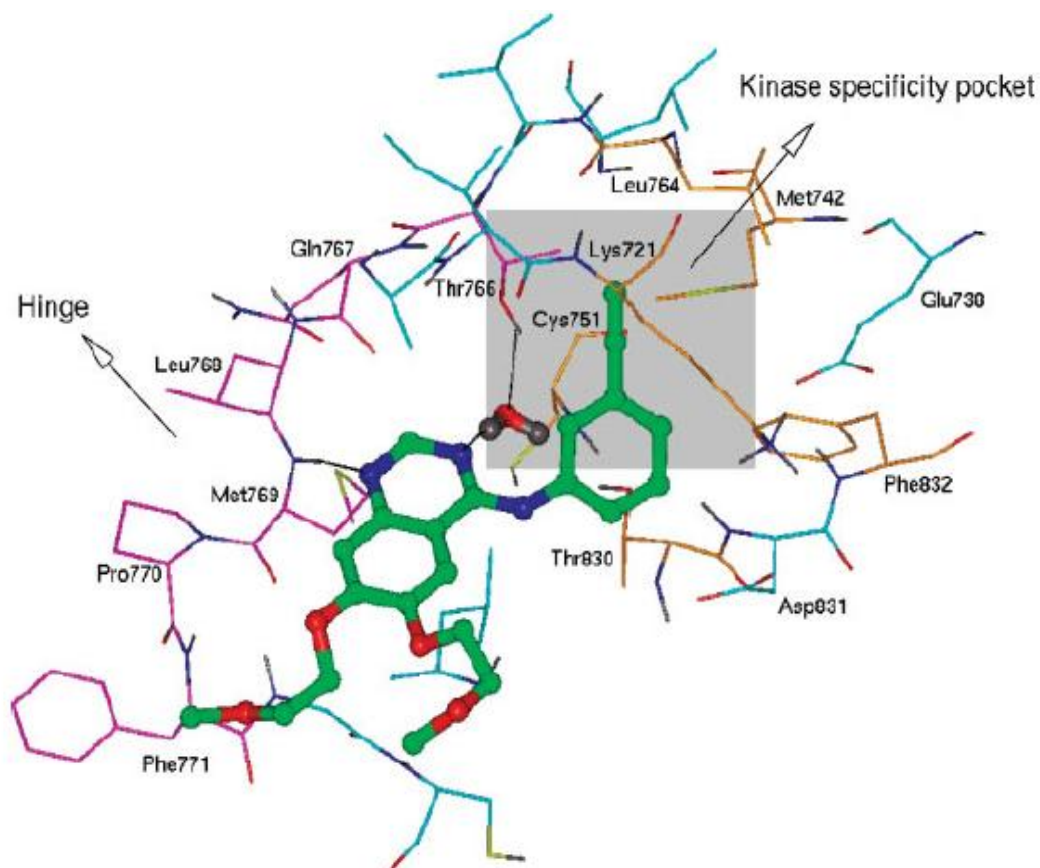


Рисунок 4 - Способ связывания Tarceva в АТФ-связывающем участке EGFR. Остатки, образующие шарнирную область, показаны пурпурными, тогда как те, выстилающие карманы специфичности киназы, окрашены в оранжевый цвет. Серая коробка указывает положение кармана специфичности киназы. Tarceva показана как мяч и стик. Водороды не показаны для ясности.

1.4.1. 4-анилинхиназолины

Из-за их высокой эффективности 4-анилинохиназолины являются наиболее важным классом препаратов, нацеленных на домены тирозинкиназы EGFR и HER-2 [80,81]. Iressa, (**1**, gefitinib) и Tarceva (**2**, erlotinib) являются двумя препаратами, одобренными FDA для клинического применения при раке с гиперэкспрессией EGFR. Оба gefitinib и erlotinib ингибируют EGFR с IC_{50} значений в диапазоне 1-30 нМ, в зависимости от используемой системы анализа [82-84]. Соответствующие значения IC_{50} для ингибирования HER-2 в 100 раз выше [82,84]. Общим побочным эффектом для обоих препаратов является возникновение поражений кожи угрями [85,86]. GW572016 (**3**, Lapatinib) находится в стадии клинической разработки как мощный двойной ингибитор EGFR ($IC_{50} = 10.8$ нМ, $K_i = 3$ нМ) [87] и HER-2 ($K_i = 13$ нМ, $IC_{50} = 9.2$ нМ) [87] киназ (Рис. 5).

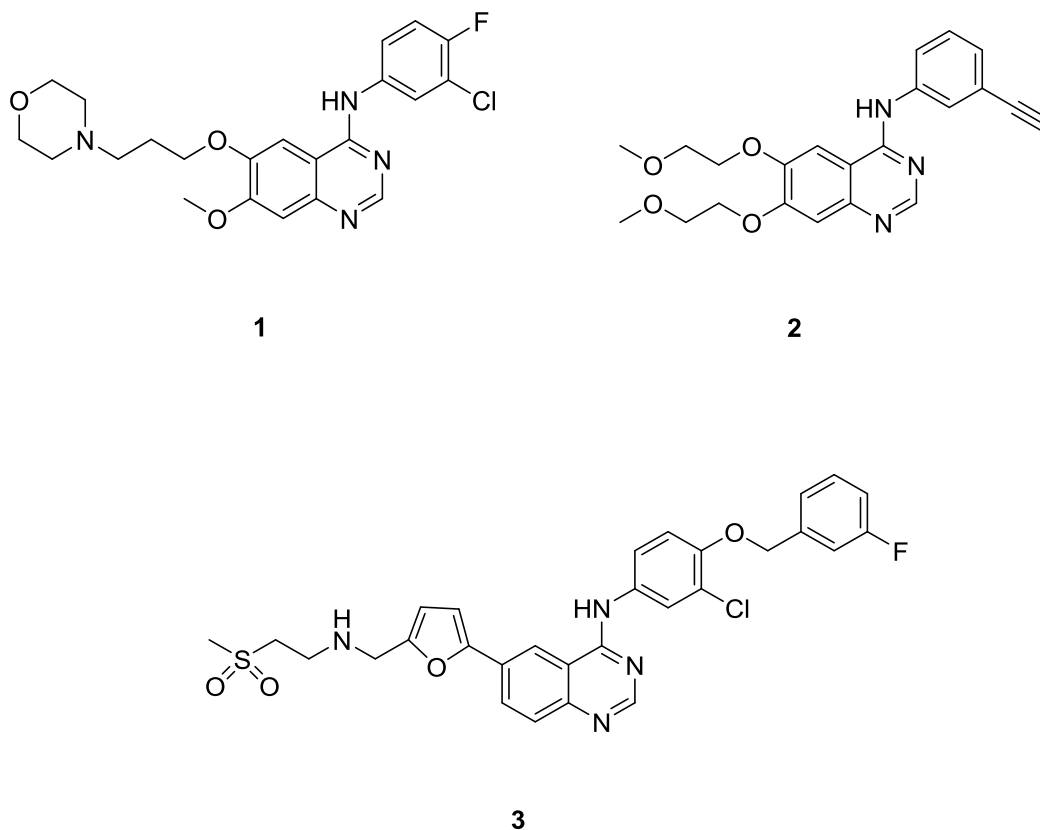


Рисунок 5 - 4-анилинхинозалины

1.4.1.1. Характеристика связывания 4-анилинохиназолинов

Была определена кристаллическая структура домена EGFR тирозинкиназы (pdb код 1M14) [33] и его комплекса с Tarceva (PDB код 1M17, Рис. 4) [33] и лапатинибом (pdb код 1XKK) [87]. В кристаллической структуре комплекса Tarceva-EGFR, N1 хиначолиновые водородные связи с Met769 NH, и N3 взаимодействуют с боковой цепью Thr766 через водяной мостик. C2 и C8 хиначолиновые кольца расположены близко к основе карбонилы Gln767 и Met769, соответственно. Водород присоединенный к C2 является кислым, гипотетически образуя уникальный $\text{CH} \cdots \text{O}$ тип [88] водородной связи с карбонилем Gln767. Анилино группа ориентирована таким образом, что *мета*-заместитель направлен к карману специфичности киназы. Кристаллическая структура лапатиниба, связанного с EGFR, подтверждает, что крупные анилинозаместители также входят в карман специфичности киназы [87]. В этом случае активность кармана киназы отличается по размеру от того, что в кристаллической структуре комплекса Tarceva-EGFR. Большой анилиновый заместитель индуцирует резкое конформационное изменение в АТР-связывающем сайте, положение С-спирали и структуру водородной связи с хиначолиновым кольцом. Связывающая АТР расщелина является относительно закрытой, и N-концевая лопасть вращается приблизительно при 12° по отношению к комплексу рецептора EGF- Tarceva. Карман специфичности киназы больше, чем в апо-форме или в комплексе EGFR-Тарцева. Большой карман образуется в результате сдвига приблизительно на $9\text{\AA}$ в одном конце С-спирали, в результате корректировок, чтобы приспособить фторбензильную группу лапатиниба. В результате этого сдвига, весьма консервативное взаимодействие солевого мостика Glu738-Lys721 теряется и Lys721 взаимодействует с боковой цепью Asp831, тогда как боковая цепь Glu738 указывает на растворитель. Карбоксильный конец EGFR, который плохо определен и слабо связан в случае комплекса EGFR-Tarceva, хорошо определен и упакован вдоль шарнирной области и блокирует переднюю часть связывающей АТР расщелины. Остатки 834-838 в петле активации образуют короткую спираль, которая является частью С-

спирали, в то время как, остальная часть петли разупорядочена, которая резко контрастирует с хорошо определенной петлей и отсутствием такой спирали в комплексе EGFR-Тарцева. N1-атом хиназолина принимает водородную связь от основания NH Met769, тогда как N3 образует водородную связь, опосредованную водой, с боковой цепью Thr830. Боковая цепь Thr766 ориентирована от хиназолинового кольца и водородных связей с основой карбонила Arg752.

1.4.1.2. Структура активности отношений 4-анилинохиназолинов SAR хиназолинов приведены на Рис. 6.

Замена N1 и N3 углеродом приводит к снижению в 3700- и 200-кратному снижению ингибирующей активности, соответственно [89] указывая на важность водородных связей и значительно более низкий эффект замены N3 по сравнению с N1. Конструкция ряда хинолин-3-карбонитрила [90], в которой N3 был заменен атомом углерода, содержащим цианогруппу, уменьшает расстояние до Thr766 или Thr830, и устраняет необходимость в водяном мосте во взаимодействии с одним или другим из этих остатков. Группа 4-анилин играет важную роль в связывании, а также селективности этих ингибиторов. Для активности предпочтительны небольшие электроноакцепторные липофильные группы, такие как галогены в мета-положении [81]. Арильные или арилалкильные замещенные анилины, содержащие фенильную или бензильную группу, повышают эффективность HER-2, в то же время сохраняя эффективность EGFR в некоторых случаях, но значительно снижая ингибирующую активность EGFR во многих случаях [82,91,92]. Существенная селективность между EGFR и HER-2 может быть достигнута путем изменения заместителя на группу 4-анилин [84,91]. Метилирование анилино группы приводит к резкому снижению активности, возможно, из-за неспособности анилино группы достигнуть биологически активной конформации в результате стерических затруднений между N-метил и H5 хиназолиновым кольцом [93]. Замещение атомов водорода в C2 или C8

метилом или метокси группами приводит к потере ингибирующей активности вследствие стерических столкновений [89].

Различные исследования молекулярного моделирования дали понимание структурных особенностей, которые повышают ингибиторную активность и предоставляют теоретические модели для прогнозирования деятельности этого класса соединений [94-97]. Chen и др. [94] провели исследования 3D-QSAR на структурно разнообразный набор соединений, которые могли бы помочь в разработке новых ингибиторов EGFR со структурным разнообразием. Использование нового рецептора управляемого структурным выравниванием, введенным Assefa и др. [95] включает в какой-то степени лиганд-рецептор, индуцируемый подгонкой эффектов в модель 3D-QSAR для 4-анилинохиназолинов представляющего собой значительное улучшение по сравнению с обычными исследованиями QSAR [96], поскольку выравнивания основаны на состыковывающейся ориентации лигандов в активном центре. Другие теоретические исследования показали, что объемные заместители допускаются в 6-м положении, а не в 7-м положении [97].

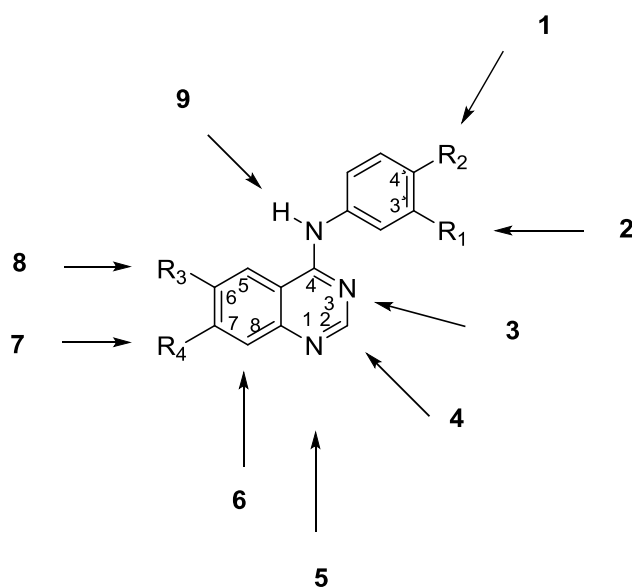


Рисунок 6 - Структурные зависимости активности 4-анилинохиназолинов.

1. Более объемные заместители усиливают ингибирование HER-2.

2. Малая электроноакцепторная липофильная группа увеличивает ингибирование EGFR и HER-2.
3. Взаимодействует с Thr766 или Thr830; замена С уменьшает активность; может быть заменен на C-CN.
4. Взаимодействует с Gln767; заместители уменьшают ингибирование.
5. Критическое взаимодействие водородной связи с NH Met769; замена С приводит к потере активности.
6. Замещение приводит к потере активности.
7. Проекты в растворителе; усиление активности доноров электронов.
8. Субъекты, жертвующие электрон, увеличивают активность; алкилирование групп для необратимых ингибиторов.
9. Важен для достижения биоактивной конформации; резкое снижение активности при метилировании.

1.4.2. Дизайн необратимых ингибиторов

Один из подходов, чтобы получить пролонгированную активность селективного ингибитора киназы является превращение ее в необратимый ингибитор путем включения групп, которые могут специфически алкилировать остатки близко к участку АТФ (Рис. 8). В исследовании молекулярного моделирования [98] было предложено, что в режиме связывания, проявляемом хиназолинами, заместитель в 6-м положении приближается к -SH в Cys773 с точностью менее чем 3Å. Это экспериментально подтверждалось [98] быстрым образованием продукта присоединения, в частности, с Cys773 EGFR и его аналогами в HER-2. Необратимые ингибиторы, такие как CI-1033 (4), реагируют только тогда, когда связаны внутри кармана АТФ после того, как реакционный конец акриламида был введен в область нуклеофильного Cys773, тем самым сохраняя его специфичность. CI-1033 ковалентно связывался бы только с EGFR, HER-2 и HER-4, но не с HER-3, который имеет серин вместо критического цистеина, но передача сигнала через HER-3 также эффективно блокируется после CI-1033, из-за отсутствия каталитически

активных партнеров гетеродимеризации [99]. НКI-272 (**6**) представляет собой селективный HER-2 ингибитор с IC_{50} 59 и 92 нМ для Her-2 и EGFR ингибирования, соответственно [100]. Необратимая стратегия ингибитора была изучена путем разработки ингибиторов, которые включают различные алкилирующие заместители, такие как акриламид, бутинамид и кротиламид в желаемое положение на хиназолины (**4**), хинолинкарбонитрилы (**5**) и пиридопиримидины [98,99,101-106] (Рис. 7). Добавление фрагмента диалкиламина в конце кротоамида увеличивает активность соединений, поскольку этот сольбилизирующий фрагмент воды также выступает в качестве основного катализатора для внутримолекулярной реакции Михаэля абстрагируя сульфгидрильный протон Cys773 через циклический пятичленный кольцевой механизм (Рис. 8) [105].

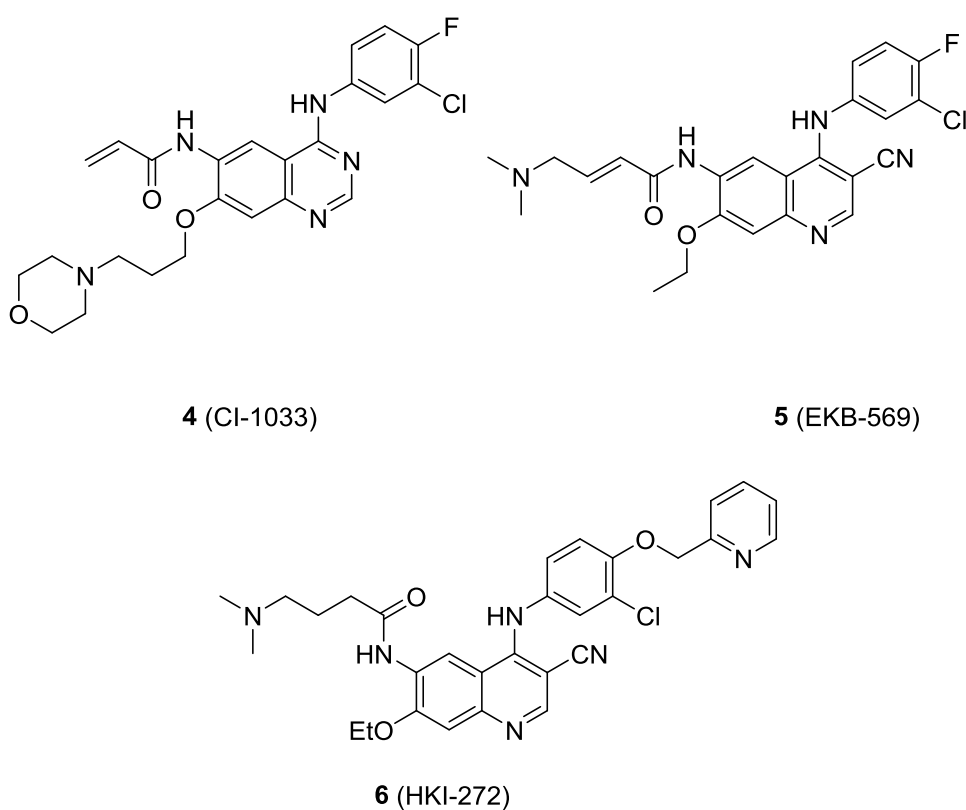


Рисунок 7 – Необратимые ингибиторы

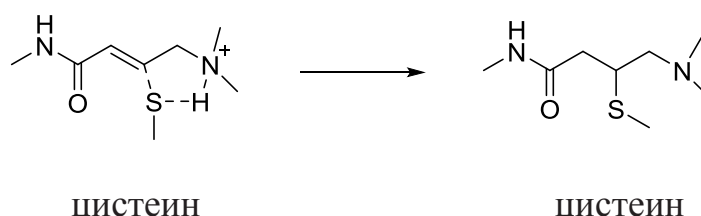


Рисунок 8. Необратимое образование аддукта между группой кротоамида и цистеином.

1.4.3. Пиридопиримидины и пиримидопиримидины

Представители ряда пиридо[d]пиримидина показали сильную ингибирующую активность по отношению к изолированной EGFR, показывая различия между различными изомерами [107]. В общем случае, [4,3-*d*] (**7**; $IC_{50} = 0.13$ nM) и [3,4-*d*] (**8**; $IC_{50} = 0.008$ nM) соединения имели самую высокую активность среди ряда, за которой следуют [3,2-*d*] (**10**; $IC_{50} = 3.1$ nM) аналоги, в то время как [2,3-*d*] (**9**; $IC_{50} = 52$ nM) соединения имели самую низкую активность. Пиримидо[5,4-*d*]пиримидиновый аналог (**11**; $IC_{50} = 0.76$ nM) имел активность, которая является промежуточной между пиридо[3,4-*d*]- и пиридо[3,2-*d*] пиримидинами. Была обнаружена положительная корреляция между способностью этих соединений ингибировать аутофосфорилирование EGFR в клетках A431 и ингибирующей активностью в анализе выделенных ферментов. Кристаллографическое исследование [108] соединений **8**, **10**, и **11** указывает на то, что конформация **11** близко напоминает **10** по сравнению с **8** из-за отсутствия сильно несвязанных взаимодействий между H5 и анилино NH в **8**. Кроме того, значительно насыпной допуск в 6-м положении виден на ряду иримидо[5,4-*d*]пиримидина, о чем свидетельствует тот факт, что соединение **12** было лучше, чем **11** в анализе цельных клеток (**11**, $IC_{50} = 30$ nM; **12**, $IC_{50} = 3.1$ nM) [108] (Рис. 9).

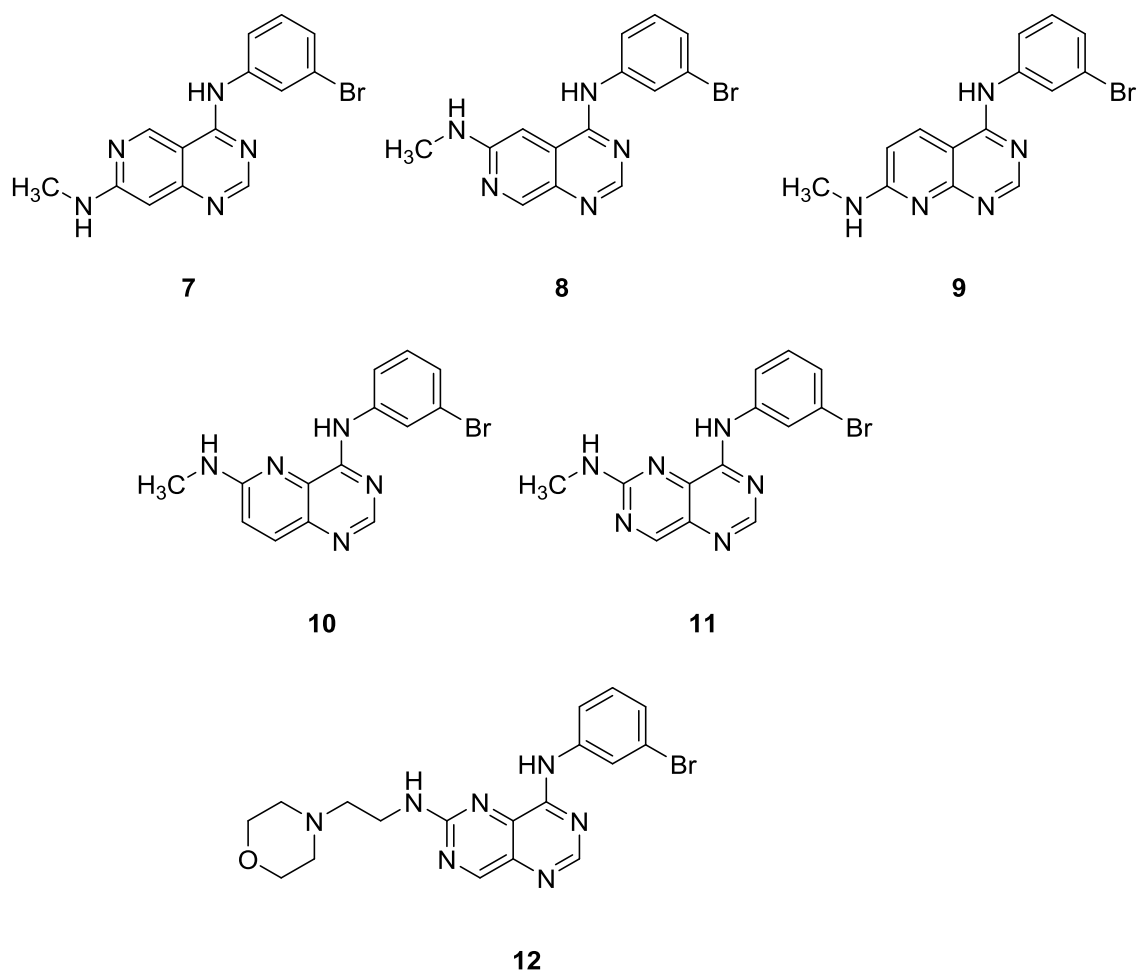


Рисунок 9 – пиридопиримидины и пиримидопиримидины

1.4.4. Трициклические хиназолины и пиримидины

Несколько конденсированных трициклических хиназолинов и аналогов пиримидина, также оценивали по их способности ингибировать EGFR [109,110]. Наиболее сильным соединением был линейный имидазо[4,5-*g*]хиназолин **13**, который обнаруживал IC_{50} 0.008 nM (8 pM) для ингибирования фосфорилирования фрагмента фосфолипазы C- γ 1 в качестве субстрата. Аналог **13** N-метил и соединение **14** показали одинаковую эффективность. Линейные пиразолохиназолины (**15** и **16**) (IC_{50} s 0.34 и 0.44 nM, соответственно) и пирролохиназолин **17** (IC_{50} 0.44 nM) имели хорошую ингибиторную активность, тогда как триазоло-, тиазоло- и пиазинохиназолины (**18**, **19** и **20**) обладают низкой активностью. В серии имидазохиназолина и пирролохиназолина (**21** и **22**), соответствующие нелинейные изомеры занимают довольно низкое место

по своей активности. Среди трициклических пиримидинов, соединения с бензотиено[3,2-*d*]пиримидиновым ядром (**25**, IC₅₀ = 1.8 nM) имели лучшую активность, а затем соединения с [2,3-*d*]пиримидином ядром (**24**, IC₅₀ = 31 nM). Индоло[3,2-*d*]пиримидиновый аналог **23**, в два раза менее эффективен, чем его изомер **24**. Тиазолотиено[3,2-*d*]пириимидин **27**, имеет IC₅₀ 40 nM. Оба, пиридотиено[3,2-*d*]пиримидиновый аналог **26** и бензофурано [3,2-*d*] пиримидиновый аналог **28**, имеют аналогичные активности с более высоким значением IC₅₀ 700 nM.

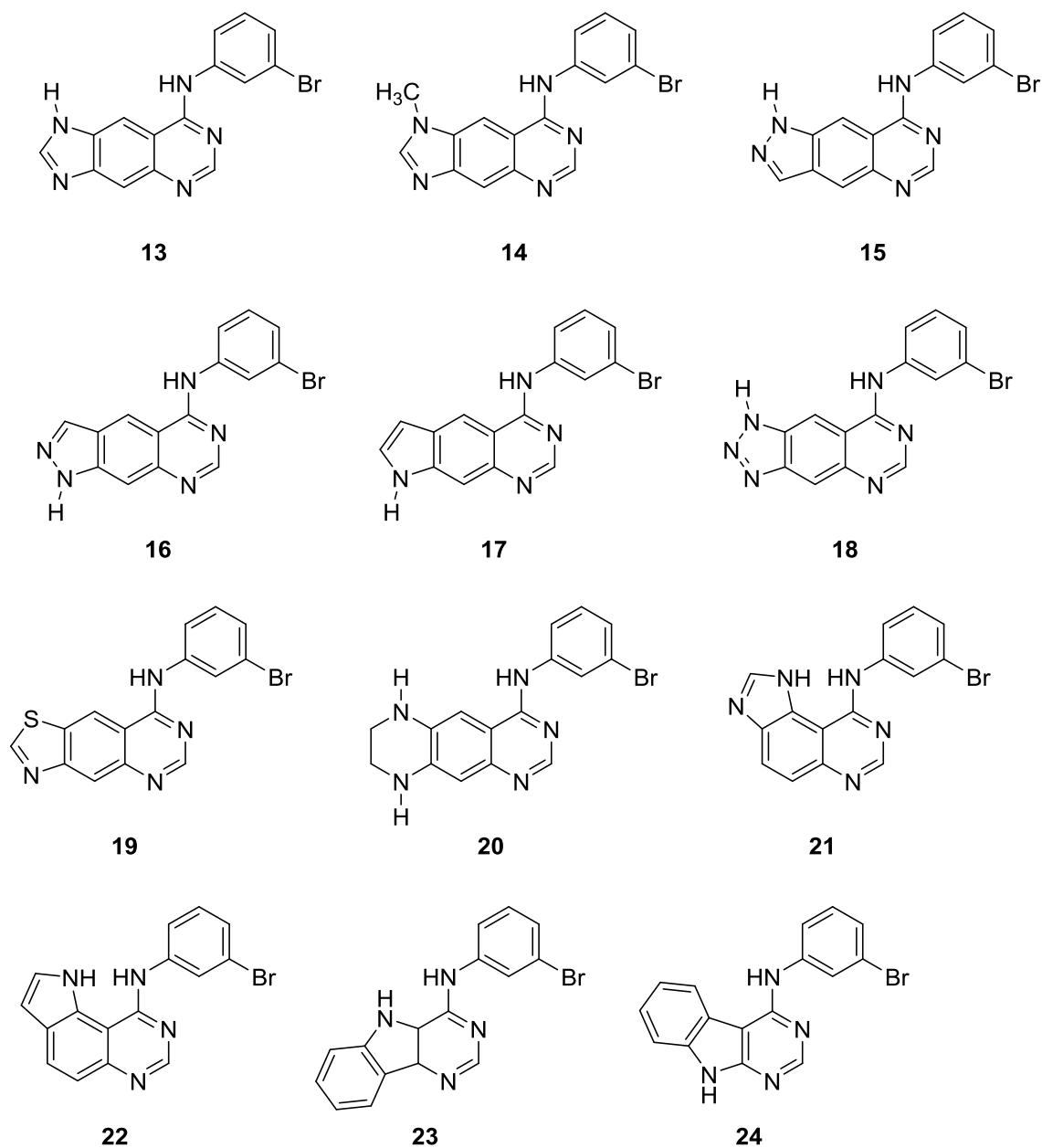


Рисунок 9 – трициклические хиназолины и пиримидины

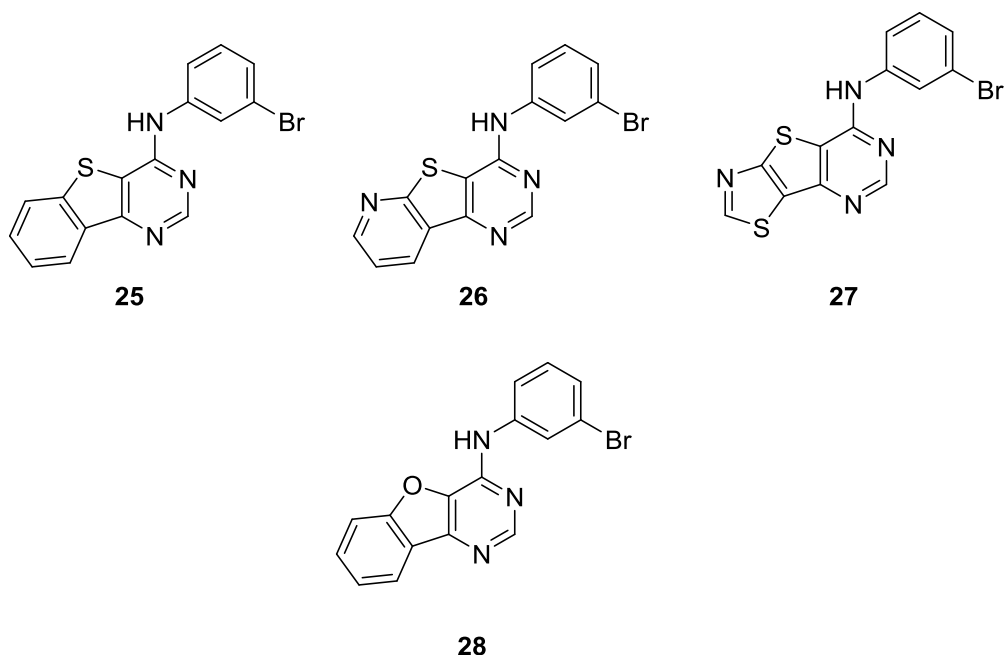


Рисунок 9 (продолжение) – трициклические хиназолины и пиримидины

1.4.5. Бензилиденмалононитрилы

Osheroov и др. [111] показали, что ряды бензилиден-малононитрилов являются конкурентными ингибиторами на АТФ-участке EGFR и HER-2, хотя некоторые молекулы были намечаны для того, чтобы конкурировать также на участке основания (Рис. 10). Характерной особенностью бензилиден-малононитрилов является цис-циан фрагмент, который находится в одной плоскости с ароматическим кольцом. Этот фрагмент представляет собой циано важное значение для деятельности erbB [112,113]. Существует размер и конформационный спрос в случае замещения в R2 на примере соединения **30**, которое имеет IC_{50} 10.7 μM по сравнению с IC_{50} 0.88 μM для ингибирования **29** для EGFR. Замещенные амиды **31** и **32** ингибировали EGFR с значениями IC_{50} в пределах 0.7 и 0.1 μM соответственно. Все соединения с гидроксил замещеными в R1 и замещенные амиды или кетоны (**30-32**), как правило, более селективные ингибиторы EGFR [114] по сравнению с HER-2. Арилтиометильные или арилалкилтиометильные заместители в положении R3 селективно увеличивают молекулы по отношению к HER-2 ингибированию, по

крайней мере, в два раза [115]. Молекулы **33** и **34** ингибируют HER-2 активность киназы со значениям IC_{50} в пределах 0.2 и 0.35 μM соответственно, а соответствующие значения IC_{50} для ингибирования EGFR были 0.9 и 19 μM соответственно (Рис. 12). Отношения структуры деятельности для бензилиден-малононитрилов показаны Рис. 10.

Kamath и Buolamwini [116] провели исследования 3D-QSAR на основе рецепторов, руководствуясь выравниванием из состыкованных конформаций этих бензилиден-малононитрилов, и приписали селективность метилтио замещенных соединений с их уникальным обязывающим режимом, который отличается от соединений без заместителей в R3. Стыковочным исследованием этих соединений предположено, что цианогруппа образует водородные связи с критическими остатками в ферментах (Met769 и Cys751 в EGFR) в зависимости от режима связывания, и что введение цианогруппы и карбонильных остатков, в кольцевой системе (см. Рис. 11) может улучшить их сродство к связыванию.

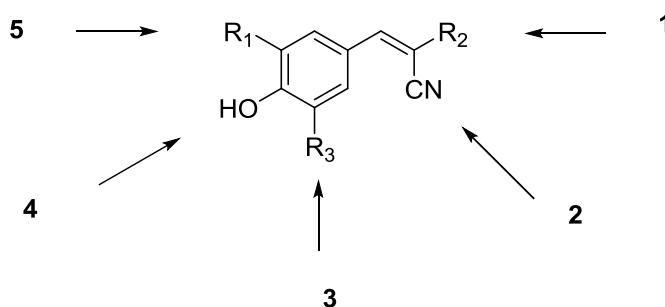


Рисунок 10 - Структурные зависимости активности бензилиденмалононитрилов.

1. Кето, амиды или замещенные амиды. Заместители в целом увеличивают активность; Большие заместители, по-видимому, увеличивают ингибирование EGFR.

2. Важен для ингибирования erbB.

3. Арил/аралкилтиометилмерные заместители увеличивают

ингибирующую активность и противопоставляют селективность между EGFR и HER2; снижение активности заряженных остатков.

4. Фенольное кольцо, необходимое для ингибирующей активности erbB.

5. Гидроксильные или метоксизаместимые акцепторы.

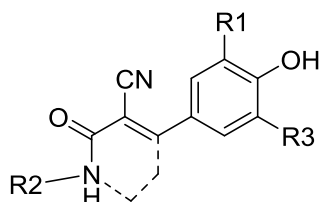
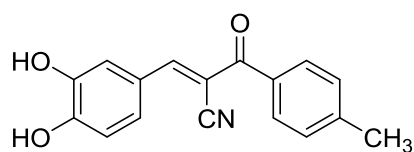
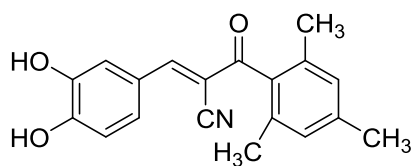


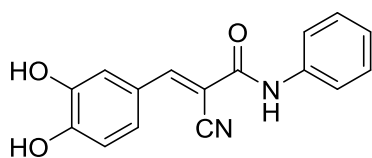
Рисунок 11. Возможная стратегия связывания, предложенная Kamath и Buolamwini на основе исследований стыковки бензилиденмалононитрилов.



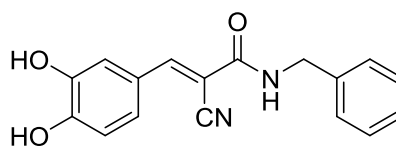
29



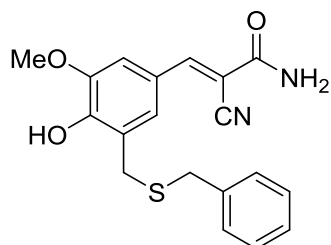
30



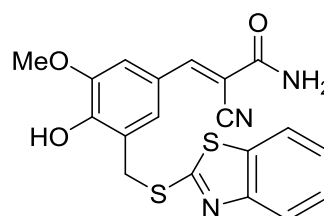
31



32



33



34

Рисунок 12 - бензилиденмалононитрилы

1.4.6. Бензамиды и бензамидины

Бензамиды и бензамидины были разработаны в качестве потенциальных имитаторов 4-анилинохиназолинов (Рис. 13) через формирование псевдоциклов вытекающих из внутримолекулярных водородных связей [117,118]. Фенил, замещенные бензамиды и бензамидины [119] (35 и 36) показали аналогичные ингибирующие эффекты роста клеток, от клеток плоскоклеточного рака человека A431 со значениями IC_{50} в пределах от 0.2 до 0.5 mM. Защищенные бензамидины (37) обладают относительно более высоким ингибированием роста клеток, по сравнению с соответствующими бензамидинами (36) со значением IC_{50} в диапазоне 0.09-0.32 mM. Эта конструкция производится только слабо активными соединениями, по сравнению с хиназолиноами. Так как циклические соединения показали более высокую ингибирующую активность, жесткая конформация, так как она получена в хиназолинах, может быть очень важна для лучшего взаимодействия с доменом EGFR тирозинкиназы (Рис. 14).

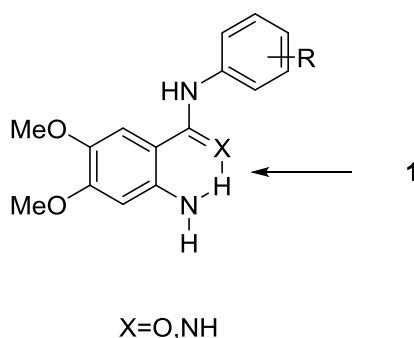


Рисунок 9 - Бензамиды и бензамидины как имитаторы 4-анилинохиназолиновых каркасов.

1. Образование водородной связи.

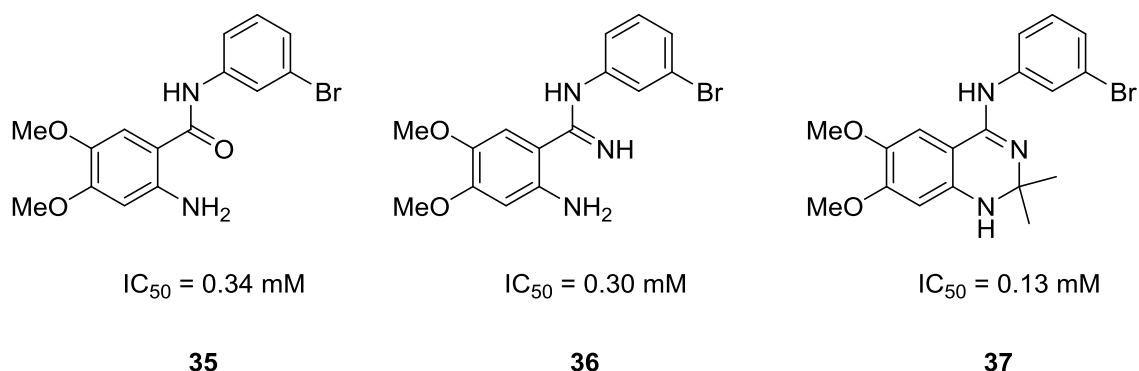


Рисунок 14 – бензамиды и бензамидины

1.4.7. Салициланилиды

Hodge и Pierce также показали, что псевдо шестичленное кольцо, такое как кольцо в салициланилидах, образованное внутримолекулярной водородной (Рис. 15) связью, может имитировать пиримидиновое кольцо хиназолинов [118]. Подходящим образом замещенные салициланилиды [120] (например, **38** и **39**), как было показано, ингибируют активность тирозинкиназы EGFR со значением IC_{50} в диапазоне 23-71 нМ (Рис. 16). Салициланилиды с алкилированной фенольной ОН-группой, где эта внутримолекулярная водородная связь не представляется возможной, были неактивны.

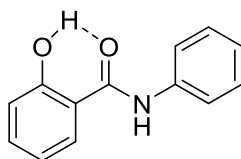
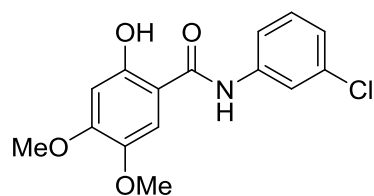
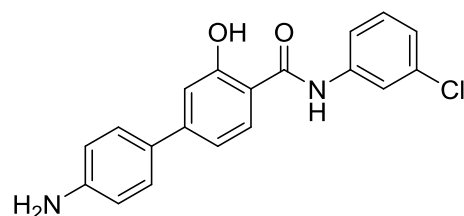


Рисунок 10. Салициланилиды в виде 4-анилинохиназолиновых имитаторов.



IC₅₀ = 60 nM

38



IC₅₀ = 23 nM

39

Рисунок 16 - Салициланилиды

1.4.8. 5,7-диазоиндолиноны

Эти соединения (например, **40** и **41**) (Рис. 18) были разработаны на основе SAR хиназолиновых и индолиноновых скаффолдов (Рис. 17). 4-замещенные пиримидиновые кольца из этих соединений происходят от хиназолина и пятичленных лактамовых колец из индолин-2-один ядра. Эти соединения были разработаны, чтобы показать, ингибиторную активность в отношении не только EGFR, но и в клетках, а также HER-2, и могут быть разработаны в качестве двойных ингибиторов для лечения рака у человека, требующих как EGFR и HER-2 для роста и выживания [121].

Исследования SAR показали, что замещение в положении С-3 и незамещенный N-1, имеют важное значение для ингибирующей активности по отношению к EGFR киназы. Схема замещения на кольце пирролиза (в положении С-3) оказывает значительное влияние на ингибиторную активность против EGFR киназы. Замена ариламино в положении С-4, имеет важное значение для киназной ингибиторной активности. Потенциал и селективность киназы, могут быть координально изменены изменением схемы замещения на группе анилино в положении С-4. Эта тенденция SAR, аналогична той, которая наблюдается для скаффолда 4-анилинохиназолиновых, таким образом, что предполагает такие же связывающие режимы.

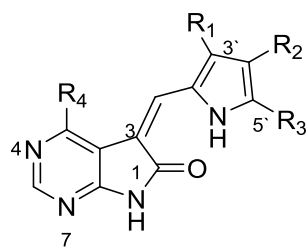


Рисунок 17 - Общая структура 5,7-диазаиндолинонов

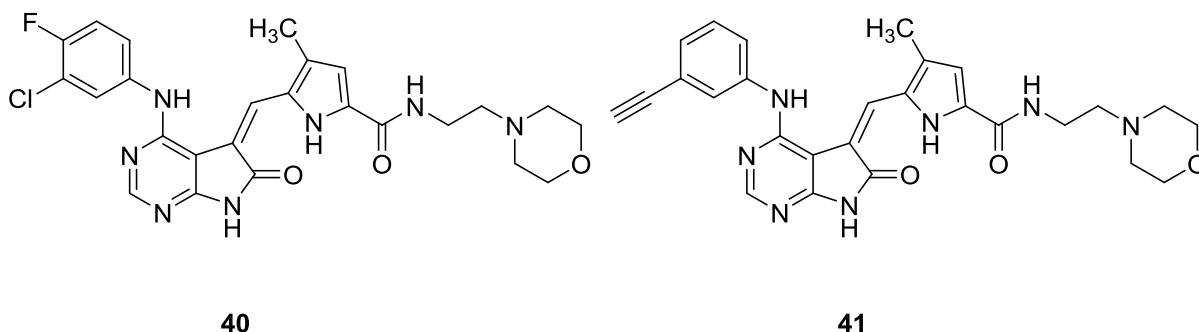


Рисунок 18 – 5,7-диазоиндолы

1.4.9. Пирролотриазины

Пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазиновое ядро имитирует скаффолд ингибитора хиназолинкиназы (Рис.19). Замещение 4-((3-хлор-4-фторфенил)амино) на этой матрице обеспечивает ингибиторы киназы активностью EGFR, а также ингибирование пролиферации линии клеток рака толстой кишки человека DiFi [122]. Активность поддерживалась с замещением в положениях 5 или 6 (**42-44**), но не в положении 7 (**45**). BMS-599626 (**46**), разработанный в фармацевтическом научно-исследовательском институте BMS, эффективный ингибитор [123] EGFR ($IC_{50} = 22$ nM) и HER-2 ($IC_{50} = 32$ nM) тирозинкиназы, показывает превосходную эффективность в отношении gefitinibа (**1**) в моделях трансплантации опухолей человека и сопоставимую активность с трастузумабом у мышей с опухолями, экспрессирующими HER-2 (Рис. 20).

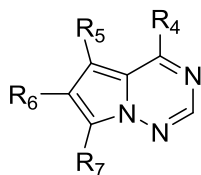
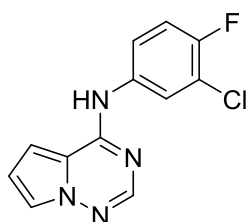
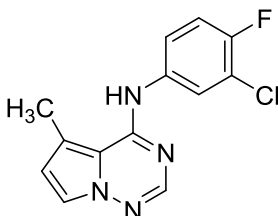


Рисунок 19 - Пирролотриазиновое ядро



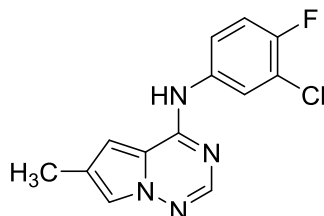
42

IC₅₀ = 0.188 μM



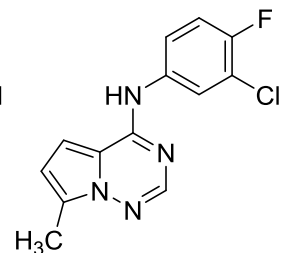
43

IC₅₀ = 0.10 μM



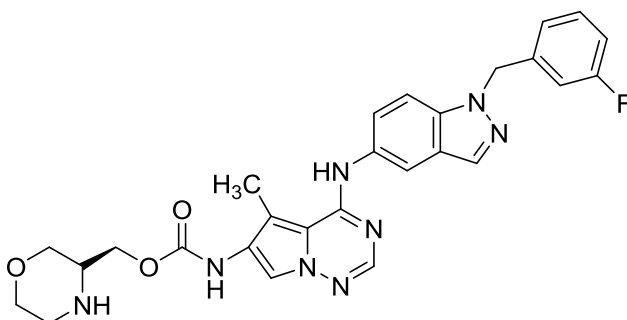
44

IC₅₀ = 0.151 μM



45

IC₅₀ = 3.25 μM



46 (BMS-599626)

Рисунок 20 - Пирролотриазины

1.4.9.1. Пирролопиримидины

4-(фениламино)пирролопиримидины [124] и 4-(бензиламино)пирролопиримидины [125] показывают высокую селективность и специфичность по отношению к EGF-опосредованной сигнальной трансдукции, ингибирующую активность киназы EGFR в низком наномолярном диапазоне. Соединения **47** и **48** имеют значения IC₅₀ 25 и 10 nM, соответственно. AEE788 (**49**) и PKI166 (**50**) являются двойственными ингибиторами EGFR/HER-2 [125-127]. Значения IC₅₀ для ингибирования EGFR и HER-2 **49** составляют 2 и 6 nM, соответственно [125], тогда как для

других **50** и **25** составляет 100 nM, соответственно [128]. SAR в этой серии производных 4-(фениламино)пирролопиримидина показывает предпочтение галогеновых заместителей в 3-положении анилинового фрагмента и для объемных заместителей в 5- и/или 6-положении пиррольного кольца, которое имеет сходство с SAR 4-анилинохиназолином.

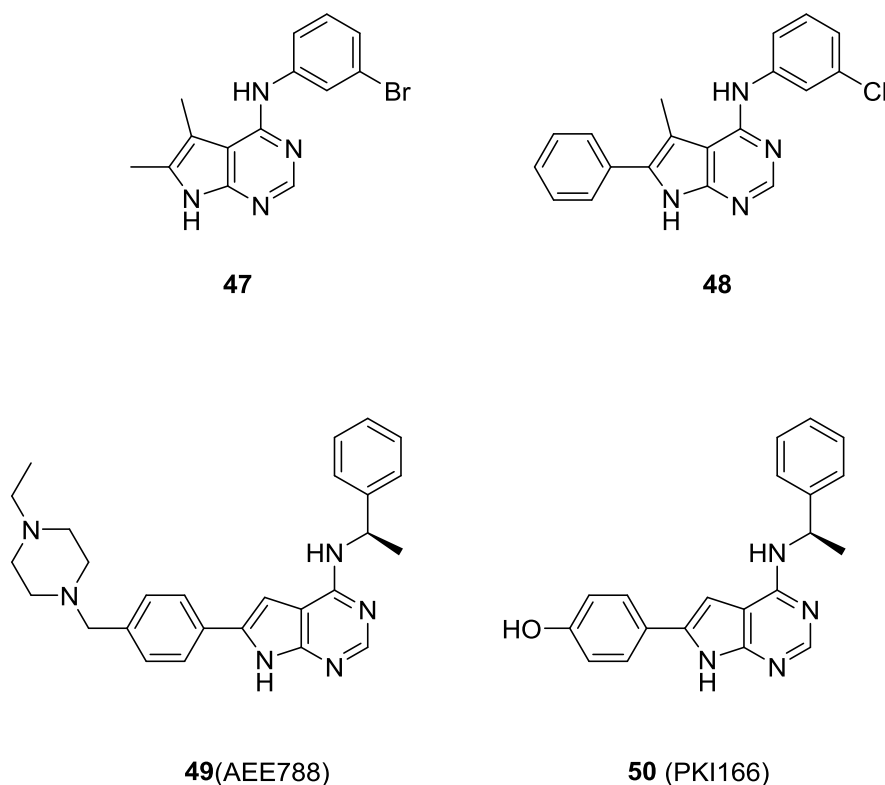


Рисунок 21- Пирролопиримидины

1.5. Мутации и ее последствия на анти-erbB таргетную терапию

Мутации в рецепторном гене эпидермального фактора роста, как известно, происходит в ряде опухолей человека. Мутант рецептора III типа эпидермального фактора роста (EGFRvIII), в котором отсутствуют аминокислотные остатки 6-273 во внеклеточном домене, является наиболее распространенным [129]. Эта делеция в EGFRvIII удаляет значительную часть лигандсвязывающего домена и, следовательно, неспособна связывать EGF или другие лиганды EGFR. EGFRvIII является конститутивно активным и способен инициировать нисходящую передачу сигналов, поскольку эта делеция приводит к конформационному изменению, которая имитирует индуцирование связывания лиганда в EGFR дикого типа [130].

На сегодняшний день EGFRvIII был обнаружен у 39% NSCLC, 57% высокого класса глиом, 86% с низким классом глиомы и мелабластомы, 66% детской глиомы и 70%-80% рака молочной железы и рака яичников [129,131]. Использование MAbs, специфичных для гибридного соединения EGFRvIII, уникального эпитопа, характеризующегося вставленным остатком глицина в положении 6 между аминокислотными остатками 5 и 274, было первой стратегией нацеливания на этот мутант [132]. Образующиеся антитела могут быть соединены с любым радиоактивным изотопом или цитотоксическим агентом, таким как иммуно токсин, для нацеливания цитотоксического действия на опухоли, экспрессирующих EGFRvIII мутант [133-135]. Другая стратегия состоит в том, чтобы вакцинировать хозяина против EGFRvIII с использованием синтетического пептида, охватывающего соединение сплава (per-3) EGFRvIII в качестве антигена, и было установлено, что это было успешным у животных [136,137]. Внеклеточные мутанты, такие как EGFRvIII, чувствительны к ингибированию ингибиторами тирозинкиназы, так как внеклеточная мутация не влияет на внутриклеточное связывание ингибиторов.

Соматические мутации в домене тирозинкиназы, которые будут влиять на связывание ингибиторов тирозинкиназы всплыли в исследовании, проведенном Lynch и др. [138] Исследование показало, что 10% случаев NSCLC, которые показали резкий клинический ответ, содержали определенные мутации EGFR. Эти мутации были более распространены в аденокарциноме, чем в других NSCLCs, чаще у женщин, чем у мужчин, и чаще возникали у пациентов из Японии, чем у пациентов из Соединенных Штатов. Исследования показали, что L858R и мутант удаления, delL747-P753insS показали повышенную активацию по сравнению с ферментом дикого типа, но в то же время оказались в 10 раз более чувствительными к ингибированию gefitiniba [138]. Другие исследования также отмечают повышенную чувствительность этих мутантов к ингибированию gefitiniba [139,140] или эрлотиниба [139], но

повышенная активация этих мутантов была поставлена под сомнение [139]. Sordella и др. [141] объяснили повышенную эффективность гефитиниба против рака, сверхэкспрессирующих эти мутантные EGFR, которые, вероятно, связаны с зависимостью этих видов рака от мутантных ферментов, для избирательной активации Akt, трансдукции сигнала и активатора сигнальных путей транскрипции (STAT) для пролиферации.

Как и в большинстве других видов рака, пациенты в конечном итоге прогрессируют неизвестными механизмами “приобретенной” устойчивости к анти-EGFR терапии. Рао и др. [142] показали, что наряду с вышеупомянутыми мутациями лекарственной сенсibilизации, устойчивые к субклону, содержащие дополнительные мутации T766M возникают в присутствии лекарственного средства. Эта мутация блокирует вход в карман специфичности киназы, что является важным для связывания ингибитора, но не для АТФ. Также установленная водородная связь с Thr766 теряется, она является важной особенностью связывания 4-анилинохиназолинов, таких как гефитиниб и эрлотиниб [33]. Таким образом, эта мутация не влияет на активность киназы, но придает устойчивость к ингибированию 4-анилинохиназолины [143]. Было высказано предположение, что эта мутация возникает *de novo* во время лечения или была получена ранее в пределах первичной опухоли в низкой частоте, и лечение гефитинибом или эрлотинибом позволяет этим устойчивым видам стать преобладающими, поскольку большинство клеток, несущих чувствительность, придающиеся мутации, умирают, в то время как клетки с T766M EGFR продолжают стимулировать рост рака [142]. Показано, что подобная мутация гейткиперного остатка в bcr-abl-киназе дает резистентность к Gleevec при лечении хронической миелогенной лейкемии [144,145]. Подходы, принятые для разработки эффективных агентов против этого мутанта bcr-abl [146,147] могут быть использованы для разработки лекарств, эффективных против T766M EGFR [148]

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Построение исследуемой библиотеки на основе коммерческих комбинаторных библиотек.

Как было отмечено ранее, целью представленной работы является поиск новых структурных типов высокоаффинных ингибиторов EGFR-киназы среди огромного многообразия коммерчески доступных веществ. Для построения исследуемой библиотеки низкомолекулярных органических веществ мы воспользовались базой данных компании ChemBridge – мирового лидера в области заказного органического синтеза. На данный момент база данных компании ChemBridge содержит более 1200000 уникальных структур соединений. Нами была осуществлена фильтрация структур по следующим принципам:

- отобраны молекулы с относительной молекулярной массой не более 600 и не менее 300;
- исключены молекулы содержащие явно выраженные токсоформные группы и группировки с мощными электрофильными и нуклеофильными центрами;
- исключены молекулы, содержащие 3 и более атомов галогенов;
- исключены молекулы, содержащие радиоактивные изотопы атомов;

В результате фильтрации было отобрано 138000 соединений для молекулярного докинга.

2.2. Проведение молекулярного докинга в активный сайт связывания EGFR-киназы

Высокопроизводительный молекулярный докинг производили с применением программы AutoDock Vina интегрированной в программу PyRx. В качестве мишени использовалась структура нормальной формы

EGFR киназы (Protein Data Bank: 3W33) с предварительно удаленным лигандов, молекулами воды и атомами водорода. Размер gfridbox составил 54.2239×49.7276×58.3709, значение exhaustiveness 100.

По результатам проведенного молекулярного докинга были отобраны структуры, которые имеют энергию связывания с EGFR-киназой на уровне 11 ккал/моль. В дальнейшем фильтрация выявленных структур производилась с помощью правил Липпински. Количественные результаты молекулярного докинга и фильтрации полученных данных представлены в таблице 1:

Таблица 1

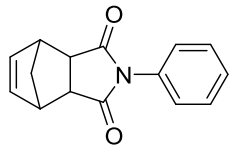
Общее количество лигандов	138000
Количество лигандов с максимальной энергией связывания	356
Общее количество лигандов удовлетворяющее правилу Липпински	157
Общее количество лигандов не удовлетворяющее правилу Липпински	169

2.3. Результаты молекулярного докинга в активный сайт связывания EGFR-киназы

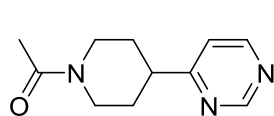
В таблице 2 представлены результаты молекулярного докинга и количественные характеристики для применения правил Липпински. Полученные результаты классифицированы с точки зрения общности структурного ядра (скаффолда). В результате данного анализа удалось выявить 69 скаффолдов, из которых 36 содержат два и более комбинаторных представителя. На схеме 1 представлены скаффолды, где соединения, построенные на их основе, имеют энергию связывания 12 ккал/моль и более.

Схема 1

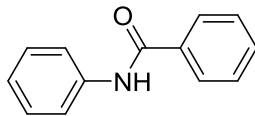
Скаффолд S1



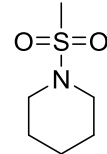
Скаффолд S2



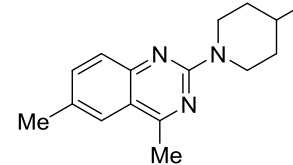
Скаффолд S3



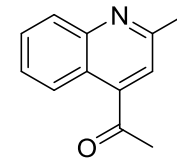
Скаффолд S5



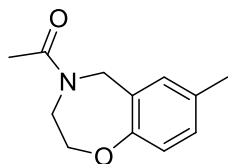
Скаффолд S6



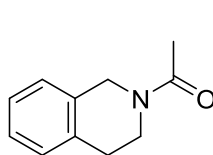
Скаффолд S7



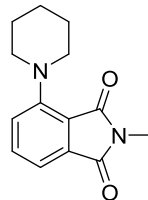
Скаффолд S8



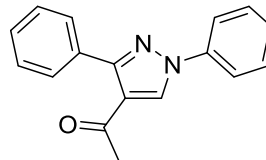
Скаффолд S9



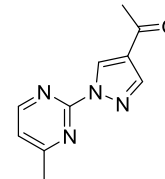
Скаффолд S12



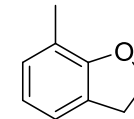
Скаффолд S13



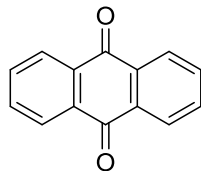
Скаффолд S14



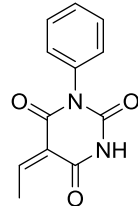
Скаффолд S15



Скаффолд S16



Скаффолд S21



Скаффолд S35

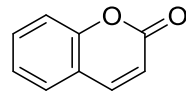
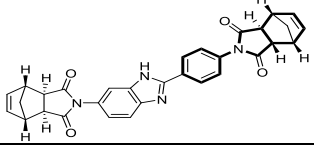
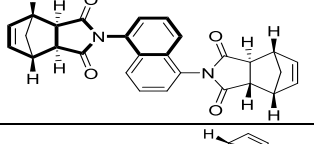
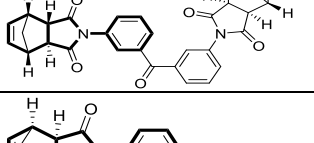
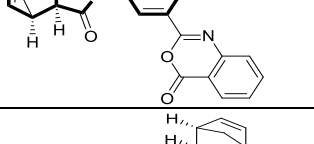
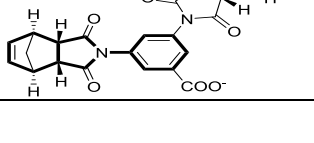


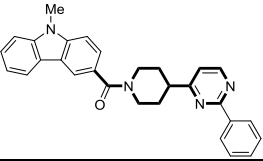
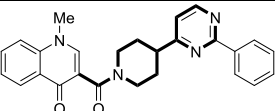
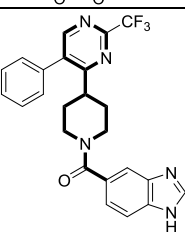
Таблица 2 – Полученные скаффолды

Скаффолд 1

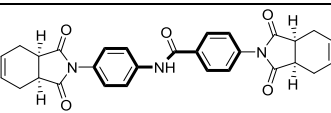
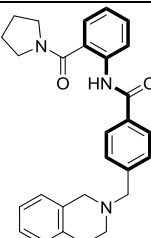
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviolations	nrotb	volume
ZINC16672144		-12,9	4.72	103.44	39	516.56	8	1	1	3	439.78
ZINC13942194		-12,2	4.25	74.76	34	450.49	6	0	0	2	387.55
ZINC16121551		-11,5	4.54	91.83	38	504.54	7	0	1	4	433.94
ZINC04523682		-11,5	3.78	80.48	29	384.39	6	0	0	2	325.59
ZINC13573343		-12,1	-0.43	114.89	33	443.44	8	0	0	3	367.81

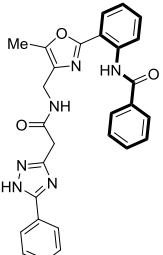
Скаффолд 2

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviolations	nrotb	volume
-----	---------	--------------------	--------	------	--------	----	-----	--------	-------------	-------	--------

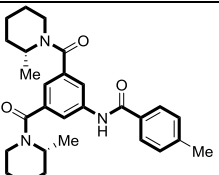
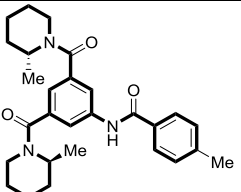
ZINC14981104		-12,5	4.90	51.03	34	446.55	5	0	0	3	413.42
ZINC14881642		-12,1	2.26	68.10	32	424.50	6	0	0	3	388.41
ZINC12150701		-11,5	3.62	74.78	33	451.45	6	1	0	4	379.63

Скаффолд 3

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC17744743		-12,4	3.37	103.86	37	495.54	8	1	0	4	434.32
ZINC20058121		-11,6	3.35	52.65	33	439.56	5	1	0	5	415.53

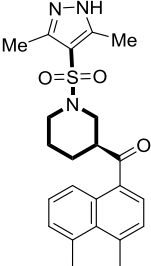
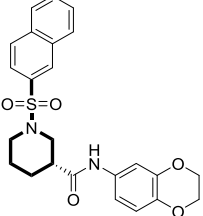
ZINC15000830		-11,5	3.81	125.80	37	492.54	9	3	0	8	436.70
--------------	---	-------	------	--------	----	--------	---	---	---	---	--------

Скаффолд 4

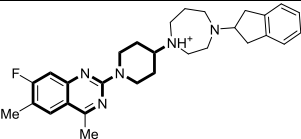
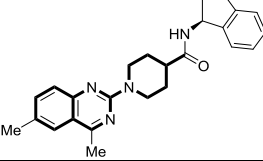
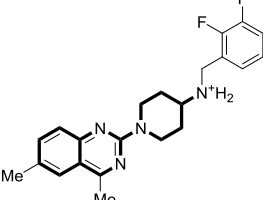
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC01062601		-11,5	3.61	69.72	34	461.61	6	1	0	4	446.44
ZINC16425843		-11,5	3.61	69.72	34	461.61	6	1	0	4	446.44

Скаффолд 5

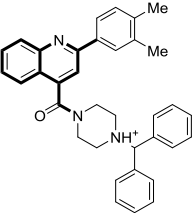
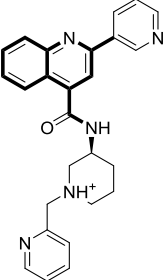
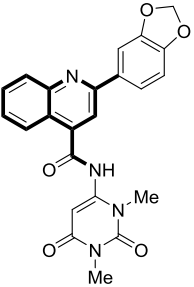
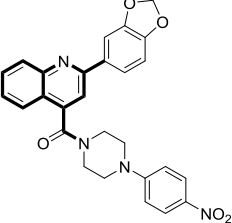
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
-----	---------	-----------------------	--------	------	--------	----	-----	-----------	-----------------	-------	--------

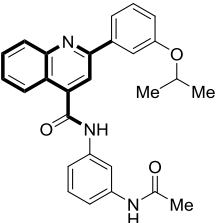
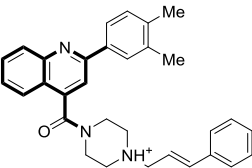
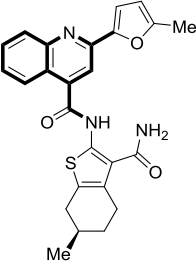
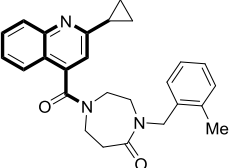
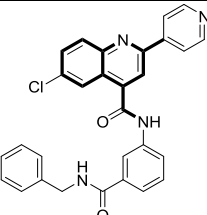
ZINC12577572		-12,2	3.21	83.13	30	423.54	6	1	0	4	372.55
ZINC16475456		-11,5	3.52	84.95	32	452.53	7	1	0	4	388.97

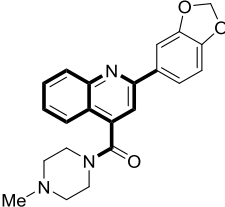
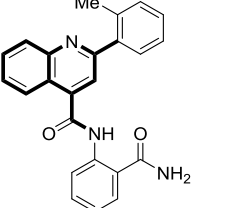
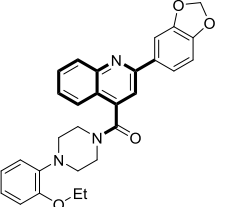
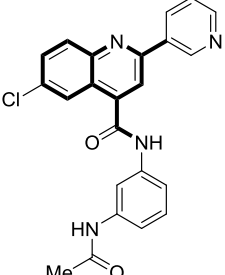
Скаффолд 6

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC19745889		-12,1	2.44	36.70	35	474.65	5	1	0	3	456.60
ZINC12159161		-12,1	4.87	58.12	30	400.53	5	1	0	3	381.21
ZINC11968575		-11,6	2.13	45.63	28	383.47	4	2	0	4	350.27

Скаффолд 7

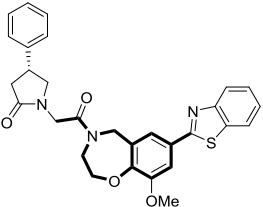
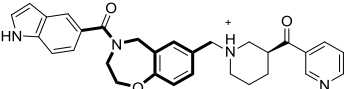
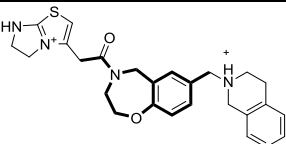
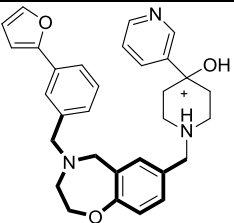
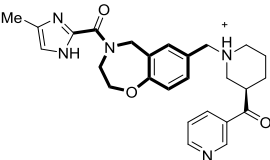
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC02081792		-12,1	3.77	37.64	39	512.68	4	1	1	5	492.08
ZINC11937315		-11,9	-0.13	72.21	32	424.53	6	2	0	5	395.66
ZINC00998440		-11,7	2.49	104.47	32	430.42	9	1	0	3	363.83
ZINC08450974		-11,7	3.51	100.73	36	488.54	9	0	0	4	433.49

ZINC12382813		-11,7	4.92	80.32	33	439.51	6	2	0	6	404.96
ZINC08396565		-11,6	2.94	37.64	35	462.62	4	1	0	5	448.07
ZINC00652480		-11,6	4.50	98.22	32	445.54	6	3	0	4	390.15
ZINC12166309		-11,7	3.23	53.51	31	413.52	5	0	0	4	388.14
ZINC06457312		-11,5	4.89	83.98	36	492.97	6	2	0	6	427.06

ZINC19840597		-11,5	2.81	54.91	28	375.43	6	0	0	2	336.69
ZINC02744807		-11,5	4.13	85.08	29	381.44	5	3	0	4	344.92
ZINC00657400		-11,5	4.89	64.14	36	481.55	7	0	0	5	433.89
ZINC01073938		-11,5	3.73	83.98	30	416.87	6	2	0	4	355.41

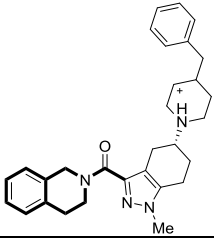
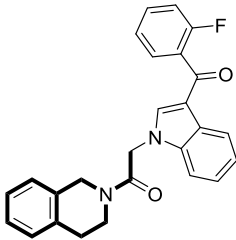
Скаффолд 8

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrobt	volume
-----	---------	-----------------------	--------	------	--------	----	-----	-----------	-----------------	-------	--------

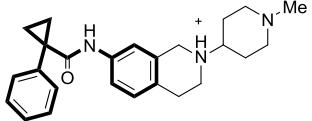
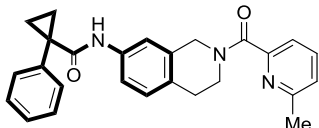
ZINC11839441		-12,1	4.60	71.98	37	513.62	7	0	1	5	451.43
ZINC12078429		-11,9	-0.13	79.73	37	495.60	7	2	0	5	456.87
ZINC55099167		-11,6	-3.52	49.89	33	462.62	6	2	0	4	421.19
ZINC55154514		-11,6	0.93	63.17	37	496.63	6	2	0	6	467.40
ZINC11784554		-11,5	-1.54	92.62	34	460.56	8	2	0	5	425.29

Скаффолд 9

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
-----	---------	-----------------------	--------	------	--------	----	-----	-----------	-----------------	-------	--------

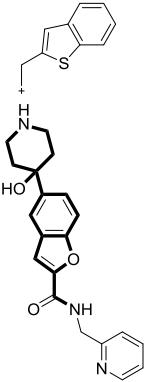
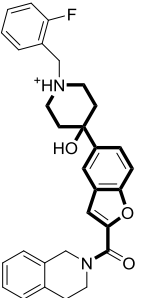
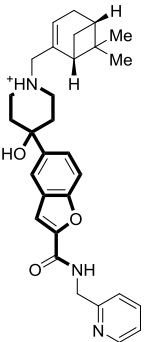
ZINC14733091		-12,1	1.55	42.57	35	469.65	5	1	0	4	458.25
ZINC01116745		-11,5	4.47	42.31	31	412.46	4	0	0	4	368.27

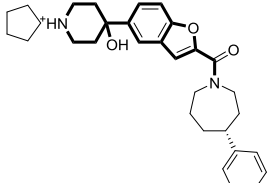
Скаффолд 10

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC14948642		-11,5	0.39	36.77	29	390.55	4	2	0	4	384.10
ZINC11815136		-11,6	2.85	62.30	31	411.50	5	1	0	4	381.25

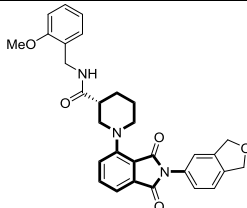
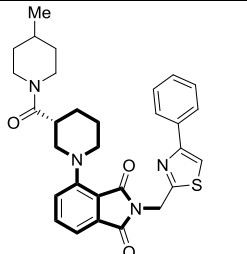
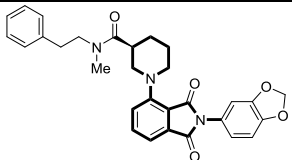
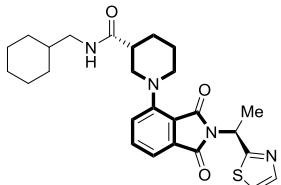
Скаффолд 11

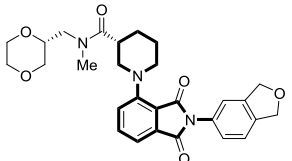
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
-----	---------	-----------------------	--------	------	--------	----	-----	-----------	-----------------	-------	--------

ZINC15067641		-12,1	1.37	79.79	36	498.63	6	3	0	6	444.74
ZINC12281012		-12	1.69	58.11	36	485.58	5	2	0	4	442.27
ZINC14979863		-11,6	1.19	79.79	36	486.64	6	3	0	6	461.25

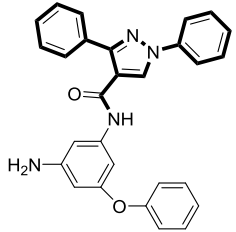
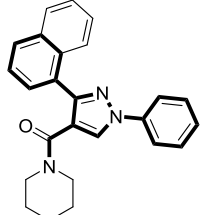
ZINC12217812		-11,6	2.73	58.11	36	487.66	5	2	0	4	472.75
--------------	---	-------	------	-------	----	--------	---	---	---	---	--------

Скаффолд 12

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC14991601		-12,1	3.75	89.88	38	511.58	8	1	1	6	458.23
ZINC12163893		-12	4.47	75.52	38	528.68	7	0	1	5	477.62
ZINC12152825		-11,7	4.57	81.09	38	511.58	8	0	1	6	458.61
ZINC12217169		-11,5	4.05	84.30	34	480.63	7	1	0	6	439.46

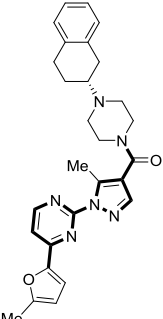
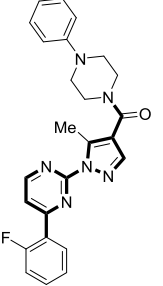
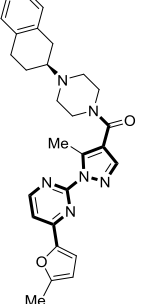
ZINC14972327		-11,5	2.22	90.33	37	505.57	9	0	1	5	452.58
--------------	---	-------	------	-------	----	--------	---	---	---	---	--------

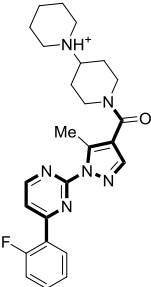
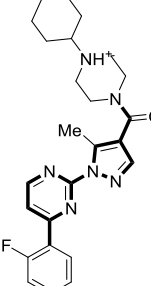
Скаффолд 13

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC03879118		-12	4.91	82.18	34	446.51	6	3	0	6	402.55
ZINC01109740		-11,6	4.30	38.13	29	381.48	4	0	0	3	357.00

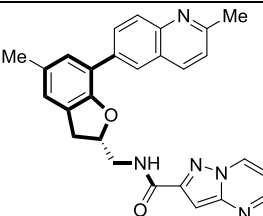
Скаффолд 14

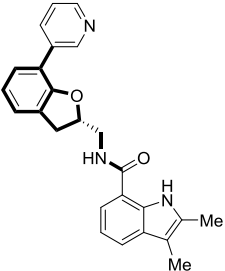
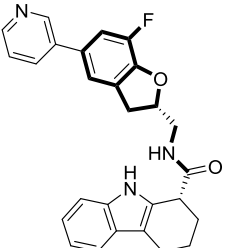
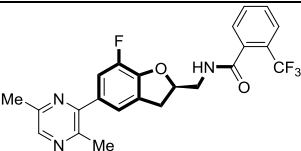
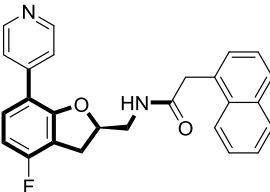
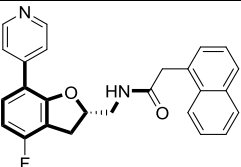
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
-----	---------	-----------------------	--------	------	--------	----	-----	-----------	-----------------	-------	--------

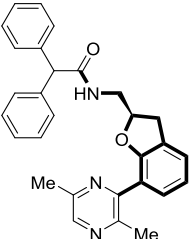
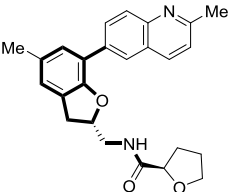
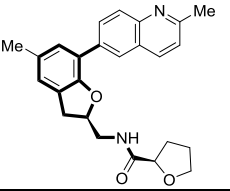
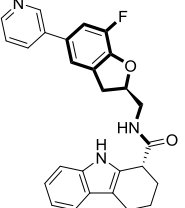
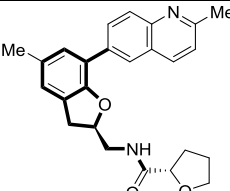
ZINC15007803		-12	2.83	80.30	36	482.59	8	0	0	4	443.17
ZINC14990894		-11,9	2.97	67.16	33	442.50	7	0	0	4	393.58
ZINC15007805		-11,7	2.83	80.30	36	482.59	8	0	0	4	443.17

ZINC14971626		-11,6	-0.45	68.36	33	449.55	7	1	0	4	415.28
ZINC12217934		-11,6	0.02	68.36	33	449.55	7	1	0	4	415.28

Скаффолд 15

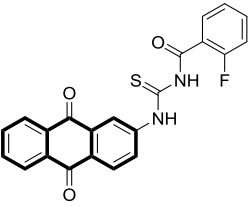
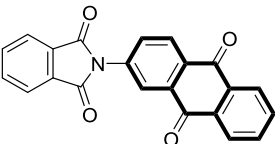
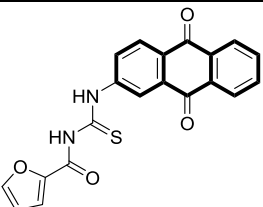
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC15000478		-12	3.85	81.42	34	449.51	7	1	0	4	400.82

ZINC12078368		-11,9	4.24	67.02	30	397.48	5	2	0	4	364.76
ZINC11880518		-11,6	4.68	67.02	33	441.51	5	2	0	4	392.96
ZINC11880584		-11,6	4.12	64.12	32	445.42	5	1	0	5	367.86
ZINC12455997		-11,6	4.62	51.22	31	412.46	4	1	0	5	368.39
ZINC12455999		-11,6	4.62	51.22	31	412.46	4	1	0	5	368.39

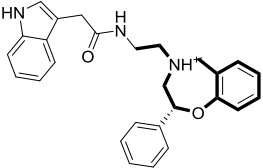
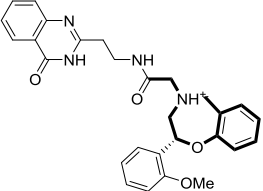
ZINC12097474		-11,6	4.63	64.12	34	449.55	5	1	0	6	419.87
ZINC12100353		-11,5	3.64	3.64	3.64	402.49	5	1	0	4	373.75
ZINC12100354		-11,5	3.64	3.64	3.64	402.49	5	1	0	4	373.75
ZINC11880519		-11,5	4.68	67.02	33	441.51	5	2	0	4	392.96
ZINC12100352		-11,6	3.64	60.46	30	402.49	5	1	0	4	373.75

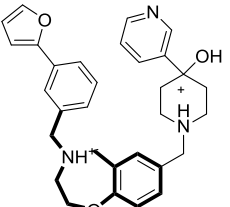
Скаффолд 16

Код	Формула	Энергия	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH	nviol	nrotb	volume
-----	---------	---------	--------	------	--------	----	-----	-----	-------	-------	--------

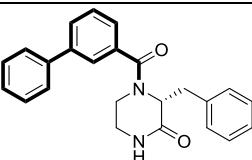
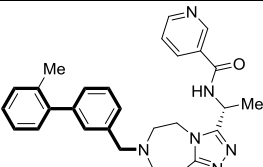
		связывания						NH	ations		
ZINC04621970		-12	4.21	75.27	29	404.42	5	2	0	4	330.57
ZINC03901817		-11,6	4.72	73.22	27	353.33	5	0	0	1	293.89
ZINC04086291		-11,5	3.35	88.41	27	376.39	6	2	0	4	307.20

Скаффолд 17

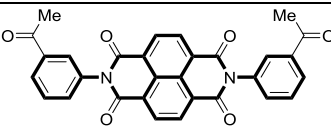
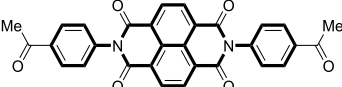
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC12100289		-11,9	1.29	58.56	32	426.54	5	3	0	6	402.10
ZINC11881643		-11,6	0.30	97.76	36	485.56	8	3	0	7	442.47

ZINC12190630		-11,6	1.02	64.37	37	497.64	6	3	0	6	470.51
--------------	---	-------	------	-------	----	--------	---	---	---	---	--------

Скаффолд 18

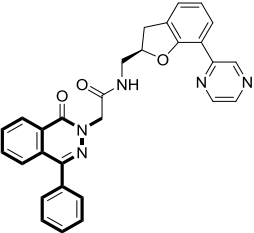
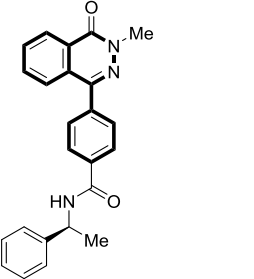
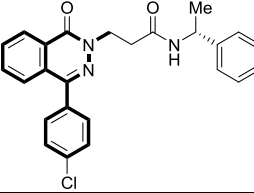
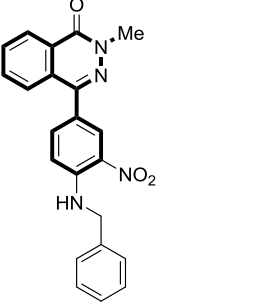
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviolations	nrotb	volume
ZINC20861408		-11,9	3.43	49.41	28	370.45	4	1	0	4	346.40
ZINC20454241		-11,5	3.23	75.95	35	466.59	7	1	0	6	438.45

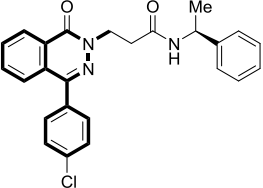
Скаффолд 19

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviolations	nrotb	volume
ZINC01234081		-11,9	3.69	112.29	38	502.48	8	0	1	4	421.76
ZINC01211998		-11,5	3.31	112.29	38	502.48	8	0	1	4	421.76

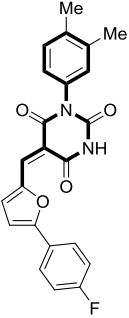
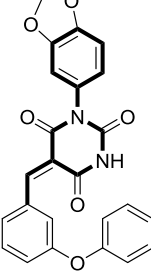
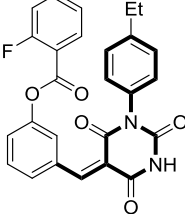
Скаффолд 20

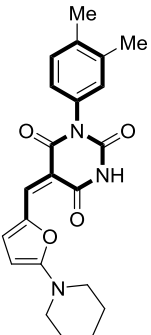
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviolations	nrotb	volume
-----	---------	--------------------	--------	------	--------	----	-----	--------	-------------	-------	--------

ZINC12127698		-11,8	3.61	99.01	37	489.54	8	1	0	6	430.90
ZINC02410940		-11,7	4.07	63.99	29	383.45	5	2	0	4	352.38
ZINC01130505		-11,6	4.93	63.99	31	431.92	5	1	0	6	382.96
ZINC04172285		-11,6	4.07	92.75	29	386.41	7	1	0	5	340.15

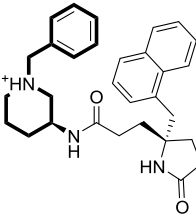
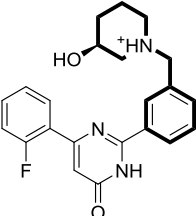
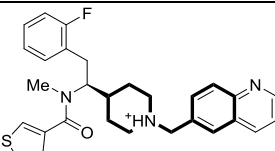
ZINC01130504		-11,5	4.93	63.99	31	431.92	5	1	0	6	382.96
--------------	---	-------	------	-------	----	--------	---	---	---	---	--------

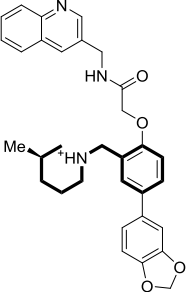
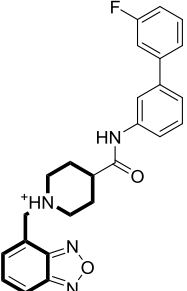
Скаффолд 21

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC01176783		-11,8	4.01	85.08	30	404.40	6	1	0	3	345.19
ZINC02970170		-11,7	3.47	99.64	32	428.40	8	1	0	4	358.49
ZINC16247167		-12	4.17	98.24	34	458.44	7	1	0	6	391.83

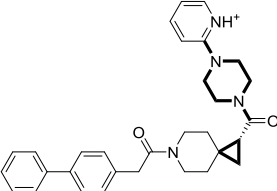
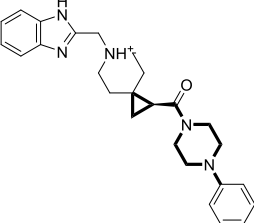
ZINC01176817		-11,6	3.06	88.32	29	393.44	7	1	0	3	354.81
--------------	---	-------	------	-------	----	--------	---	---	---	---	--------

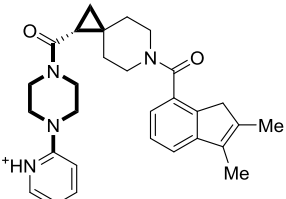
Скаффолд 22

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC14881651		-11,8	1.34	62.63	35	470.64	5	3	0	8	457.78
ZINC23311717		-11,7	0.16	70.42	28	380.44	5	3	0	4	345.51
ZINC14991521		-11,5	1.62	37.64	35	488.65	4	1	0	7	450.19

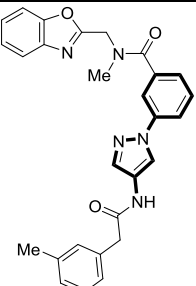
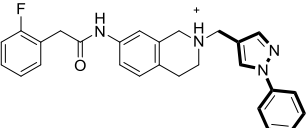
ZINC12244720		-11,5	2.09	74.13	39	524.64	7	2	1	8	487.05
ZINC11933214		-11,8	2.18	72.46	32	431.49	6	2	0	5	386.32

Скаффолд 23

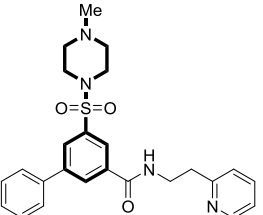
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviolations	nrobt	volume
ZINC14957750		-11,7	1.58	57.99	37	495.65	6	1	0	5	470.70
ZINC12027625		-11,5	0.40	56.67	32	430.58	6	2	0	4	409.55

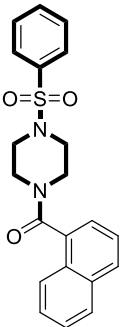
ZINC14962133		-11,5	-0.00	73.78	35	472.61	7	2	0	3	444.59
--------------	---	-------	-------	-------	----	--------	---	---	---	---	--------

Скаффолд 24

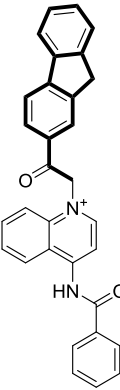
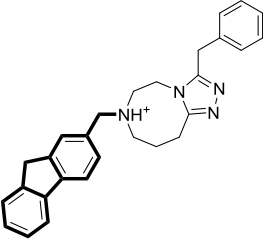
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC11782277		-11,7	3.58	93.27	36	479.54	8	1	0	7	430.76
ZINC11711029		-11,5	1.09	51.36	33	441.53	5	2	0	6	404.86

Скаффолд 25

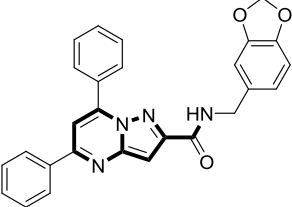
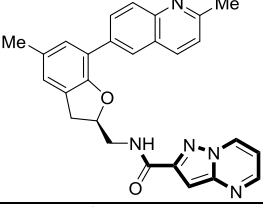
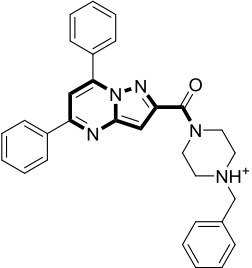
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC14752265		-11,7	2.69	82.61	33	464.59	7	1	0	7	417.62

ZINC00893131		-11,5	2.86	57.69	27	380.47	5	0	0	3	331.79
--------------	---	-------	------	-------	----	--------	---	---	---	---	--------

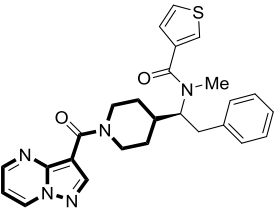
Скаффолд 26

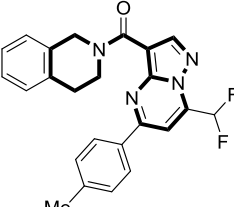
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC16512356		-11,7	1.67	50.05	35	455.54	4	1	0	5	414.47
ZINC14980371		-11,5	2.01	35.15	31	407.54	4	1	0	4	387.15

Скаффолд 27

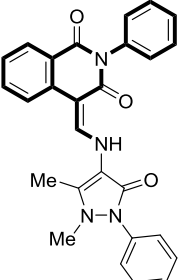
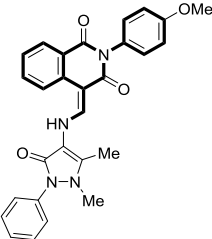
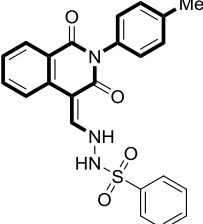
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC01067881		-11,7	4.86	77.77	34	448.48	7	1	0	5	391.43
ZINC15000481		-11,7	3.85	81.42	34	449.51	7	1	0	4	400.82
ZINC08424573		-11,6	2.14	54.94	36	474.59	6	1	0	5	440.15

Скаффолд 28

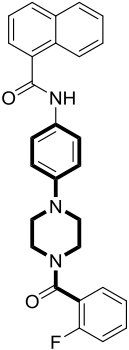
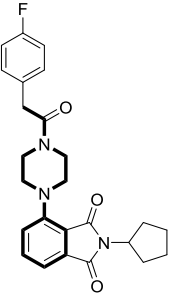
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC12038651		-11,5	2.21	70.82	34	473.60	7	0	0	6	425.54

ZINC00815318		-11,7	3.98	50.51	31	418.45	5	0	0	3	362.49
--------------	---	-------	------	-------	----	--------	---	---	---	---	--------

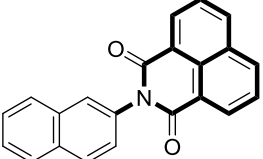
Скаффолд 29

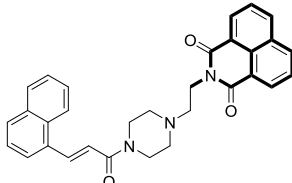
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrobt	volume
ZINC13816063		-11,7	3.29	78.04	34	450.50	7	1	0	4	400.84
ZINC18114177		-11,5	3.35	87.28	36	480.52	8	1	0	5	426.38
ZINC06058014		-11,5	3.32	97.27	31	433.49	7	2	0	5	366.98

Скаффолд 30

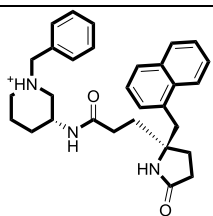
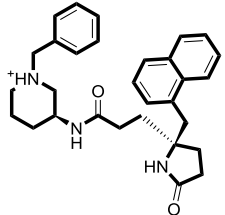
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC16475473		-11,7	4.66	52.65	34	453.52	5	1	0	4	408.09
ZINC15072852		-11,6	3.85	62.62	32	435.50	6	0	0	4	391.20

Скаффолд 31

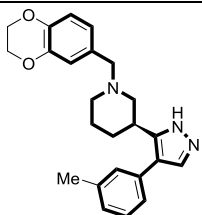
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC03119224		-11,6	4.73	39.08	25	323.35	3	0	0	1	283.35

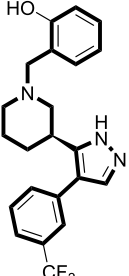
ZINC19811025		-11,6	4.63	62.62	37	489.57	6	0	0	5	445.28
--------------	---	-------	------	-------	----	--------	---	---	---	---	--------

Скаффолд 32

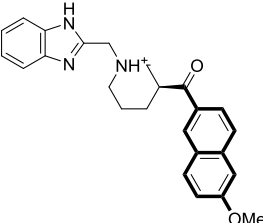
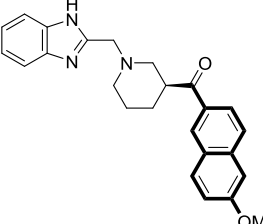
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrobt	volume
ZINC14881650		-11,6	1.34	62.63	35	470.64	5	3	0	8	457.78
ZINC14881652		-11,6	1.34	62.63	35	470.64	5	3	0	8	457.78

Скаффолд 33

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrobt	volume
ZINC20201834		-11,5	4.01	50.39	29	389.50	5	1	0	4	367.76

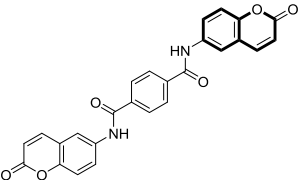
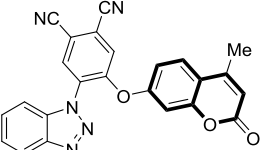
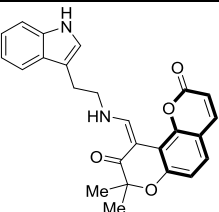
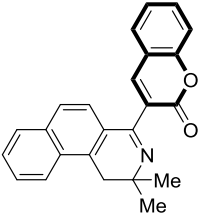
ZINC15008172		-11,5	4.89	52.15	29	401.43	4	2	0	5	349.78
--------------	---	-------	------	-------	----	--------	---	---	---	---	--------

Скаффолд 34

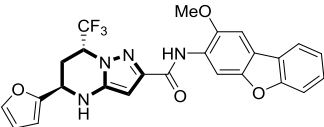
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC12307312		-11,5	1.51	59.42	30	400.50	5	2	0	5	374.69
ZINC20149127		-11,5	4.47	58.23	30	399.49	5	1	0	5	371.57

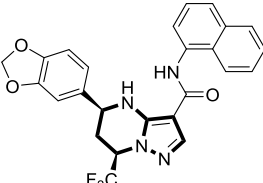
Скаффолд 35

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
-----	---------	-----------------------	--------	------	--------	----	-----	-----------	-----------------	-------	--------

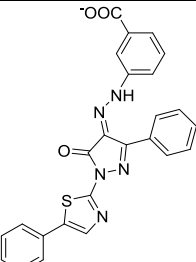
ZINC02273547		-11,8	3.82	118.62	34	452.42	8	2	0	4	378.72
ZINC02860492		-12,1	4.60	117.75	32	419.40	8	0	0	3	351.71
ZINC02910679		-12	3.44	84.33	31	414.46	6	2	0	4	369.15
ZINC01459336		-11,5	4.81	42.58	27	353.42	3	0	0	1	322.83

Скаффолд 36

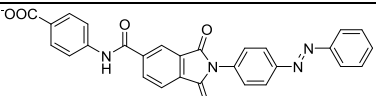
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC00918739		-11,6	4.97	94.47	36	496.44	8	2	0	5	399.44

ZINC00865295		-11,5	4.86	77.42	35	480.45	7	2	0	4	390.69
--------------	---	-------	------	-------	----	--------	---	---	---	---	--------

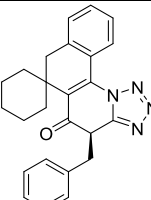
Скаффолд 37

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviolations	nrotb	volume
ZINC13898584		-12,4	1.80	112.31	34	466.50	8	1	0	6	388.93

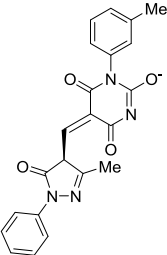
Скаффолд 38

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviolations	nrotb	volume
ZINC12375824		-11,7	2.36	133.03	37	489.47	9	1	0	6	412.93

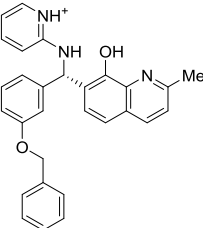
Скаффолд 39

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviolations	nrotb	volume
ZINC02469579		-12,1	3.99	60.68	30	396.49	5	0	0	2	364.58

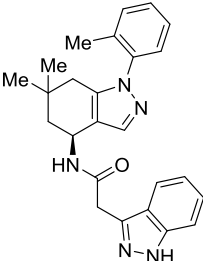
Скаффолд 40

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC01207445		-12	-0.35	107.70	30	401.40	8	0	0	3	345.45

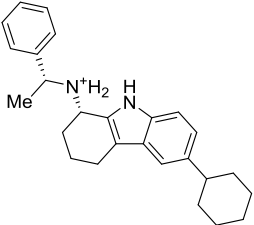
Скаффолд 41

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC06456132		-11,9	2.64	68.52	34	448.55	5	3	0	7	416.39

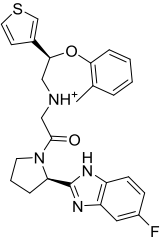
Скаффолд 42

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC12307254		-11,9	3.80	75.61	31	413.52	6	2	0	4	386.86

Скаффолд 43

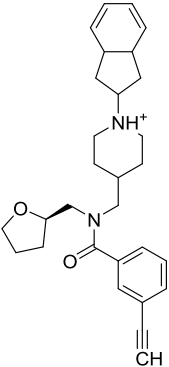
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC02816431		-11,9	4.18	32.40	28	373.56	2	3	0	4	377.58

Скаффолд 44

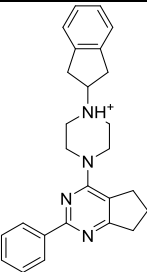
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC11909809		-11,9	0.89	62.66	34	477.58	6	2	0	4	416.76

Скаффолд 45

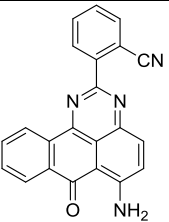
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
-----	---------	--------------------	--------	------	--------	----	-----	--------	--------------	-------	--------

ZINC39508529		-11,9	0.45	33.98	33	443.61	4	1	0	6	437.14
--------------	---	-------	------	-------	----	--------	---	---	---	---	--------

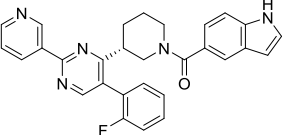
Скаффолд 46

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC12589244		-11,9	1.75	33.46	30	397.55	4	0	1	3	382.75

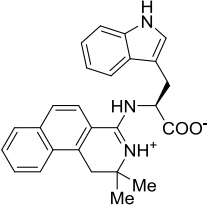
Скаффолд 47

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC00348369		-11,8	4.65	92.67	27	348.37	5	2	0	1	298.83

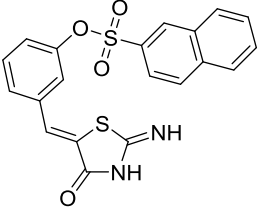
Скаффолд 48

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC15000539		-11,8	4.51	74.78	36	477.54	6	1	0	4	424.67

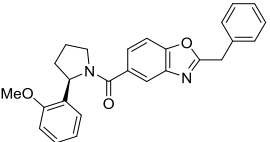
Скаффолд 49

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC12658617		-11,7	1.75	81.92	31	411.50	5	3	0	5	380.41

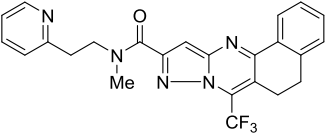
Скаффолд 50

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC02949066		-11,7	3.26	100.09	28	410.48	6	2	0	4	328.25

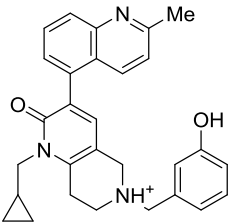
Скаффолд 51

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC12456087		-11,7	4.87	55.58	31	412.49	5	0	0	5	378.77

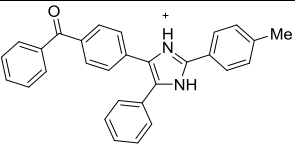
Скаффолд 52

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviolations	nrotb	volume
ZINC15659565		-11,7	4.01	63.40	33	451.45	6	0	0	5	379.74

Скаффолд 53

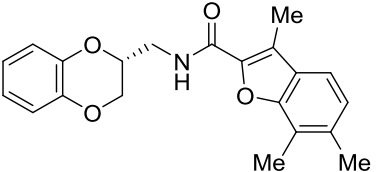
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviolations	nrotb	volume
ZINC14731266		-11,5	1.72	59.56	34	452.58	5	2	0	5	424.28

Скаффолд 54

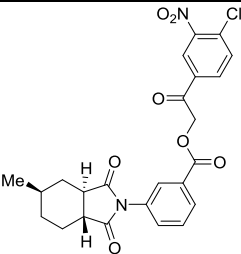
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviolations	nrotb	volume
ZINC02921533		-11,6	4.52	47.00	32	415.52	3	2	0	5	388.90

Скаффолд 55

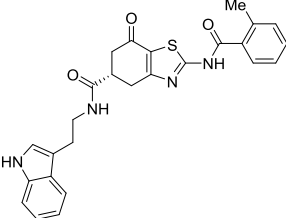
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviolations	nrotb	volume

ZINC11879918		-11,6	4.02	60.71	26	351.40	5	1	0	3	319.64
--------------	---	-------	------	-------	----	--------	---	---	---	---	--------

Скаффолд 56

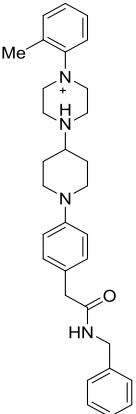
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC18208001		-11,6	4.56	126.58	34	484.89	9	0	0	7	402.59

Скаффолд 57

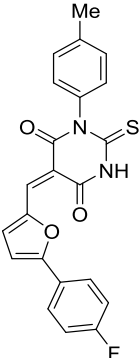
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC14961506		-11,6	4.03	103.95	34	472.57	7	3	0	6	413.90

Скаффолд 58

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
-----	---------	-----------------------	--------	------	--------	----	-----	-----------	-----------------	-------	--------

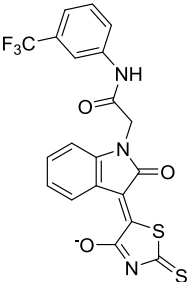
ZINC11880903		-11,6	1.97	40.01	36	483.68	5	2	0	7	479.44
--------------	---	-------	------	-------	----	--------	---	---	---	---	--------

Скаффолд 59

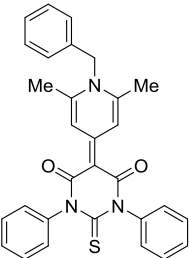
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrobt	volume
ZINC00658328		-11,5	3.77	68.01	29	406.44	5	1	0	3	337.51

Скаффолд 60

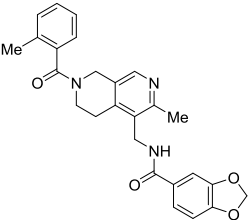
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrobt	volume
-----	---------	-----------------------	--------	------	--------	----	-----	-----------	-----------------	-------	--------

ZINC13810141		-11,5	0.74	87.05	31	462.45	6	1	0	4	346.96
--------------	---	-------	------	-------	----	--------	---	---	---	---	--------

Скаффолд 61

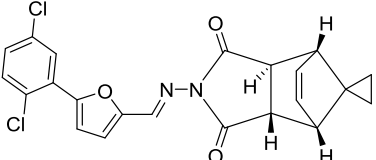
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrobt	volume
ZINC02996660		-11,5	4.77	48.94	36	491.62	5	0	0	4	441.53

Скаффолд 62

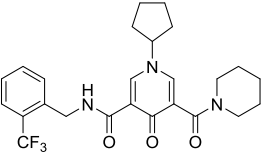
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrobt	volume
ZINC11976549		-11,5	2.29	80.77	33	443.50	7	1	0	4	399.27

Скаффолд 63

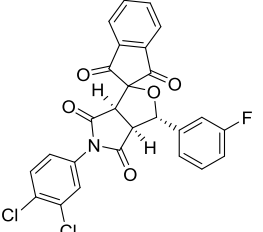
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrobt	volume
-----	---------	-----------------------	--------	------	--------	----	-----	-----------	-----------------	-------	--------

ZINC16677431		-11,5	4.91	62.88	29	427.29	5	0	0	3	339.57
--------------	---	-------	------	-------	----	--------	---	---	---	---	--------

Скаффолд 64

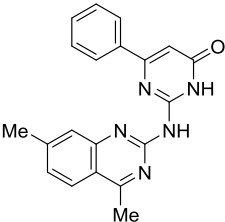
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC11968964		-11,5	3.04	71.41	34	475.51	6	1	0	6	417.42

Скаффолд 65

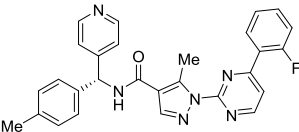
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
ZINC18250094		-11,5	4.68	80.76	35	510.30	6	0	1	2	391.03

Скаффолд 66

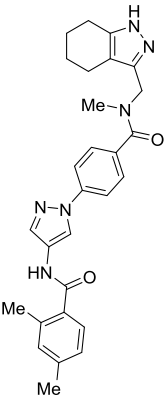
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviol ations	nrotb	volume
-----	---------	-----------------------	--------	------	--------	----	-----	-----------	-----------------	-------	--------

ZINC05013094		-11,5	4.23	83.56	26	343.39	6	2	0	3	307.88
--------------	---	-------	------	-------	----	--------	---	---	---	---	--------

Скаффолд 67

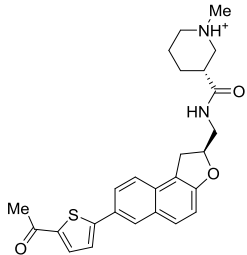
Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviolations	nrotb	volume
ZINC11783833		-11,5	3.95	85.60	36	478.53	7	1	0	6	424.69

Скаффолд 68

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviolations	nrotb	volume
ZINC11911609		-11,5	3.47	95.92	36	482.59	8	2	0	6	446.31

Скаффолд 69

Код	Формула	Энергия связывания	miLogP	TSPA	natoms	MW	nON	nOH NH	nviolations	nrotb	volume
-----	---------	--------------------	--------	------	--------	----	-----	--------	-------------	-------	--------

ZINC14991009		-11,5	1.58	59.84	32	449.60	5	2	0	5	411.31
--------------	---	-------	------	-------	----	--------	---	---	---	---	--------

2.4. Анализ молекулярных взаимодействий EGFR – лиганд

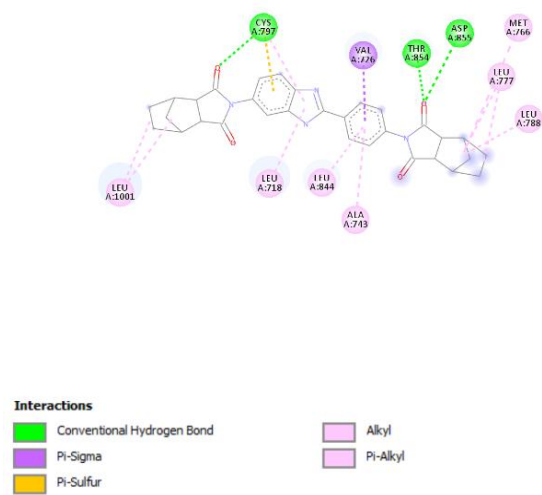
В таблице 3 представлены основные типы взаимодействий, вносящих вклад в связывание лиганда в активный сайт EGFR-киназы.

Как показывает анализ полученных результатов, доминирующими взаимодействиями являются:

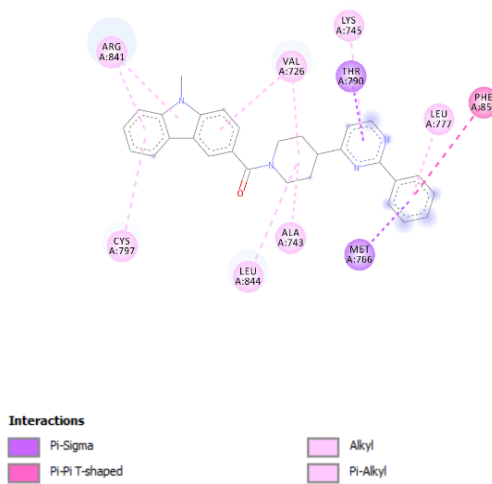
- Обычная водородная связь, в образовании которой участвуют остатки CYS A:797, THR A:854, VAL A:726 и др;
- Пи-катионный стэкинг – LYS A:745 и др.;
- Пи-сигма стэкинг – MET A:766, VAL A:726, LEU A:844;
- Пи-алкил стэкинг – VAL A:726, ALA A:743, LYS A:645, LEU A:858, LEU A:788, CYS A:775, LEU A:777, MET A:766, ARG A:841 и др.;

Примеры некоторых карт взаимодействий представлены на рисунке 22.

ZINC16672144

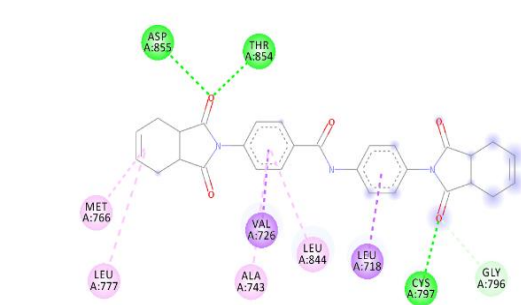


ZINC14981104

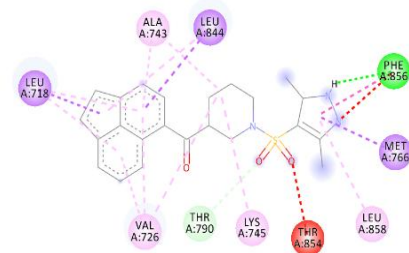


ZINC17744743

ZINC12577572

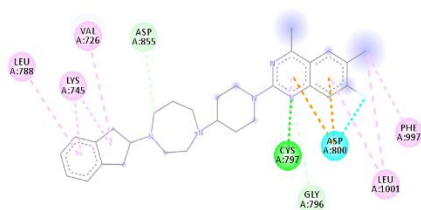


Interactions	
Conventional Hydrogen Bond	Alkyl
Carbon Hydrogen Bond	Pi-Alkyl
Pi-Sigma	



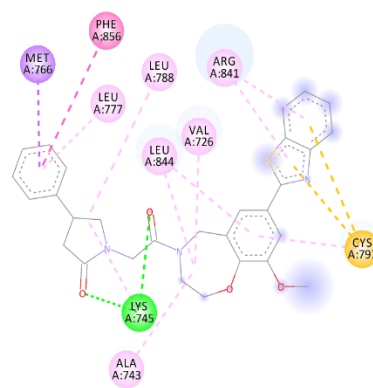
Interactions	
Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma
Carbon Hydrogen Bond	Pi-Pi T-shaped
Unfavorable Donor-Donor	Alkyl
Unfavorable Acceptor-Acceptor	Pi-Alkyl
Pi-Donor Hydrogen Bond	

ZINC19745889



Interactions	
Conventional Hydrogen Bond	Pi-Anion
Carbon Hydrogen Bond	Alkyl
Halogen (Fluorine)	Pi-Alkyl

ZINC11839441

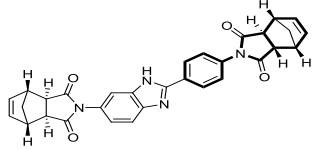
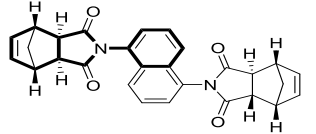
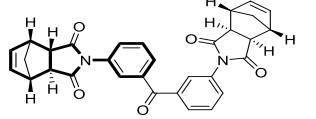
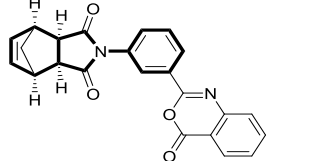


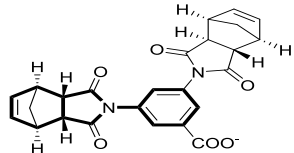
Interactions	
Conventional Hydrogen Bond	Pi-Pi T-shaped
Pi-Sigma	Alkyl
Pi-Sulfur	Pi-Alkyl

Рисунок 22. Межмолекулярные взаимодействия для соединений с энергией более 12 ккал/моль.

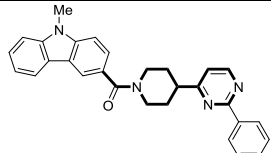
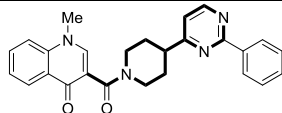
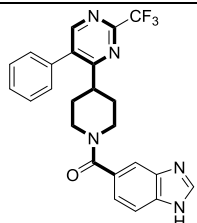
Таблица 3 – Скаффолды – Анилиз Взаимодействий

Скаффолд 1

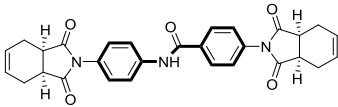
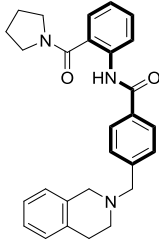
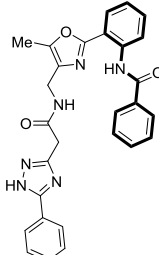
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond
ZINC16672144		CYS A:797 THR A:854 ASP A:855		VAL A:726	LEU A:1001 LEU A:718 LEU A:844 ALA A:743 LEU A:788 LEU A:777 MET A:766	LEU A:1001 LEU A:718 LEU A:844 ALA A:743 LEU A:788 LEU A:777 MET A:766	
ZINC13942194		THR A:854		VAL A:726	LYS A:745 LEU A:788 MET A:766 LEU A:858 ALA A:743 LEU A:718 LEU A:844 CYS A:797	LYS A:745 LEU A:788 MET A:766 LEU A:858 ALA A:743 LEU A:718 LEU A:844 CYS A:797	
ZINC16121551		THR A:854		VAL A:726	LEU A:788 LEU A:858 LYS A:745 CYS A:797 LEU A:799 LEU A:844 ALA A:743	LEU A:788 LEU A:858 LYS A:745 CYS A:797 LEU A:799 LEU A:844 ALA A:743	ARG A:841
ZINC04523682			LYS A:745	VAL A:726	LEU A:844 LEU A:718 ALA A:743 LEU A:788	LEU A:844 LEU A:718 ALA A:743 LEU A:788	

ZINC13573343		MET A:793 THR A:854		VAL A:726	LEU A:844 LEU A:788 LEU A:777 LYS A:745 ALA A:743	LEU A:844 LEU A:788 LEU A:777 LYS A:745 ALA A:743	
--------------	---	------------------------	--	-----------	---	---	--

Скаффолд 2

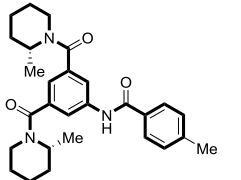
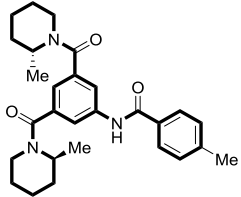
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond	Halogen (Fluorine)	Pi-Pi T-shaped	Pi-Sulfur
ZINC14981104			THR A:790 MET A:766	ARG A:841 VAL A:726 LYS A:745 LEU A:777 ALA A:743 LEU A:844 CYS A:797	ARG A:841 VAL A:726 LYS A:745 LEU A:777 ALA A:743 LEU A:844 CYS A:797				PHE A:856	
ZINC14881642			THR A:790 MET A:766	ARG A:841 VAL A:726 LYS A:745 LEU A:777 ALA A:743 LEU A:844	ARG A:841 VAL A:726 LYS A:745 LEU A:777 ALA A:743 LEU A:844				PHE A:856	CYS A:797
ZINC12150701		PHE A:856 LYS A:745	VAL A:726 LEU A:844	LEU A:777 LEU A:718 ALA A:743	LEU A:777 LEU A:718 ALA A:743	MET A:766	MET A:766	ASN A:842 ASP A:855		

Скаффолд 3

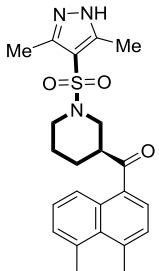
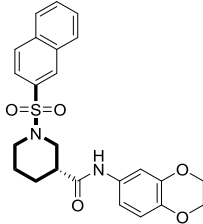
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Pi T- shaped	Pi-Anion	van der Waals	Amide -Pi Stacked
ZINC17744743		ASP A:855 THR A:854 CYS A:797	VAL A:726 LEU A:718	MET A:766 LEU A:777 ALA A:743 LEU A:844	MET A:766 LEU A:777 ALA A:743 LEU A:844	GLY A:796				
ZINC20058121			MET A:766 VAL A:726	LEU A:777 LEU A:718 CYS A:797 LYS A:745 ARG A:841 ALA A:743	LEU A:777 LEU A:718 CYS A:797 LYS A:745 ARG A:841 ALA A:743		PHE A:856			
ZINC15000830		CYS A:797 LYS A:745	LEU A:844 THR A:790 MET A:766	ALA A:743 VAL A:726 LEU A:777		ASP A:855	PHE A:856 LEU A:718	ASP A:800	GLY A:719	PHE A:856 LEU A:718

Скаффолд 4

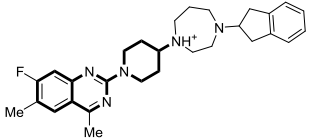
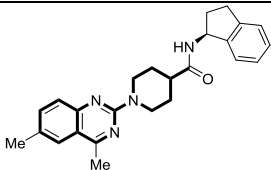
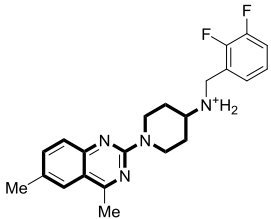
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond

ZINC01062601		ASP A:855 THR A:854	ARG A:841 VAL A:726		LEU A:844 LEU A:718 ALA A:743 LYS A:745		
ZINC16425843		ASN A:842 THR A:854 ASP A:855 LYS A:745	VAL A:726	LEU A:718 LEU A:844 LEU A:792 ALA A:743	LEU A:718 LEU A:844 LEU A:792 ALA A:743	GLY A:721 ALA A:722	GLY A:721 ALA A:722

Скаффолд 5

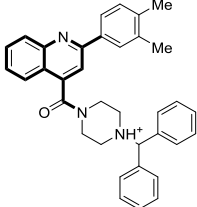
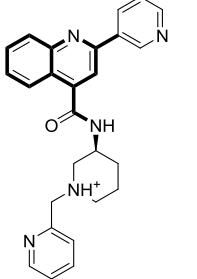
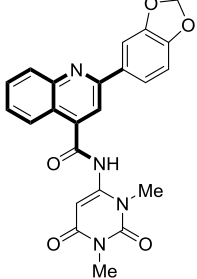
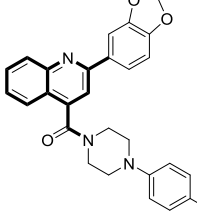
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond	Unfavorable Donor-Donor	Unfavorable Acceptor-Acceptor
ZINC12577572		PHE A:856		LEU A:718 LEU A:844 MET A:766	ALA A:743 VAL A:726 LYS A:745 LEU A:858	ALA A:743 VAL A:726 LYS A:745 LEU A:858	THR A:790	THR A:790	THR A:854	THR A:854
ZINC16475456		THR A:854 CYS A:797	LYS A:745		VAL A:726 ALA A:743 MET A:793 LEU A:792 LEU A:844	VAL A:726 ALA A:743 MET A:793 LEU A:792 LEU A:844				

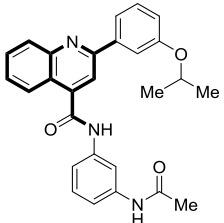
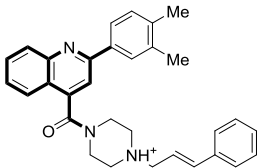
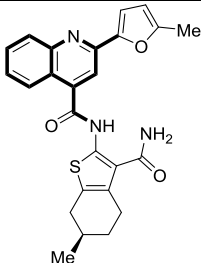
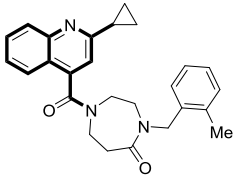
Скаффолд 6

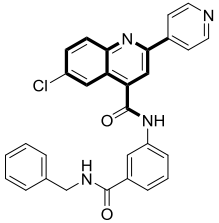
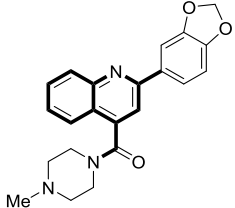
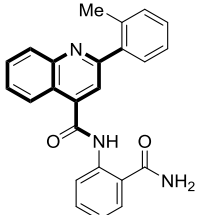
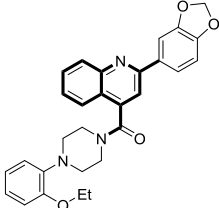
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Halogen (Fluorine)	Pi-Pi T-shaped	Sait Bridge
ZINC19745889		CYS A:797		LEU A:788 LYS A:745 VAL A:726 PHE A:997 LEU A:1001	LEU A:788 LYS A:745 VAL A:726 PHE A:997 LEU A:1001	ASP A:855 GLY A:796	ASP A:800		
ZINC12159161		ASP A:855 THR A:854	LEU A:718	MET A:766 LEU A:858 LEU A:777 CYS A:775 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:844 LEU A:792	MET A:766 LEU A:858 LEU A:777 CYS A:775 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:844 LEU A:792			PHE A:856	ASP A:855
ZINC11968575		PHE A:856	LEU A:718 VAL A:726	MET A:1002 LEU A:792 ALA A:743 LEU A:844 MET A:793 LEU A:777 CYS A:775 MET A:766	MET A:1002 LEU A:792 ALA A:743 LEU A:844 MET A:793 LEU A:777 CYS A:775 MET A:766				

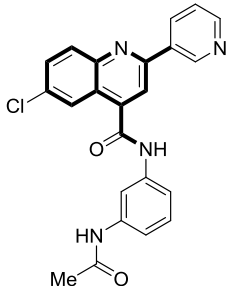
Скаффолд 7

Код	Структурная формула	Convention al Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydroge n Bond	Pi- Donor Hydro gen Bond	Pi-Pi T-shape d	Attrac tive Charg e	Unfav orable Donor - Donor	Pi-Sulfur	Pi-Anion

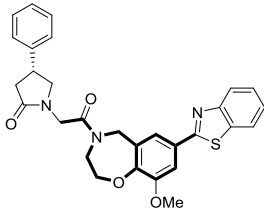
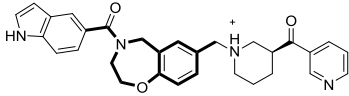
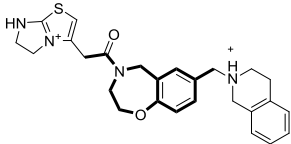
ZINC02081792			LYS A:745 ASP A:855	LEU A:844 VAL A:726	LEU A:718 ALA A:743 LEU A:788 LEU A:858 MET A:766 ARG A:841	LEU A:718 ALA A:743 LEU A:788 LEU A:858 MET A:766 ARG A:841	ASN A:842 ALA A:722	ASN A:842 ALA A:722		LYS A:745 ASP A:855			LYS A:745 ASP A:855
ZINC11937315				LEU A:844 MET A:766 LEU A:718	VAL A:726 ALA A:743 LEU A:777				PHE A:856	ASP A:855			
ZINC00998440		ASP A:855 THR A:854	LYS A:745	LEU A:844 VAL A:726	LEU A:718 ALA A:743 CYS A:797		ASN A:842 ARG A:841						
ZINC08450974		ARG A:841	LYS A:745	VAL A:726 LEU A:844 LEU A:718	ALA A:743								

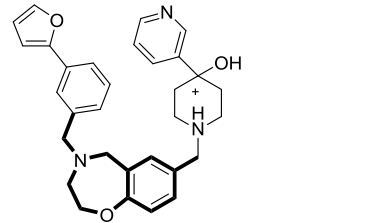
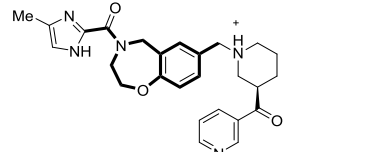
ZINC12382813				LEU A:844	LEU A:788 ALA A:722 LYS A:745 ARG A:841 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:718	LEU A:788 ALA A:722 LYS A:745 ARG A:841 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:718	GLY A:721					CYS A:797	
ZINC08396565			LYS A:745	LEU A:718 LEU A:844	ALA A:722 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:788 LEU A:858	ALA A:722 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:788 LEU A:858	ARG A:841						
ZINC00652480		LYS A:745 ASN A:842 ASP A:855		THR A:790 VAL A:726 LEU A:844	LEU A:777 ALA A:743 LEU A:718 CYS A:797 ARG A:841	LEU A:777 ALA A:743 LEU A:718 CYS A:797 ARG A:841							
ZINC12166309				VAL A:726	LEU A:792 LEU A:844 LEU A:718 ALA A:743 MET A:793 CYS A:775 LEU A:777 MET A:766 LEU A:858 LYS A:745	LEU A:792 LEU A:844 LEU A:718 ALA A:743 MET A:793 CYS A:775 LEU A:777 MET A:766 LEU A:858 LYS A:745	ASP A:855		PHE A:856				

ZINC06457312				MET A:766	ALA A:722 ARG A:841 CYS A:797 LEU A:844 LYS A:745 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:777	ALA A:722 ARG A:841 CYS A:797 LEU A:844 LYS A:745 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:777			PHE A:856		THR A:854		
ZINC19840597		THR A:854 ASP A:855	LYS A:745	VAL A:726 LEU A:844			ASN A:842						
ZINC02744807		ASP A:855 ASN A:842 LYS A:745		LEU A:844 VAL A:726	ARG A:841 LEU A:718 ALA A:743	ARG A:841 LEU A:718 ALA A:743						CYS A:797	
ZINC00657400		THR A:854 ASP A:855	LYS A:745	LEU A:844 VAL A:726	ALA A:743 LEU A:718 ARG A:841		ASN A:842 ALA A:722 SER A:720	ASN A:842 ALA A:722 SER A:720					

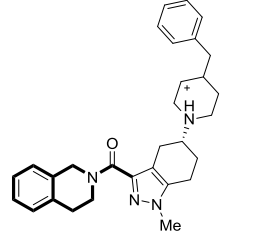
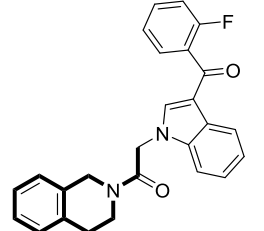
ZINC01073938				PHE A:856 LEU A:844	LEU A:788 LYS A:745 ARG A:841 VAL A:726 LEU A:718 ALA A:743 LEU A:792 MET A:793	LEU A:788 LYS A:745 ARG A:841 VAL A:726 LEU A:718 ALA A:743 LEU A:792 MET A:793	ASP A:855 GLY A:721						
--------------	---	--	--	------------------------	--	--	------------------------	--	--	--	--	--	--

Скаффолд 8

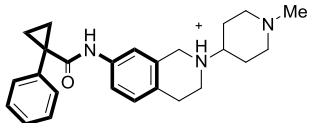
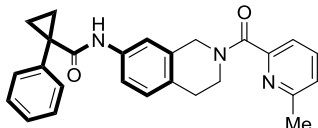
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Pi T-shaped	Attractive Charge	Pi-Sulfur
ZINC11839441		LYS A:745	MET A:766	LEU A:777 LEU A:788 ARG A:841 LEU A:844 VAL A:726 ALA A:743	LEU A:777 LEU A:788 ARG A:841 LEU A:844 VAL A:726 ALA A:743		PHE A:856		CYS A:797
ZINC12078429		CYS A:797	LEU A:844	LEU A:777 MET A:766 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:718	LEU A:777 MET A:766 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:718	CYS A:775 MET A:793	PHE A:856	ASP A:855	
ZINC55099167		LYS A:745	MET A:766 VAL A:726	LEU A:777 ARG A:841 ALA A:743	LEU A:777 ARG A:841 ALA A:743		PHE A:856	ASP A:855	

ZINC55154514		THR A:854	THR A:790 LEU A:718 LEU A:1001	MET A:766 LEU A:777 ALA A:743 LEU A:844 VAL A:726 LYS A:745	MET A:766 LEU A:777 ALA A:743 LEU A:844 VAL A:726 LYS A:745			ASP A:800	
ZINC11784554		ARG A:841 CYS A:797	LEU A:844	LEU A:777 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:718	LEU A:777 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:718	MET A:766 CYS A:775 MET A:793	PHE A:856	ASP A:855	

Скаффолд 9

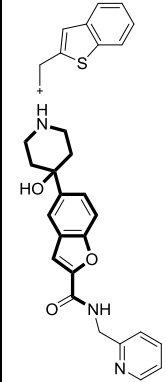
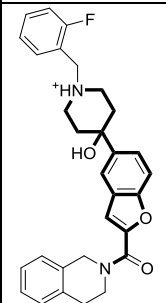
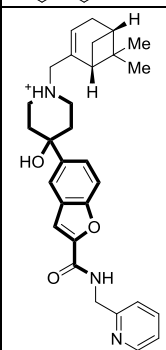
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Halogen (Fluorine)	Pi-Pi T-shaped	Attractive Charge	Pi-Sulfur
ZINC14733091		LYS A:745		VAL A:726 LEU A:718 ALA A:743 LEU A:844 LEU A:777 MET A:766 CYS A:775	VAL A:726 LEU A:718 ALA A:743 LEU A:844 LEU A:777 MET A:766 CYS A:775	ARG A:841		PHE A:856	ASP A:855	CYS A:797
ZINC01116745		LYS A:745	LEU A:844	VAL A:726 LEU A:718 ALA A:743 MET A:766 LEU A:777	VAL A:726 LEU A:718 ALA A:743 MET A:766 LEU A:777	ASP A:855	ARG A:841	PHE A:856		

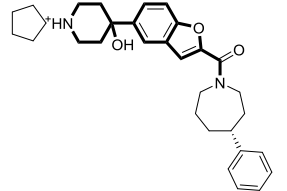
Скаффолд 10

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Pi T-shaped
ZINC14948642		ASP A:855 THR A:854	VAL A:726	LEU A:777 MET A:766 LEU A:858 LYS A:745 LEU A:788 ALA A:743 LEU A:844	LEU A:777 MET A:766 LEU A:858 LYS A:745 LEU A:788 ALA A:743 LEU A:844	SER A:720	PHE A:856
ZINC11815136			LEU A:844	VAL A:726 ALA A:743 LYS A:745 LEU A:858 LEU A:788 CYS A:775 LEU A:777 MET A:766 ARG A:841	VAL A:726 ALA A:743 LYS A:745 LEU A:858 LEU A:788 CYS A:775 LEU A:777 MET A:766 ARG A:841		PHE A:856

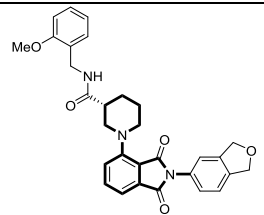
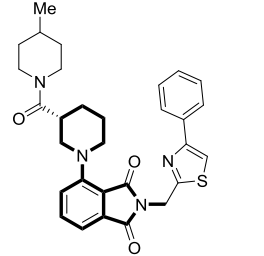
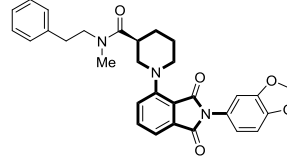
Скаффолд 11

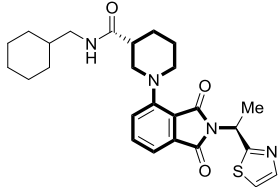
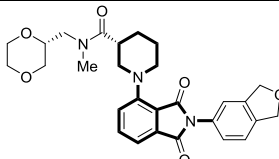
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Pi-Donor Hydrogen Bond	Halogen (Fluorine)	Pi-Pi T-shaped	Attractive Charge	Unfavorable Donor-Donor	Pi-Anion

ZINC15067641		ASP A:855 CYS A:797	VAL A:726	ALA A:743 LEU A:844 LEU A:718 CYS A:775 LEU A:777 MET A:766				PHE A:856	ASP A:800		ASP A:800
ZINC12281012		THR A:854 CYS A:797	VAL A:726 MET A:766	ARG A:841 LEU A:844 ALA A:743 LEU A:718 LEU A:777	ARG A:841 LEU A:844 ALA A:743 LEU A:718 LEU A:777		PHE A:856	ASP A:855			
ZINC14979863			VAL A:726 MET A:766	LEU A:1001 ALA A:743 LEU A:844 LYS A:745 LEU A:777	LEU A:1001 ALA A:743 LEU A:844 LYS A:745 LEU A:777		PHE A:856	ASP A:800	THR A:854		

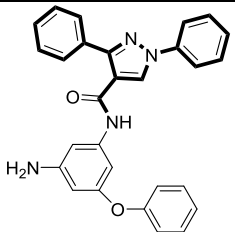
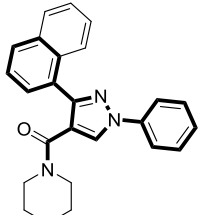
ZINC12217812			VAL A:726	ARG A:841 LEU A:844 ALA A:743 MET A:766 PHE A:856 LEU A:777	ARG A:841 LEU A:844 ALA A:743 MET A:766 PHE A:856 LEU A:777	ALA A:722			ASP A:855		
--------------	---	--	-----------	--	--	-----------	--	--	-----------	--	--

Скаффолд 12

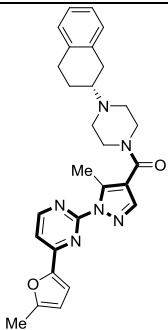
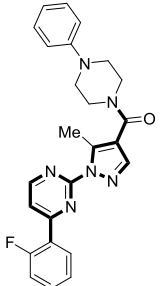
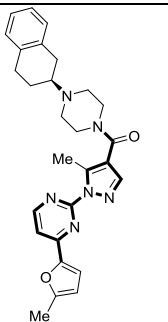
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Pi T-shaped	Pi-Sulfur	Pi-Anion
ZINC14991601				LEU A:844 MET A:766	CYS A:797 VAL A:726 LEU A:718 ALA A:743 LEU A:777	CYS A:797 VAL A:726 LEU A:718 ALA A:743 LEU A:777	GLY A:796	PHE A:856		ASP A:800
ZINC12163893		THR A:854		MET A:766 LEU A:844	LEU A:777 LYS A:745 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:718	LEU A:777 LYS A:745 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:718	ASP A:855			
ZINC12152825		THR A:854		MET A:766	CYS A:797 LEU A:718 LEU A:777 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:844	CYS A:797 LEU A:718 LEU A:777 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:844	GLY A:796	PHE A:856		ASP A:800

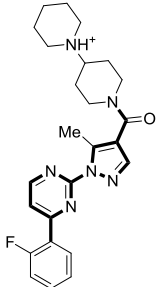
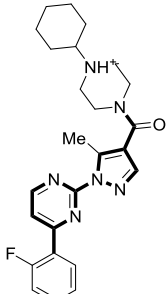
ZINC12217169				LEU A:718 LEU A:844	CYS A:775 VAL A:726 PHE A:856 LEU A:777 MET A:766 LYS A:745 ALA A:743	CYS A:775 VAL A:726 PHE A:856 LEU A:777 MET A:766 LYS A:745 ALA A:743			CYS A:797		
ZINC14972327		ALA A:722	LYS A:745	LEU A:844 LEU A:718	ALA A:743 VAL A:726	ALA A:743 VAL A:726	ASN A:842 LEU A:788 ARG A:841				

Скаффолд 13

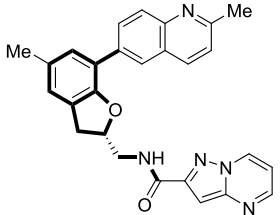
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Pi T-shaped
ZINC03879118		ALA A:743 LEU A:788	LEU A:844 ARG A:841	CYS A:797 LEU A:718 VAL A:726 LYS A:745 LEU A:777 MET A:766		PHE A:856
ZINC01109740			LEU A:844 LEU A:718	VAL A:726 ALA A:743 LYS A:745	ASP A:855 ASN A:842 ARG A:841	

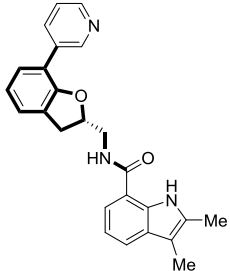
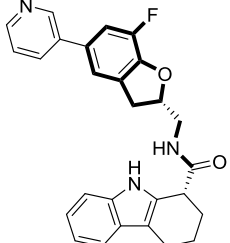
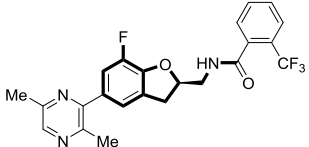
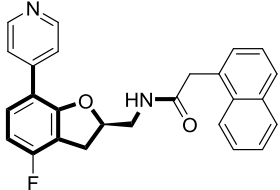
Скаффолд 14

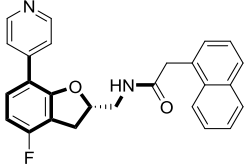
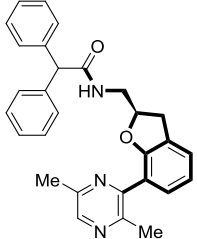
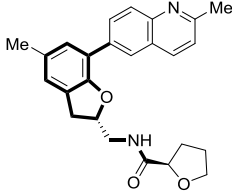
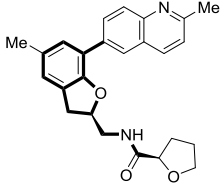
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Halogen (Fluorine)	Pi-Pi T-shaped	Attractive Charge	Pi-Sulfur	Pi-Anion
ZINC15007803		THR A:854 ASP A:855	THR A:790 PHE A:856 LEU A:844	MET A:766 LYS A:745 ALA A:743 LEU A:1001 LEU A:718 CYS A:797 VAL A:726 LEU A:777	MET A:766 LYS A:745 ALA A:743 LEU A:1001 LEU A:718 CYS A:797 VAL A:726 LEU A:777						ASP A:800
ZINC14990894		LYS A:745 THR A:854	VAL A:726 MET A:766 THR A:790	LEU A:777 ARG A:841 CYS A:797	LEU A:777 ARG A:841 CYS A:797	LEU A:788	ASP A:855	PHE A:856			
ZINC15007805		THR A:854	PHE A:856 THR A:790 LEU A:844	ALA A:743 LYS A:745 VAL A:726 MET A:766 LEU A:777 LEU A:718 LEU A:1001	ALA A:743 LYS A:745 VAL A:726 MET A:766 LEU A:777 LEU A:718 LEU A:1001	LEU A:788				CYS A:797	ASP A:800

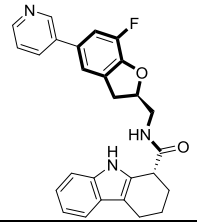
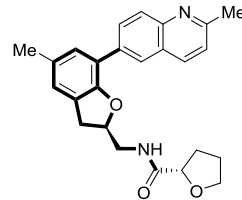
ZINC14971626			MET A:766 THR A:790 LEU A:844	LYS A:745 VAL A:726 ALA A:743 CYS A:797 LEU A:718 LEU A:777	LYS A:745 VAL A:726 ALA A:743 CYS A:797 LEU A:718 LEU A:777	LEU A:788	ASP A:855	PHE A:856	ASP A:800		
ZINC12217934			LEU A:844 MET A:766 THR A:790	LEU A:777 VAL A:726 ALA A:743 LYS A:745		LEU A:788	ASP A:855	PHE A:856			

Скаффолд 15

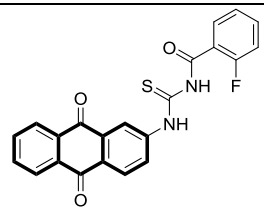
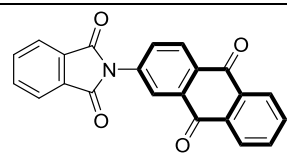
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond	Halogen (Fluorine)	Pi-Pi T-shaped	Unfavorable Donor - Donor	Pi-Sulfur	Pi-Anion
ZINC15000478					MET A:1002 ALA A:743 LEU A:844 VAL A:726 LEU A:718 ARG A:841 LEU A:777	MET A:1002 ALA A:743 LEU A:844 VAL A:726 LEU A:718 ARG A:841 LEU A:777	PHE A:856 CYS A:775 MET A:766				THR A:854	CYS A:797	

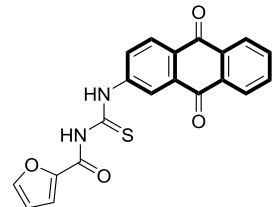
ZINC12078368		THR A:854		LEU A:718 LEU A:844 MET A:766 THR A:790	VAL A:726 LEU A:777 LEU A:788 LYS A:745 ALA A:743 MET A:1002	VAL A:726 LEU A:777 LEU A:788 LYS A:745 ALA A:743 MET A:1002		ASP A:855	PHE A:856			
ZINC11880518		CYS A:797		THR A:790 VAL A:726 LEU A:1001	LYS A:745 LEU A:844 LEU A:718 ALA A:743	LYS A:745 LEU A:844 LEU A:718 ALA A:743		ASP A:855				ASP A:800
ZINC11880584		MET A:793 THR A:854 ASP A:855		LEU A:844	ALA A:743 LEU A:718 CYS A:797 VAL A:726 CYS A:775 LEU A:777 MET A:766 LEU A:858	ALA A:743 LEU A:718 CYS A:797 VAL A:726 CYS A:775 LEU A:777 MET A:766 LEU A:858			PHE A:856			
ZINC12455997		LYS A:745		LEU A:718 MET A:766	CYS A:775 LEU A:777 LEU A:788 LEU A:858 LEU A:844 VAL A:726	CYS A:775 LEU A:777 LEU A:788 LEU A:858 LEU A:844 VAL A:726		ASP A:855 ASN A:842	PHE A:856			

ZINC12455999		MET A:793		MET A:766 LEU A:844	LEU A:777 CYS A:775 LEU A:788 LYS A:745 LEU A:858 CYS A:797 VAL A:726 LEU A:718 ALA A:743	LEU A:777 CYS A:775 LEU A:788 LYS A:745 LEU A:858 CYS A:797 VAL A:726 LEU A:718 ALA A:743			GLN A:791	PHE A:856			
ZINC12097474				MET A:766 THR A:790 LEU A:718	LEU A:858 LEU A:788 LYS A:745 LEU A:777 CYS A:775 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:844 CYS A:797	LEU A:858 LEU A:788 LYS A:745 LEU A:777 CYS A:775 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:844 CYS A:797		ASP A:855		PHE A:856			
ZINC12100353		THR A:854 ASP A:855			LEU A:777 CYS A:775 MET A:766 LEU A:718 ALA A:743 LEU A:792 LEU A:844 VAL A:726 ARG A:841	LEU A:777 CYS A:775 MET A:766 LEU A:718 ALA A:743 LEU A:792 LEU A:844 VAL A:726 ARG A:841							
ZINC12100354				LEU A:844	MET A:766 PHE A:856 CYS A:775 MET A:793 ALA A:743 LEU A:718 LEU A:792 VAL A:726 ARG A:841	MET A:766 PHE A:856 CYS A:775 MET A:793 ALA A:743 LEU A:718 LEU A:792 VAL A:726 ARG A:841	ASP A:855						

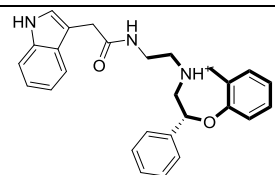
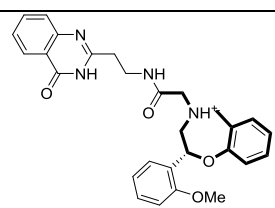
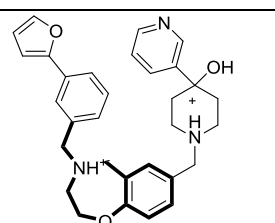
ZINC11880519		CYS A:797 ASP A:855	LYS A:745 ASP A:800	LEU A:844 VAL A:726 LEU A:1001	ALA A:743 LEU A:718	ALA A:743 LEU A:718				TYR A:998			LYS A:745 ASP A:800
ZINC12100352		THR A:854 ASP A:855		LEU A:844	LEU A:777 MET A:793 ALA A:743 LEU A:718 LEU A:792 VAL A:726	LEU A:777 MET A:793 ALA A:743 LEU A:718 LEU A:792 VAL A:726	CYS A:775						

Скаффолд 16

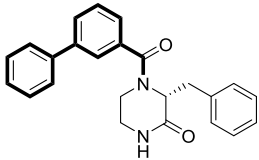
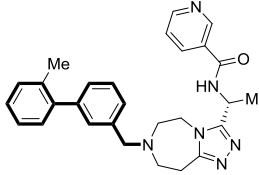
Код	Структурная формула	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Attractive Charge	Unfavorable Donor- Donor	Pi-Sulfur
ZINC04621970			VAL A:726 LEU A:718	LEU A:777 MET A:766 LEU A:844 ALA A:743		ASP A:855	THR A:854	MET A:1002
ZINC03901817		LYS A:745	LEU A:718 VAL A:726	ALA A:743 LEU A:844 LEU A:788				

ZINC04086291			MET A:766 VAL A:726 LEU A:718	LEU A:777 ALA A:743 LEU A:844	PHE A:856	ASP A:855	LYS A:745	
--------------	---	--	-------------------------------------	-------------------------------------	-----------	-----------	-----------	--

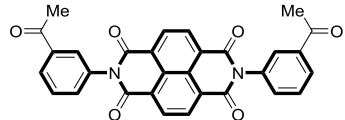
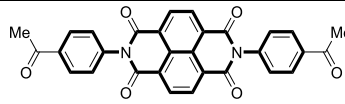
Скаффолд 17

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Pi-Pi T-shaped	Attractive Charge
ZINC12100289			MET A:766 LEU A:718 VAL A:726	LEU A:777 LEU A:858 LEU A:788 ALA A:743 LEU A:844 VAL A:726	PHE A:856	ASP A:855
ZINC11881643			LEU A:718 VAL A:726	MET A:766 LEU A:777 LEU A:788 CYS A:775 LYS A:745 ALA A:743 LEU A:844	PHE A:856	ASP A:855
ZINC12190630		THR A:854	LEU A:1001 LEU A:718 THR A:790	LEU A:844 LYS A:745 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:777 MET A:766		ASP A:800

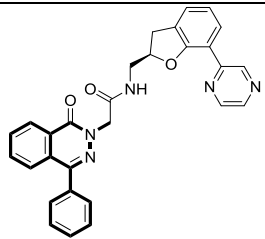
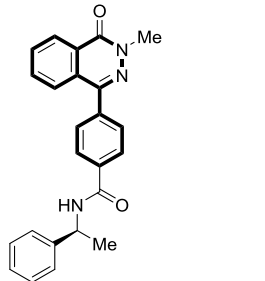
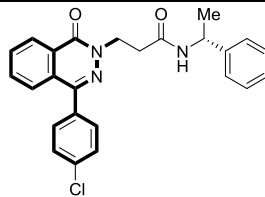
Скаффолд 18

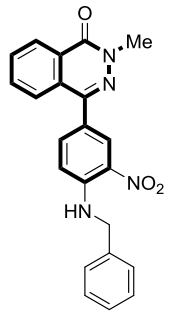
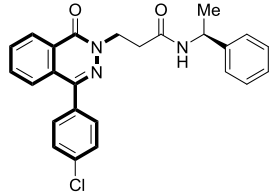
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Pi-Donor Hydrogen Bond	Pi-Pi T-shaped	Unfavorable Donor-Donor	Pi-Sulfur
ZINC20861408		LEU A:788 THR A:854	VAL A:726 LEU A:844 LEU A:718	MET A:766 LEU A:777 ALA A:743		ASP A:855	PHE A:856	LYS A:745	
ZINC20454241			LEU A:844 THR A:790	VAL A:726 LEU A:788 ALA A:743 LYS A:745 CYS A:775 LEU A:777 MET A:766 LEU A:858	VAL A:726 LEU A:788 ALA A:743 LYS A:745 CYS A:775 LEU A:777 MET A:766 LEU A:858	ASP A:855	PHE A:856		CYS A:797 MET A:1002

Скаффолд 19

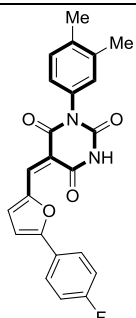
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Anion
ZINC01234081		ASP A:855 THR A:854 CYS A:797 LYS A:745		THR A:790 VAL A:726	LEU A:844 ALA A:743 LEU A:718	GLY A:796	ASP A:800
ZINC01211998		THR A:854 ASP A:855	LYS A:745	LEU A:718 VAL A:726	ALA A:743 LEU A:844 LEU A:1001	GLY A:796	

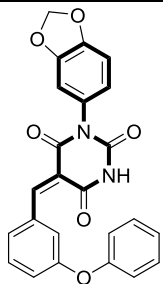
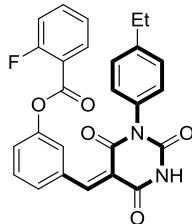
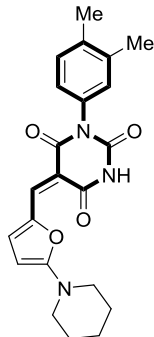
Скаффолд 20

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond	Pi-Pi T- shaped	Unfavorable Donor- Donor
ZINC12127698		THR A:854	LEU A:718 LEU A:844 THR A:790	LEU A:792 ALA A:743 LEU A:777 MET A:766 LYS A:745 LEU A:788 VAL A:726	LEU A:792 ALA A:743 LEU A:777 MET A:766 LYS A:745 LEU A:788 VAL A:726	ASP A:855	ASP A:855	PHE A:856	
ZINC02410940		CYS A:797	LEU A:844 LEU A:718 VAL A:726 MET A:766	LYS A:745 ALA A:743 LEU A:777				PHE A:856	THR A:854
ZINC01130505		LYS A:745	LEU A:718 VAL A:726	LEU A:844 ALA A:743 MET A:766 LEU A:777				PHE A:856	

ZINC04172285		LYS A:745 THR A:854	VAL A:726 LEU A:844 MET A:766	LEU A:718 ALA A:743 LEU A:777	LEU A:718 ALA A:743 LEU A:777	ASP A:855		PHE A:856	
ZINC01130504			LEU A:718 VAL A:726	ALA A:743 LEU A:844 MET A:766 CYS A:775 LEU A:777				PHE A:856	

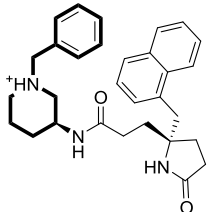
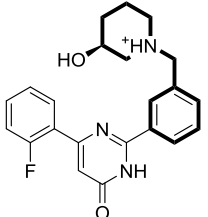
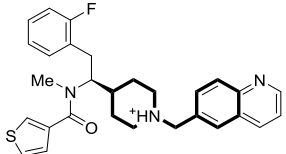
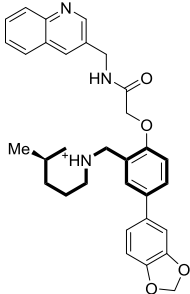
Скаффолд 21

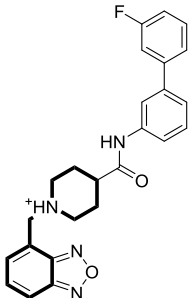
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Halogen (Fluorine)	Pi-Pi T-shaped	Pi-Sulfur
ZINC01176783		ASP A:855 LYS A:745		VAL A:726 THR A:790	LEU A:718 LEU A:777 CYS A:797	LEU A:718 LEU A:777 CYS A:797	MET A:766 CYS A:775		

ZINC02970170			LYS A:745	LEU A:844	LEU A:718 ALA A:743 VAL A:726 LEU A:777 CYS A:775 MET A:766			PHE A:856	CYS A:797
ZINC16247167		THR A:854 MET A:793		LEU A:844 THR A:790 MET A:766	ALA A:743 LEU A:718 VAL A:726 LYS A:745 LEU A:777			PHE A:856	
ZINC01176817				THR A:790	MET A:1002 LEU A:718 LEU A:844 VAL A:726 ALA A:743 PHE A:856 LEU A:777 MET A:766 LYS A:745	MET A:1002 LEU A:718 LEU A:844 VAL A:726 ALA A:743 PHE A:856 LEU A:777 MET A:766 LYS A:745			

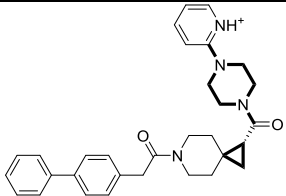
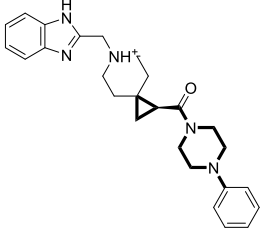
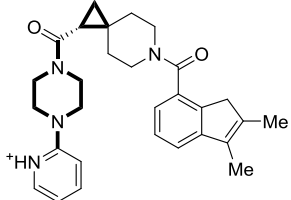
Скаффолд 22

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond	Halogen (Fluorine)	Pi-Pi T-shaped	Attractive Charge	Unfavorable Donor-Donor	Pi-Anion	Unfavorable Positive-Positive

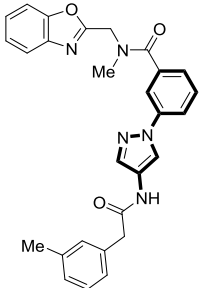
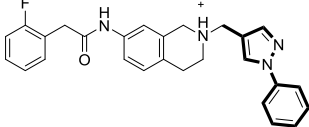
ZINC14881651				LEU A:718 MET A:766	LEU A:844 ALA A:743 LEU A:777					PHE A:856	ASP A:855	LYS A:745		
ZINC23311717		THR A:790		VAL A:726 LEU A:718	ALA A:743 LEU A:844						ASP A:855	LYS A:745		
ZINC14991521				LEU A:718 MET A:766	ALA A:743 LEU A:844 LEU A:777 CYS A:797		ARG A:841 ASN A:842 ASP A:855	ARG A:841 ASN A:842 ASP A:855		PHE A:856				LYS A:745
ZINC12244720		THR A:854	ASP A:855 ASP A:800 LYS A:745	LEU A:844 LEU A:1001	VAL A:726 ALA A:743	VAL A:726 ALA A:743	ARG A:841			TYR A:998		ASP A:855 ASP A:800 LYS A:745	ASP A:855 ASP A:800 LYS A:745	

ZINC11933214				LEU A:777 MET A:766	CYS A:775 LEU A:844 ALA A:743				LEU A:718	PHE A:856	ASP A:855			
--------------	---	--	--	------------------------	-------------------------------------	--	--	--	-----------	-----------	-----------	--	--	--

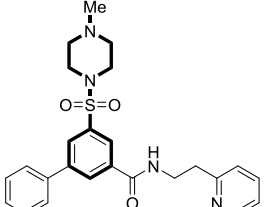
Скаффолд 23

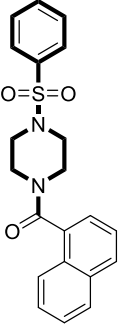
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Attractive Charge	Pi-Sulfur	Pi-Anion
ZINC14957750				LEU A:1001		VAL A:726 LYS A:745 LEU A:718	PHE A:856		CYS A:797	
ZINC12027625		CYS A:797	LYS A:745 ASP A:800		LEU A:788 ALA A:743 LEU A:844 VAL A:726 LEU A:1001	LEU A:788 ALA A:743 LEU A:844 VAL A:726 LEU A:1001	GLY A:796	LYS A:745 ASP A:800		LYS A:745 ASP A:800
ZINC14962133		LYS A:745		THR A:790	MET A:766 LEU A:777 LEU A:788 ALA A:743 VAL A:726 LEU A:844 LEU A:718	MET A:766 LEU A:777 LEU A:788 ALA A:743 VAL A:726 LEU A:844 LEU A:718	ASP A:800			

Скаффолд 24

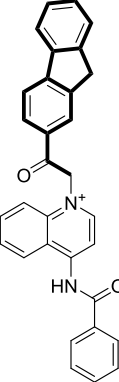
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Pi-Donor Hydrogen Bond	Halogen (Fluorine)	Pi-Pi T-shaped	Pi-Sulfur	Pi-Anion
ZINC11782277		CYS A:797	MET A:766 VAL A:726 LEU A:718 LEU A:844	LEU A:788 LEU A:777 CYS A:775 ALA A:743	LEU A:788 LEU A:777 CYS A:775 ALA A:743					ASP A:800
ZINC11711029		CYS A:797	MET A:766	LEU A:1001 LEU A:718 ALA A:743 LEU A:844 VAL A:726 LEU A:777		ASP A:855	ARG A:776	PHE A:856	MET A:1002	

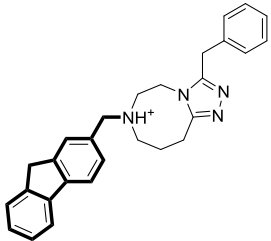
Скаффолд 25

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Pi-Pi T-shaped	Unfavorable Acceptor-Acceptor
ZINC14752265		ASP A:855 LYS A:745	MET A:766 LEU A:718	LEU A:777 ALA A:743 LEU A:844 VAL A:726		PHE A:856	ASN A:842

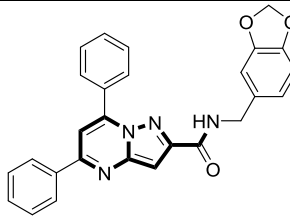
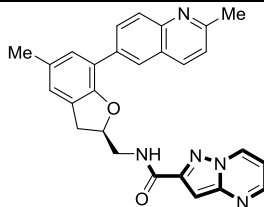
ZINC00893131			LEU A:844 LEU A:718	ALA A:743 VAL A:726 LYS A:745 MET A:766 LEU A:777 CYS A:775	ALA A:743 VAL A:726 LYS A:745 MET A:766 LEU A:777 CYS A:775	PHE A:856	
--------------	---	--	------------------------	--	--	-----------	--

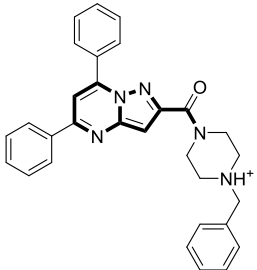
Скаффолд 26

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Pi-Pi T-shaped	Pi-Anion
ZINC16512356		CYS A:797	ASP A:800 LYS A:745	VAL A:726 LEU A:1001	LEU A:788 ALA A:743 LEU A:718	LEU A:788 ALA A:743 LEU A:718		ASP A:800 LYS A:745

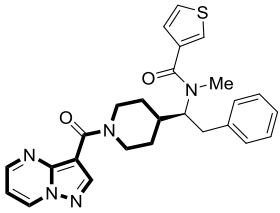
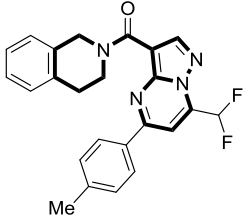
ZINC14980371				LEU A:718 MET A:766	VAL A:726 LYS A:745 LEU A:788 LEU A:777 LEU A:844		PHE A:856	
--------------	---	--	--	------------------------	---	--	-----------	--

Скаффолд 27

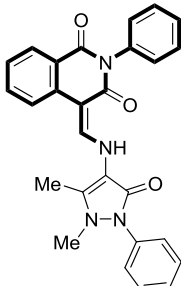
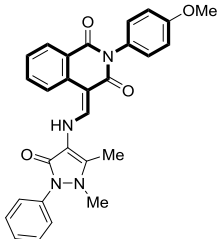
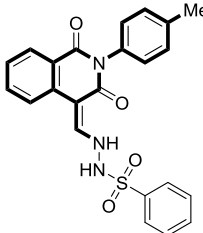
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Attractive Charge	Pi-Sulfur
ZINC01067881				VAL A:726 LEU A:718	ARG A:841 LEU A:777 LEU A:844		MET A:766		CYS A:797
ZINC15000481			LYS A:745	LEU A:718	LEU A:844 MET A:793 LEU A:792 ALA A:743 VAL A:726 LEU A:858 MET A:766 LEU A:788 ALA A:722	LEU A:844 MET A:793 LEU A:792 ALA A:743 VAL A:726 LEU A:858 MET A:766 LEU A:788 ALA A:722			

ZINC08424573		LYS A:745		LEU A:844 VAL A:726	ALA A:743 LEU A:788		LEU A:718	ASP A:800	CYS A:797
--------------	---	-----------	--	------------------------	------------------------	--	-----------	-----------	-----------

Скаффолд 28

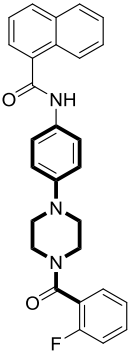
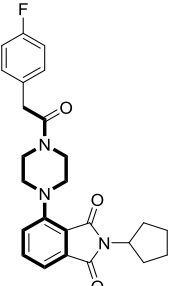
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Pi T-shaped
ZINC12038651			MET A:766 LEU A:844	LEU A:858 VAL A:726 LYS A:745 ALA A:743 LEU A:718 CYS A:775 PHE A:856 LEU A:777	LEU A:858 VAL A:726 LYS A:745 ALA A:743 LEU A:718 CYS A:775 PHE A:856 LEU A:777	ASP A:855 ARG A:841	
ZINC00815318		LYS A:745	VAL A:726 LEU A:844	MET A:793 LEU A:792 LEU A:718 ALA A:743 CYS A:775 MET A:766 LEU A:777	MET A:793 LEU A:792 LEU A:718 ALA A:743 CYS A:775 MET A:766 LEU A:777		PHE A:856

Скаффолд 29

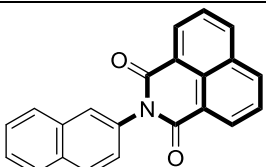
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Pi-Pi T-shaped	Attractive Charge	Pi-Anion
ZINC13816063		THR A:854	ASP A:855 LYS A:745	MET A:766	LEU A:777 LEU A:718 LEU A:844 VAL A:726 ALA A:743	LEU A:777 LEU A:718 LEU A:844 VAL A:726 ALA A:743		ASP A:855 LYS A:745	
ZINC18114177		THR A:854	LYS A:745 ASP A:855	MET A:766	VAL A:726 LEU A:844 LEU A:718 ALA A:743	VAL A:726 LEU A:844 LEU A:718 ALA A:743	PHE A:856	LYS A:745 ASP A:855	
ZINC06058014		LYS A:745 THR A:854			MET A:766 LEU A:777 ALA A:743 LEU A:718 VAL A:726 LEU A:844	MET A:766 LEU A:777 ALA A:743 LEU A:718 VAL A:726 LEU A:844		ASP A:855	ASP A:855

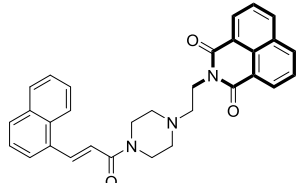
Скаффолд 30

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond	Halogen (Fluorine)	Pi-Pi T-shaped	Pi-Anion

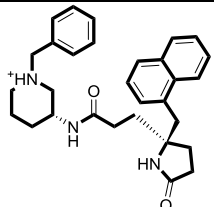
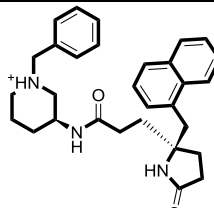
ZINC16475473		CYS A:797 THR A:854 LYS A:745	LEU A:1001 THR A:790	ALA A:743 LEU A:718 VAL A:726 LEU A:844	ALA A:743 LEU A:718 VAL A:726 LEU A:844					ASP A:800
ZINC15072852		LEU A:777	LEU A:844	CYS A:797 VAL A:726 LEU A:718 ALA A:743 LEU A:844 LYS A:745	CYS A:797 VAL A:726 LEU A:718 ALA A:743 LEU A:844 LYS A:745	GLY A:796 ASP A:855	GLY A:796 ASP A:855	CYS A:775 ARG A:776 MET A:766	PHE A:856	

Скаффолд 31

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Anion
ZINC03119224			LYS A:745	LEU A:718 VAL A:726	ALA A:743 LEU A:844 LEU A:788			

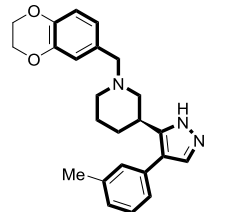
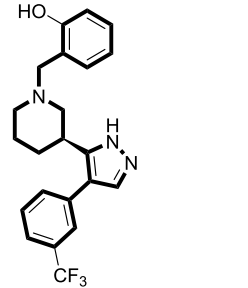
ZINC19811025		CYS A:797		LEU A:1001 LEU A:844 VAL A:726	LEU A:718 ALA A:743	LEU A:718 ALA A:743	GLY A:796	ASP A:800
--------------	---	-----------	--	--------------------------------------	------------------------	------------------------	-----------	-----------

Скаффолд 32

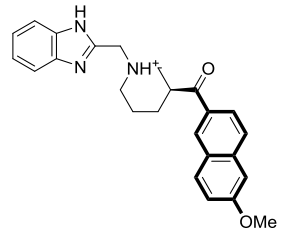
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Pi-Pi T-shaped	Attractive Charge	Unfavorable Donor-Donor
ZINC14881650		LYS A:745	LEU A:718	CYS A:775 MET A:766 LEU A:777 ALA A:743 LEU A:844	PHE A:856	ASP A:855	
ZINC14881652			LEU A:718	LEU A:844 ALA A:743 LEU A:777 MET A:766	PHE A:856	ASP A:855	LYS A:745

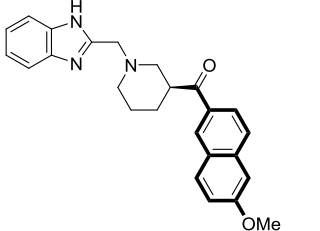
Скаффолд 33

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Halogen (Fluorine)	Unfavorable Donor-Donor

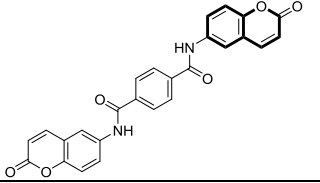
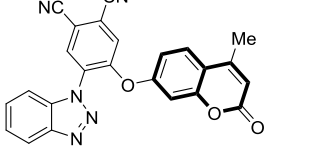
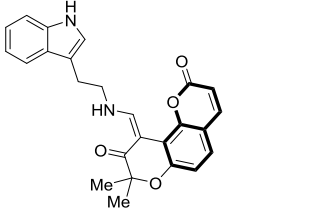
ZINC20201834		MET A:793	LEU A:718 LEU A:844	VAL A:726 ALA A:743 LEU A:792 LYS A:745	VAL A:726 ALA A:743 LEU A:792 LYS A:745			
ZINC15008172		PHE A:856 ASP A:855	VAL A:726 LEU A:718	LEU A:718 ALA A:743 CYS A:775 LEU A:777 MET A:766	LEU A:718 ALA A:743 CYS A:775 LEU A:777 MET A:766	GLY A:796	MET A:793	LYS A:745

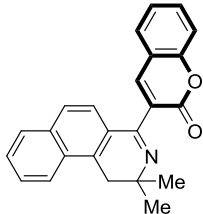
Скаффолд 34

Код	Структурная формула	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Pi-Pi T-shaped	Attractive Charge
ZINC12307312		MET A:766 LEU A:718	ALA A:743 LEU A:844 VAL A:726 LEU A:777		PHE A:856	ASP A:855

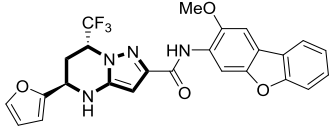
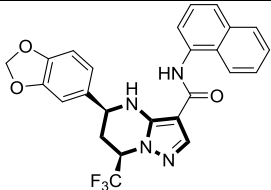
ZINC20149127		MET A:766 LEU A:718	LEU A:777 LEU A:844 ALA A:743 VAL A:726 LYS A:745	LEU A:777 LEU A:844 ALA A:743 VAL A:726 LYS A:745	PHE A:856	
--------------	---	------------------------	---	---	-----------	--

Скаффолд 35

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Unfavorable Donor- Donor	Pi-Anion	Sait Bridge
ZINC02273547			ASP A:800 LYS A:745	LEU A:1001 LEU A:718	LEU A:844 LEU A:788 ALA A:743 VAL A:726			CYS A:797	ASP A:800 LYS A:745	
ZINC02860492		THR A:854 ASP A:855 MET A:793	LYS A:745	VAL A:726	LEU A:788 LEU A:777 LEU A:718 LEU A:844 ALA A:743 ARG A:841	LEU A:788 LEU A:777 LEU A:718 LEU A:844 ALA A:743 ARG A:841	GLY A:796		LYS A:745	
ZINC02910679		ASP A:855 MET A:793 LYS A:745		LEU A:844	MET A:766 LEU A:777 ALA A:743 LEU A:718 VAL A:726	MET A:766 LEU A:777 ALA A:743 LEU A:718 VAL A:726				

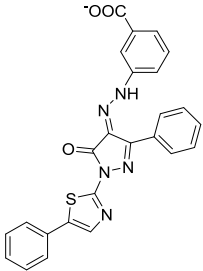
ZINC01459336		THR A:854	ASP A:855	LEU A:718 THR A:790	LEU A:844 ALA A:743 VAL A:726 LEU A:788			LYS A:745	ASP A:855	ASP A:855
--------------	---	-----------	-----------	------------------------	--	--	--	-----------	-----------	-----------

Скаффолд 36

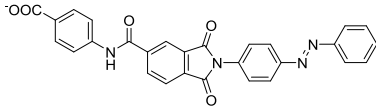
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Halogen (Fluorine)	Pi-Pi T-shaped	Attractive Charge	Pi-Sulfur	Pi-Anion	Salt Bridge
ZINC00918739		LYS A:745 THR A:854	ASP A:855 ASP A:800	LEU A:718	LEU A:777 MET A:766 CYS A:775 VAL A:726	MET A:793	ALA A:743 ILE A:789 LEU A:788	PHE A:856			ASP A:855 ASP A:800	ASP A:855 ASP A:800
ZINC00865295		MET A:793 THR A:854		LEU A:844	LYS A:745 LEU A:788 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:777 CYS A:775		GLY A:796		ASP A:855	MET A:766		

Скаффолд 37

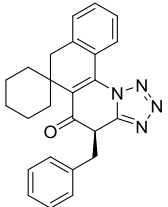
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Pi T-shaped	Attractive Charge

ZINC13898584		ASN A:842 LYS A:745 THR A:854	MET A:766 THR A:790 VAL A:726 LEU A:718 LEU A:844	LEU A:777 ALA A:743	GLY A:721	PHE A:856	ARG A:841
--------------	---	-------------------------------------	---	------------------------	-----------	-----------	-----------

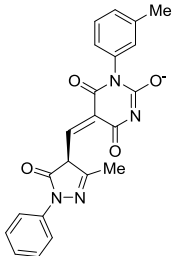
Скаффолд 38

Код	Структурная формула	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Pi-Pi T-shaped
ZINC12375824		LYS A:745	LEU A:718 LEU A:1001 VAL A:726	CYS A:775 LEU A:777 MET A:766 ALA A:743 LEU A:844	PHE A:856

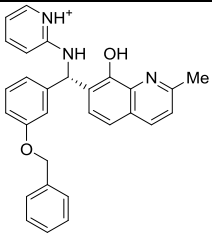
Скаффолд 39

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl
ZINC02469579		LYS A:745	LEU A:844 LEU A:718	ALA A:743 LEU A:788 VAL A:726	ALA A:743 LEU A:788 VAL A:726

Скаффолд 40

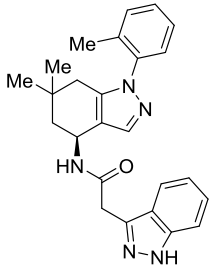
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Pi-Pi T-shaped
ZINC01207445		ASP A:855 LYS A:745 THR A:854	LEU A:718 VAL A:726 MET A:766	LEU A:844 LEU A:788 ALA A:743 LEU A:777	LEU A:844 LEU A:788 ALA A:743 LEU A:777	PHE A:856

Скаффолд 41

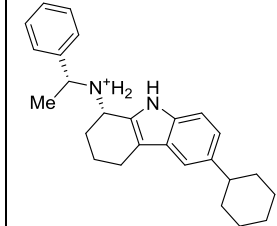
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Pi-Pi T-shaped
ZINC06456132		ASP A:855 THR A:854 ARG A:841	LYS A:745	MET A:766 LEU A:718	LEU A:777 ALA A:743 VAL A:726 LEU A:844 MET A:1002	LEU A:777 ALA A:743 VAL A:726 LEU A:844 MET A:1002	PHE A:856

Скаффолд 42

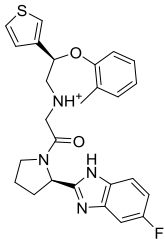
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Pi-Pi T-shaped

ZINC12307254		THR A:854 ASP A:855	LEU A:718 LEU A:844 LEU A:777 MET A:766	VAL A:726 MET A:793 LEU A:792 ALA A:743	VAL A:726 MET A:793 LEU A:792 ALA A:743	PHE A:856
--------------	---	------------------------	--	--	--	-----------

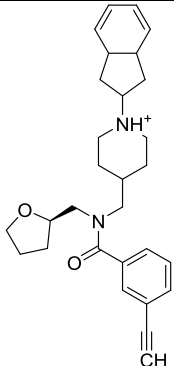
Скаффолд 43

Код	Структурная формула	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Pi-Pi T-shaped	Attractive Charge
ZINC02816431		MET A:766	LEU A:777 LYS A:745 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:718 CYS A:797 LEU A:844	LEU A:777 LYS A:745 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:718 CYS A:797 LEU A:844	PHE A:856	ASP A:855

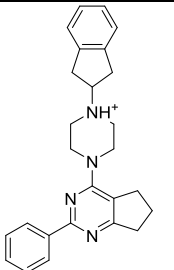
Скаффолд 44

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Halogen (Fluorine)	Pi-Pi T-shaped	Attractive Charge	Pi-Sulfur
ZINC11909809		LEU A:777 THR A:854	LEU A:718 VAL A:726	ALA A:743 LYS A:745	ALA A:743 LYS A:745	MET A:766 CYS A:775 ARG A:776	PHE A:856	ASP A:855	MET A:1002

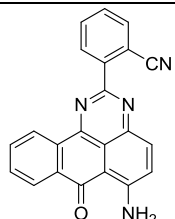
Скаффолд 45

Код	Структурная формула	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Pi T-shaped	Attractive Charge
ZINC39508529		LEU A:718	ALA A:743 VAL A:726 LEU A:844 ARG A:841 LEU A:777 MET A:766	ALA A:743 VAL A:726 LEU A:844 ARG A:841 LEU A:777 MET A:766	GLN A:791	PHE A:856	ASP A:855

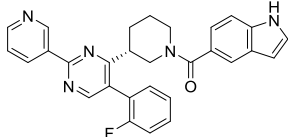
Скаффолд 46

Код	Структурная формула	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Attractive Charge
ZINC12589244		MET A:766 VAL A:726	LEU A:777 LEU A:792 ALA A:743 LEU A:844 LEU A:718	LEU A:777 LEU A:792 ALA A:743 LEU A:844 LEU A:718	ASP A:855

Скаффолд 47

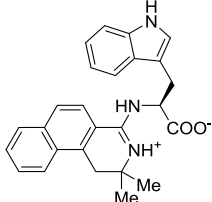
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl
ZINC00348369		LYS A:745	LEU A:844 VAL A:726	LEU A:718 ALA A:743 LEU A:788

Скаффолд 48

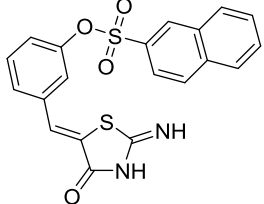
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond	Halogen (Fluorine)	Pi-Sulfur
ZINC15000539		CYS A:797 LYS A:745	LEU A:844 LEU A:718 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:788	LEU A:844 LEU A:718 VAL A:726 ALA A:743 LEU A:788	ASP A:800	ASP A:800	GLY A:719	MET A:1002

Скаффолд 49

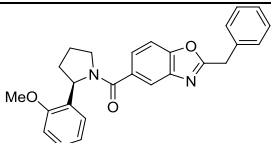
Код	Структурная формула	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Pi-Pi T-shaped	Attractive Charge

ZINC12658617		LYS A:745	LEU A:718 LEU A:844 MET A:766	LEU A:777 ALA A:743 VAL A:726 LEU A:858	PHE A:856	ASP A:855
--------------	---	-----------	-------------------------------------	--	-----------	-----------

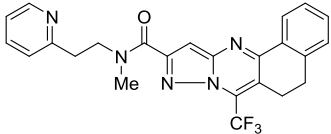
Скаффолд 50

Код	Структурная формула	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Pi-Donor Hydrogen Bond
ZINC02949066		LEU A:718 THR A:790 MET A:766	LEU A:844 ALA A:743 VAL A:726 LYS A:745 LEU A:777	PHE A:856 ASP A:855

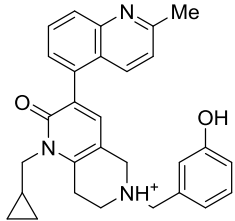
Скаффолд 51

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Pi-Pi T-shaped
ZINC12456087		THR A:854 ASP A:855	LYS A:745	MET A:766	VAL A:726 CYS A:797 LEU A:718 LEU A:844 ALA A:743 LEU A:777	VAL A:726 CYS A:797 LEU A:718 LEU A:844 ALA A:743 LEU A:777	PHE A:856

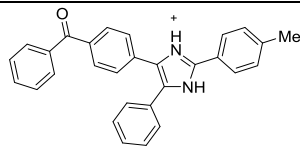
Скаффолд 52

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond
ZINC15659565		ASP A:855 THR A:854 MET A:793	MET A:766 VAL A:726 LEU A:718	LEU A:777 ALA A:743 LEU A:844 LEU A:792	LEU A:777 ALA A:743 LEU A:844 LEU A:792	PHE A:856

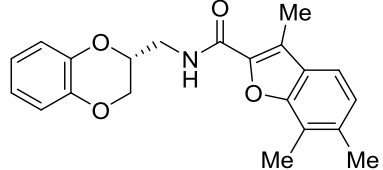
Скаффолд 53

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond	Attractive Charge	Pi-Sulfur
ZINC14731266		PHE A:856	VAL A:726	MET A:793 LEU A:792 ALA A:743 LEU A:844 ALA A:722 MET A:766 LEU A:777	MET A:793 LEU A:792 ALA A:743 LEU A:844 ALA A:722 MET A:766 LEU A:777	ARG A:841	ARG A:841	ASP A:855	CYS A:797

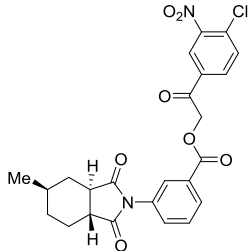
Скаффолд 54

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Pi-Pi T-shaped
ZINC02921533		LYS A:745	VAL A:726 LEU A:844	LEU A:777 MET A:766 ALA A:743 LEU A:718 ARG A:841	PHE A:856

Скаффолд 55

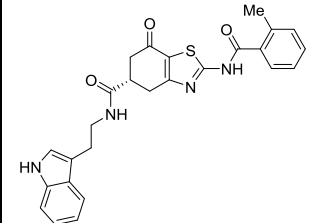
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond
ZINC11879918		THR A:854 LYS A:745	MET A:766 LEU A:718 VAL A:726	LEU A:844 ALA A:743 LEU A:777	LEU A:844 ALA A:743 LEU A:777	ASP A:855

Скаффолд 56

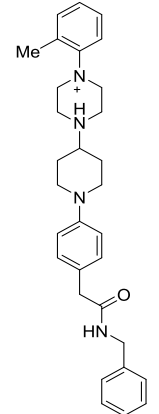
Код	Структурная формула	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl
ZINC18208001		VAL A:726	ARG A:841 CYS A:797 LEU A:844 ALA A:743 MET A:766 LEU A:777 PHE A:856	ARG A:841 CYS A:797 LEU A:844 ALA A:743 MET A:766 LEU A:777 PHE A:856

Скаффолд 57

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Pi-Anion

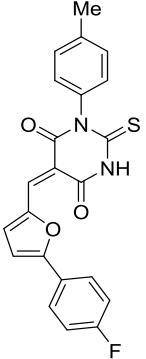
ZINC14961506		ASP A:800 CYS A:797	LYS A:745	LEU A:1001	LEU A:718 LEU A:788	LEU A:718 LEU A:788	LYS A:745
--------------	---	------------------------	-----------	------------	------------------------	------------------------	-----------

Скаффолд 58

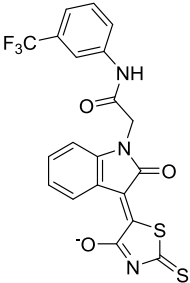
Код	Структурная формула	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Pi-Donor Hydrogen Bond	Pi-Pi T-shaped	Attractive Charge
ZINC11880903		LEU A:1001 VAL A:726 MET A:766	ALA A:743 LEU A:844 LEU A:777	ALA A:743 LEU A:844 LEU A:777	ASP A:855	ASP A:855	PHE A:856	ASP A:800

Скаффолд 59

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Halogen (Fluorine)	Pi-Pi T-shaped

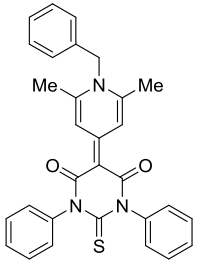
ZINC00658328		ASP A:855 LYS A:754	VAL A:726 THR A:790	CYS A:797 LEU A:718 LEU A:777	CYS A:797 LEU A:718 LEU A:777	MET A:766 CYS A:775	PHE A:856
--------------	---	------------------------	------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	------------------------	-----------

Скаффолд 60

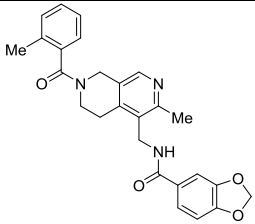
Код	Структурная формула	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Pi-Donor Hydrogen Bond	Halogen (Fluorine)	Unfavorable Acceptor- Acceptor
ZINC13810141		VAL A:726	CYS A:797 LEU A:777 ALA A:743 LEU A:844 LEU A:718	CYS A:797 LEU A:777 ALA A:743 LEU A:844 LEU A:718	ASP A:855	CYS A:775 MET A:766 ARG A:776	THR A:854

Скаффолд 61

Код	Структурная формула	Convention al Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Pi-Sulfur	Pi-Anion

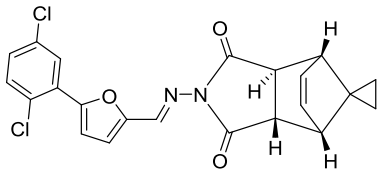
ZINC02996660		LYS A:745	ASP A:855	LEU A:777 LEU A:718 VAL A:726	ALA A:743 LEU A:844 ARG A:841 LEU A:858	ALA A:743 LEU A:844 ARG A:841 LEU A:858	MET A:766	ASP A:855
--------------	---	-----------	-----------	-------------------------------------	--	--	-----------	-----------

Скаффолд 62

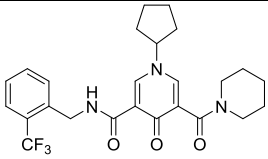
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl
ZINC11976549		LYS A:745	LEU A:844 THR A:790	ARG A:841 ALA A:743 VAL A:726 LEU A:718	ARG A:841 ALA A:743 VAL A:726 LEU A:718

Скаффолд 63

Код	Структурная формула	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl

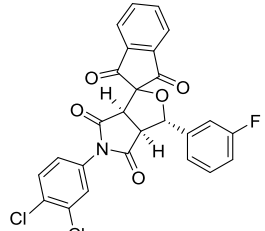
ZINC16677431		LEU A:718	MET A:1002 LEU A:1001 LEU A:844 ALA A:743 VAL A:726 CYS A:775 MET A:766 LYS A:745 LEU A:777 LEU A:788	MET A:1002 LEU A:1001 LEU A:844 ALA A:743 VAL A:726 CYS A:775 MET A:766 LYS A:745 LEU A:777 LEU A:788
--------------	---	-----------	--	--

Скаффолд 64

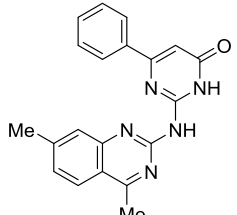
Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Halogen (Fluorine)
ZINC11968964		LYS A:745 ASP A:855	MET A:766 LEU A:777 CYS A:775 LEU A:858 LEU A:844 ALA A:743 VAL A:726 LEU A:718	MET A:766 LEU A:777 CYS A:775 LEU A:858 LEU A:844 ALA A:743 VAL A:726 LEU A:718	ARG A:841 ASN A:842	PHE A:856

Скаффолд 65

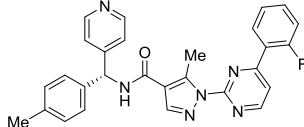
Код	Структурная формула	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Pi-Sulfur

ZINC18250094		VAL A:726	MET A:1002 ALA A:743 LEU A:844 ARG A:841 LEU A:718 LEU A:1001	MET A:1002 ALA A:743 LEU A:844 ARG A:841 LEU A:718 LEU A:1001	CYS A:797
--------------	---	-----------	--	--	-----------

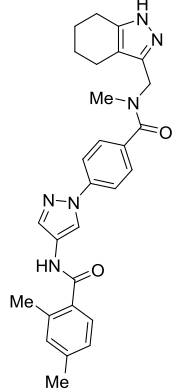
Скаффолд 66

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Pi-Pi T-shaped
ZINC05013094		LYS A:745 THR A:854	MET A:766 VAL A:726 LEU A:844	LEU A:777 LEU A:718 MET A:793 LEU A:792 ALA A:743	LEU A:777 LEU A:718 MET A:793 LEU A:792 ALA A:743	PHE A:856

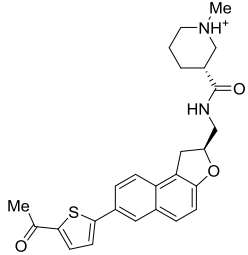
Скаффолд 67

Код	Структурная формула	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Halogen (Fluorine)	Pi-Pi T-shaped
ZINC11783833		MET A:766 THR A:790 LEU A:844	CYS A:797 LEU A:718 LEU A:777 VAL A:726 ALA A:743 LYS A:745	CYS A:797 LEU A:718 LEU A:777 VAL A:726 ALA A:743 LYS A:745	LEU A:788	ASP A:855	PHE A:856

Скаффолд 68

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Alkyl	Alkyl	Unfavorable Donor-Donor	Pi-Anion	Unfavorable Acceptor-Acceptor
ZINC11911609		ASP A:855	LEU A:1001 TYR A:998 PHE A:997 LEU A:718 LEU A:777 MET A:766 PHE A:856 LYS A:745 ALA A:743 VAL A:726 LEU A:844	LEU A:1001 TYR A:998 PHE A:997 LEU A:718 LEU A:777 MET A:766 PHE A:856 LYS A:745 ALA A:743 VAL A:726 LEU A:844	CYS A:797 THR A:854	ASP A:800	CYS A:797 THR A:854

Скаффолд 69

Код	Структурная формула	Conventional Hydrogen Bond	Pi-Cation	Pi-Sigma	Pi-Alkyl	Alkyl	Carbon Hydrogen Bond	Attractive Charge
ZINC14991009		ASP A:855 THR A:854	ASP A:800 LYS A:745 GLU A:804	VAL A:726 LEU A:718	ALA A:743 LEU A:844 LEU A:718	ALA A:743 LEU A:844 LEU A:718	GLY A:796	ASP A:800 LYS A:745 GLU A:804

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Коммерческая база ChemBridge

Исследуемая библиотека структур низкомолекулярных соединений, содержащая 138000 соединений, была построена на основе базы данных ZINC.

Полученные sdf файлы из базы [149] с помощью программного скрипта трансформировались в следующей последовательности: sdf-pdb-pdbqt. Полученные файлы с расширением pdbqt использовались в дальнейшем для соответствующих расчетов.

3.2. Молекулярный докинг

Высокопроизводительный молекулярный докинг производили с применением программы AutoDock Vina интегрированной в программу PyRx. В качестве мишени использовалась структура нормальной формы EGFR киназы (код в Protein Data Bank: 3W33) с предварительно удаленным лигандов, молекулами воды и атомами водорода. Размер gfridbox составил 54.2239×49.7276×58.3709, значение exhaustiveness 100.

3.3. Анализ межмолекулярных взаимодействий

Анализ и визуализацию межмолекулярных взаимодействий лиганд – белок производили в программном пакете DiscoveryStudio с применением стандартных инструментов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы:

1. С помощью высокопроизводительного молекулярного докинга проанализировано 138000 низкомолекулярных органических соединений. На основании полученных данных отобрано свыше 350 соединений, имеющих высокие значения энергии связывания на уровне 11 ккал/моль и выше.
2. На основании современных представлений о drug-like профиле соединений, с применением правил Липински, найдено 157 уникальных структур (69 скаффолдов), рекомендованных для биологических испытаний *in vitro* на предмет связывания с EGFR-киназой.
3. Для найденных структур получены детальные структурные данные об особенностях межмолекулярного взаимодействия с активным сайтом связывания EGFR-киназы. Полученные данные имеют большое значение для дальнейшей синтетической модификации структуры найденных соединений, с целью повышения аффинности к исследуемой биологической мишени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yarden Y. Untangling the erbB signaling network. / Y. Yarden, M.X. Sliwkowski // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2 (2001). – С. 127-137.
2. Holbro T. ErbB receptors: Directing key signaling networks throughout life / T. Holbro, N.E. Hynes // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* – 44 (2004). – С. 195–217.
3. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies / D.S. Salomon, R. Brandt, F. Ciardiello, N. Normanno // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 19 (1995). – С. 183–232.
4. Significance of the c-erbB family of receptor tyrosine kinases in metastatic cancer and their potential as targets for immunotherapy / S.A. Eccles [и др.] // *Invasion Metastasis.* – 14 (1994–1995). – С. 337–348.
5. Woodburn J.R. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy/ J. R. Woodburn // *Pharmacol Ther.* – 82 (1999). – С. 241–250.
6. Wells A. Tumor invasion: Role of growth factor-induced cell motility / A. Wells // *Adv Cancer Res.* – 78 (2000). – С. 31–101.
7. Salomon D.S. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies / D. S. Salomon, R. Brandt, F. Ciardiello // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 19 (1995). – С. 183–232.
8. Ethier S.P. Signal transduction pathways: The molecular basis for targeted therapies / S.P. Ethier // *Semin Radiat Oncol.* – 12 (2002). – С. 3–10.
9. Slamon D.J. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene / D.J. Slamon // *Science.* – 235(1987). – С. 177–182.
10. Carpenter G. Epidermal growth factor / G. Carpenter, S. Cohen // *Annu Rev Biochem.* – 48 (1979). – С. 193–216.
11. Herbst R.S. Epidermal growth factor receptors as a target for cancer treatment: The emerging role of IMC-C225 in the treatment of lung and head and neck cancer / R.S. Herbst, C. J. Langer // *Semin Oncol.* – 29 (2002). – С. 27–36.
12. Ennis B.W. The EGF receptor system as a target for antitumor therapy / B.W. Ennis, M.E. Lippman, R.B. Dickson // *Cancer Invest.* – 9 (1991). – С. 553–562.

13. Kondapaka S.B. Epidermal growth factor and amphiregulin up-regulate matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human breast cancer cells / S.B. Kondapaka, R. Fridman, K.B. Reddy // *Int J Cancer*. – 70 (1997). – C. 722–726.
14. A comparison of epidermal growth factor receptor levels and other prognostic parameters in non-small cell lung cancer / S. Fujino [и др.] // *Eur J Cancer*. – 32 (1996). – C. 2070–2074.
15. Franklin W.A. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy / W.A. Franklin, R. Veve, F.R Hirsch // *Semin Oncol*. – 29 (2002). – C. 3–14.
16. Pawson T. SH2 and SH3 domains / T. Pawson, J. Schlessinger // *Curr Biol*. – 3 (1993). – C. 434–442.
17. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer. Signalling mechanisms and therapeutic opportunities / Y. Yarden // *Eur J Cancer*. – 37 (2001). – C. 3–8.
18. Harris R.C. EGF receptor ligands / R.C. Harris, E. Chung, R.J. Coffey // *Exp Cell Res*. – 284 (2003). – C. 2–13.
19. Heterodimerization of epidermal growth factor receptor and wild-type or kinase-deficient Neu: A mechanism of interreceptor kinase activation and transphosphorylation / X. Qian // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 91(1994). – C. 1500–1504.
20. Quian X.L. P185c-neu and epidermal growth factor receptor associate into a structure composed of activated kinases / X.L. Quian, S.J. Decker, M.I. Greene // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 89 (1992). – C. 1330–1334.
21. Kinase-deficient neu proteins suppress epidermal growth factor receptor function and abolish cell transformation / X. Qian, W.C. Dougall, M.E. Hellman, M.I. Greene // *Oncogene*. – 9 (1994). –C. 1507–1514.
22. Crystal structure of the complex of human epidermal growth factor and receptor extracellular domains / H. Ogiso [и др.] // *Cell*. – 110(2002). – C. 775–787.
23. Structure of the extracellular region of HER-2 alone and in complex with the

- Herceptin Fab / H.S. Cho [и др.] // Nature. – 421 (2003). – С. 756–760.
24. Cho H.S. Structure of the extracellular region of HER3 reveals an interdomain tether / H.S. Cho, D.J. Leahy // Science. – 297 (2002). – С. 1330–1333.
25. Crystal structure of a truncated epidermal growth factor receptor extracellular domain bound to transforming growth factor alpha / T.P. Garrett [и др.] // Cell. – 110 (2002). – С. 763–773.
26. Stoichiometry, kinetic and binding analysis of the interaction between epidermal growth factor (EGF) and the extracellular domain of the EGF receptor / T. Domagala [и др.] // Growth Factors. – 18 (2000). – С. 11–29.
27. Two EGF molecules contribute additively to stabilization of the EGFR dimer / M. A. Lemmon [и др.] // EMBO J. – 16 (1997). – С. 281–294.
28. EGF activates its receptor by removing interactions that autoinhibit ectodomain dimerization / K.M. Ferguson [и др.] // Mol Cell. – 11 (2003). – С. 507–517.
29. Ferguson K.M. Active and inactive conformations of the epidermal growth factor receptor / K.M. Ferguson // Biochem Soc Trans. – 32 (2004). – С. 742–745.
30. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all erbB receptors, is a mediator of lateral signaling / D. Graus-Porta, R.R. Beerli, J.M. Daly, N.E. Hynes // EMBO J. – 16 (1997). – С. 1647–1655.
31. Insect cell-expressed p180erbB3 possesses an impaired tyrosine kinase activity / P.M. Guy [и др.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 91 (1994). – С. 8132–8136.
32. Citri A. The deaf and the dumb: The biology of erbB-2 and erbB-3 / A. Citri, K.B. Skaria, Y. Yarden // Exp Cell Res. – 284 (2003). – С. 54–65.
33. Stamos J. Structure of the epidermal growth factor receptor kinase domain alone and in complex with a 4-anilinoquinazoline inhibitor / J. Stamos, M.X. Sliwkowski, C. Eigenbrot // J Biol Chem. – 277 (2002). – С. 46265–46272.
34. A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016

(Lapatinib): Relationships among protein conformation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells / E.R. [и др.] // *Wood Cancer Res.* – 64 (2004). – C. 6652–6659.

35. Hubbard S.R. Crystal structure of the activated insulin receptor tyrosine kinase in complex with peptide substrate and ATP analog / S.R. Hubbard // *EMBO J.* – 16 (1997). – C. 5572–5581.

36. Mohammadi M. Structure of the FGF receptor tyrosine kinase domain reveals a novel autoinhibitory mechanism / M. Mohammadi, J. Schlessinger, S.R. Hubbard // *Cell.* – 86 (1996). – C. 577–587.

37. Yamaguchi H. Structural basis for activation of human lymphocyte kinase Lck upon tyrosine phosphorylation / H. Yamaguchi, W.A. Hendrickson // *Nature.* – 384 (1996). – C. 484–489.

38. A highly conserved tyrosine residue at codon 845 within the kinase domain is not required for the transforming activity of human epidermal growth factor receptor / N. Gotoh [и др.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 186 (1992). – C. 768–774.

39. Mendelsohn J. Blockade of receptors for growth factors: An anticancer therapy / J. Mendelsohn // *Clin Cancer Res.* – 6 (2000). – C. 747–753.

40. Mendelsohn J. Epidermal growth factor receptor inhibition by monoclonal antibody as anticancer therapy / J. Mendelsohn // *Clin Cancer Res.* – 3 (1997). – C. 2703–2707.

41. Antitumor effect of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies plus cis-diamminedichloroplatinum on well established A431 cell xenografts / Z. Fan, J. Baselga, H. Masui, J. Mendelsohn // *Cancer Res.* – 53 (1992). – C. 4637–4642.

42. Antitumor effects of doxorubicin in combination with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies / J. Baselga [и др.] // *J Natl Cancer Inst.* – 85 (1993). – C. 1327–1333.

43. Herbst R.S. Epidermal growth factor receptors as a target for cancer treatment: The emerging role of IMC-C225 in the treatment of lung and head and

- neck cancers / R.S. Herbst, C.J. Langer // *Semin Oncol.* – 29 (2002). – С. 27–36.
44. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy—focus on cetuximab / J. Baselga // *Eur J Cancer.* – 37 (2001). – С. 16–22.
45. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model / N.I. Goldstein [и др.] // *Clin Cancer Res.* – 1 (1995). – С. 1311–1318.
46. The biologic effects of C225, a chimeric monoclonal antibody to the EGFR, on human prostate carcinoma / M. Prewett [и др.] // *J Immunother Tumor Immunol.* – 19 (1996). – С. 419–427.
47. Harari P.M. Radiation response modification following molecular inhibition of epidermal growth factor receptor signaling / P.M. Harari, S.M. Huang // *Semin Radiat Oncol.* – 11 (2001). – С. 281–289.
48. Huang S.M. Modulation of radiation response after epidermal growth factor blockade in squamous cell carcinomas: Inhibition of damage repair, cell cycle kinetics and tumor angiogenesis / S.M. Huang, P.M. Harari // *Clin Cancer Res.* – 6 (2000). – С. 2166–2174.
49. In vivo enhancement of tumor radioresponse by C225 antiepidermal growth factor receptor antibody / L. Milas [и др.] // *Clin Cancer Res.* – 6 (2000). – С. 701–708.
50. Antitumor activity of sequential treatment with topotecan and antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody C225 / F. Ciardiello [и др.] // *Clin Cancer Res.* – 5 (1999). – С. 909–916.
51. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 plus gemcitabine results in regression of human pancreatic carcinoma growing orthotopically in nude mice by antiangiogenic mechanisms / C.J. Bruns [и др.] // *Clin Cancer Res.* – 6 (2000). – С. 1936–1948.
52. Phase III trial comparing cisplatin (C) þ placebo (P) to C þ anti-epidermal growth factor antibody (EGF-R) C225 in patients (pts) with metastatic/recurrent head & neck cancer (HNC) / B.A. Burtneiss [и др.] // *Proc Am Soc Clin Oncol.* – 21 (2002). – С. 226.

53. Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy / X.D. Yang [и др.] // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 38 (2001). – С. 17–23.
54. Lynch D.H. Therapeutic potential of ABX-EGF: A fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for cancer treatment / D.H. Lynch, X.D. Yang // *Semin Oncol.* – 29 (2002). – С. 47–50.
55. Safety, pharmacokinetics, and activity of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in patients with metastatic renal cell cancer / E.K. Rowinsky [и др.] // *J Clin Oncol.* – 1;22 (2004). – С. 3003–3015.
56. Antitumor activity of antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibodies and cisplatin in ten human head and neck squamous cell carcinoma lines / T. Hoffman [и др.] // *Anticancer Res.* – 17 (1997). – С. 4419–4426.
57. Tumor necrosis factor alpha sensitizes low epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing carcinomas for anti-EGFR therapy / M. Hambek [и др.] // *Cancer Res.* – 61 (2001). – С. 1045–1049.
58. Magnetic resonance imaging in an orthotopic rat model: Blockade of epidermal growth factor receptor with EMD72000 inhibits human pancreatic carcinoma growth / C. Bangard [и др.] // *Int J Cancer.* – 114 (2005). – С. 131–138.
59. Clinical trial with escalating doses of the antiepidermal growth factor receptor humanized monoclonal antibody EMD 72 000 in patients with advanced squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx / H. Bier [и др.] // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 47 (2001). С. 519–524.
60. Antiproliferative, antiangiogenic and proapoptotic activity of h-R3: A humanized anti-EGFR antibody / T. Crombet-Ramos, J. Rak, R. Perez, A. Vilorio-Petit // *Int J Cancer.* – 101 (2002). – С. 567–575.
61. Pharmacological evaluation of humanized anti-epidermal growth factor receptor, monoclonal antibody h-R3, in patients with advanced epithelial-derived cancer / T. Crombet [и др.] // *J Immunother.* – 26 (2003). – С. 139–148.

62. Phase I trial and tumour localisation of the anti-EGFR monoclonal antibody ICR62 in head and neck or lung cancer / H. Modjtahedi [и др.] // Br J Cancer. – 73 (1996). – С. 228–235.
63. Targeting of cells expressing wild-type EGFR and type-III mutant EGFR (EGFRvIII) by anti-EGFR MAb ICR62: A two-pronged attack for tumour therapy / H. Modjtahedi [и др.] // Int J Cancer. – 105 (2003). – С. 273–280.
64. Biodistribution of 99mTc-labeled anti-human epidermal growth factor receptor (EGF-R) humanized monoclonal antibody h-R3 in a xenograft model of human lung adenocarcinoma / A. Morales-Morales [и др.] // Nucl Med Biol. – 26 (1999). – С. 275–279.
65. Radiotoxicity of h-R3 monoclonal antibody labeled with 188Re administered intracerebrally in rats / B. Gonzalez [и др.] // Hum Exp Toxicol. – 19 (2000). – С. 684–692.
66. Fanger M.W. Use of bispecific antibodies in the therapy of tumors / M.W. Fanger, P.M. Morganelli, P.M. Guyre // Cancer Treat Res. – 68 (1993). – С. 181–194.
67. Curnow R.T. Clinical experience with CD64-directed immunotherapy: An overview / R.T. Curnow // Cancer Immunol Immunother. – 45 (1997). – С. 210–215.
68. Production of macrophage-activated killer cells for targeting of glioblastoma cells with bispecific antibody to Fc gamma RI and the epidermal growth factor receptor / P.K. Wallace [и др.] // Cancer Immunol Immunother. – 49 (2000). – С. 493–503.
69. Cytolytic and cytostatic properties of an anti-human Fc gamma RI (CD64) × epidermal growth factor bispecific fusion protein / J. Goldstein [и др.] // J Immunol. – 158 (1997). – С. 872–879.
70. Mechanism of action of trastuzumab and scientific update / J. Baselga, J. Albanell, M.A. Molina, J. Arribas // Semin Oncol. – 28 (2001). – С. 4–11.
71. Mechanism of action of anti-HER-2 monoclonal antibodies: Scientific update on trastuzumab and 2C4 / J. Albanell [и др.] // Adv Exp Med Biol. – 532 (2003).

– C. 253–268.

72. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin) / M.X. Sliwkowski [и др.] // *Semin Oncol.* – 26 (1999). – С. 60–70.

73. ErbB2 potentiates breast tumor proliferation through modulation of p27 (Kip1) – Cdk2 complex formation: Receptor overexpression does not determine growth dependency / H.A. Lane [и др.] // *Mol Cell Biol.* – 20 (2000). – С. 3210–3223.

74. Herceptin-induced inhibition of phosphatidylinositol-3 kinase and Akt is required for antibody-mediated effects on p27, cyclin D1, and antitumor action / F.M. Yakes [и др.] // *Cancer Res.* – 62 (2002). – С. 4132–4141.

75. Trastuzumab (Herceptin), a humanized anti-HER-2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated HER-2 ectodomain cleavage in breast cancer cells / M.A. Molina [и др.] // *Cancer Res.* – 61 (2001). – С. 4744–4749.

76. Dimerization of the p185neu transmembrane domain is necessary but not sufficient for transformation / C.L. Burke [и др.] // *Oncogene.* – 14 (1997). – С. 687–696.

77. Insights into erbB signaling from the structure of the erbB2-pertuzumab complex / M.C. Franklin [и др.] // *Cancer Cell.* – 5 (2004). – С. 317–328.

78. Targeting ligand-activated erbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth / D.B. Agus [и др.] // *Cancer Cell.* – 2 (2002). – С. 127–137.

79. Nahta R. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells / R. Nahta, M.C. Hung, F.J. Esteva // *Cancer Res.* – 64 (2004). – С. 2343–2346.

80. A specific inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase / D.W. Fry [и др.] // *Science.* – 265 (1994). – С. 1093–1095.

81. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. Investigation of catalytic mechanism, structure based searching and discovery of a potent inhibitor / W.H.J. Ward [и др.] // *Biochem Pharmacol.* – 48 (1994). – С. 659–666.

82. Synthesis and SAR of potent EGFR/erbB2 dual inhibitors / Y.M. Zhang [и др.] // *Bioorg Med Chem Lett.* – 14 (2004). – С. 111–114.

83. Woodburn J.R. 4-Anilinoquinazolines—a potential new therapy for major human solid tumors overexpressing the EGF receptor / J.R. Woodburn, A.J. Barker // Br J Cancer. – 74 (1996). – C. 18–24.
84. The biological and biochemical effects of CP-654577, a selective erbB2 kinase inhibitor, on human breast cancer cells / E.G. Barbacci [и др.] // Cancer Res. – 63 (2003). – C. 4450–4459.
85. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptortyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: Results of a phase I trial / M. Ranson [и др.] // J Clin Oncol. – 20 (2002). – C. 2240–2250.
86. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck / D. Soulieres [и др.] // J Clin Oncol. – 22 (2004). – C. 77–85.
87. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/erbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo / D.W. Rusnak [и др.] // Mol Cancer Ther. – 1(2001). – C. 85–94.
88. Pierce A.C. Kinase inhibitors and the case for CH · · · O hydrogen bonds in protein-ligand binding / A.C. Pierce, K.L. Sandretto, G.W. Bemis // Proteins. – 49 (2002). – C. 567–576.
89. Tyrosine kinase inhibitors. 8. An unusually steep structure-activity relationship for analogues of 4-(3- bromoanilino)-6,7-dimethoxyquinazoline (PD 153035), a potent inhibitor of the epidermal growth factor receptor / A.J. Bridges [и др.] // J Med Chem. – 39 (1996). – C. 267–276.
90. 4-Anilino-6,7- dialkoxyquinoline-3-carbonitrile inhibitors of epidermal growth factor receptor kinase and their bioisosteric relationship to the 4-anilino-6,7-dialkoxyquinazoline inhibitors / A. Wissner [и др.] // J Med Chem. – 43 (2000). – C. 3244–3256.
91. Achieving selectivity between highly homologous tyrosine kinases: A novel

- selective erbB2 inhibitor / S.K. Bhattacharya [и др.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 307 (2003). – С. 267–273.
92. Discovery and biological evaluation of potent dual erbB-2/EGFR tyrosine kinase inhibitors: 6-thiazolylquinazolines / M.D. Gaul [и др.] // *Bioorg Med Chem Lett.* – 13 (2003). – С. 637–640.
93. The synthesis and SAR of new 4-(N-alkyl-N-phenyl)amino-6,7-dimethoxyquinazolines and 4-(N-alkyl-N-phenyl)aminopyrazolo [3,4-d]pyrimidines, inhibitors of CSFIR tyrosine kinase activity / M.R. Myers [и др.] // *Bioorg Med Chem Lett.* – 7 (1997). – С. 421–424.
94. Elucidating inhibitory models of the inhibitors of epidermal growth factor receptor by docking and 3D-QSAR / Chen G [и др.] // *Bioorg Med Chem.* – 12 (2004). – С. 2409–2417.
95. Assefa H. 3D-QSAR and docking studies on 4-anilinoquinazoline and 4-anilinoquinoline epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors / H. Assefa, S. Kamath, J.K. Buolamwini // *J Comput Aided Mol Des.* – 17 (2003). – С. 475–493.
96. Mapping the binding site of a large set of quinazoline type EGF-R inhibitors using molecular field analyses and molecular docking studies / T. Hou, L. Zhu, L. Chen, X Xu // *J Chem Inf Comput Sci.* – 43 (2003). – С. 273–287.
97. Design of EGFR kinase inhibitors: A ligand-based approach and its confirmation with structure-based studies / A. Vema [и др.] // *Bioorg Med Chem.* – 11 (2003). – С. 4643–4653.
98. Specific, irreversible inactivation of the epidermal growth factor receptor and erbB2, by a new class of tyrosine kinase inhibitor / D.W. Fry [и др.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 95 (1998). – С. 12022–12027.
99. CI-1033, an irreversible pan-erbB receptor inhibitor and its potential application for the treatment of breast cancer / L.F. Allen, I.A. Eiseman, D.W. Fry, P.F. Lenehan // *Semin Oncol.* – 30 (2003). – С. 65–78.
100. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase / S.K. Rabindran [и др.] // *Cancer Res.* – 64 (2004). – С.

3958– 3965.

101. 6-Substituted-4-(3- bromophenylamino)quinazolines as putative irreversible inhibitors of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and human epidermal growth factor receptor (HER-2) tyrosine kinases with enhanced antitumor activity / H.R. Tsou [и др.] // J Med Chem. – 44 (2001). – С. 2719–2734.

102. Tyrosine kinase inhibitors. 15. 4-(Phenylamino)quinazoline and 4-(phenylamino)pyrido[d]pyrimidine acrylamides as irreversible inhibitors of the ATP binding site of the epidermal growth factor receptor / J.B. Smaill [и др.] // J Med Chem. – 42 (1999). – С. 1803–1815.

103. Tyrosine kinase inhibitors. 17. Irreversible inhibitors of the epidermal growth factor receptor: 4-(phenylamino)quinazoline- and 4-(phenylamino)pyrido[3,2-d]pyrimidine-6-acrylamides bearing additional solubilizing functions / J.B. Smaill [и др.] // J Med Chem. – 43 (2000). – С. 1380–1397.

104. Tyrosine kinase inhibitors. 18. 6-Substituted 4-anilinoquinazolines and 4-anilinopyrido[3,4-d]pyrimidines as soluble, irreversible inhibitors of the epidermal growth factor receptor / J.B. Smaill [и др.] // J Med Chem. – 44 (2001). – С. 429–440.

105. 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 [и др.] // J Med Chem. – 48 (2005). – С. 1107–1131.

106. Irreversible inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase with in vivo activity by N-[4-[(3-bromophenyl) amino]-6-quinazoliny]-2-butynamide (CL-387,785) / C.M. Discafani [и др.] // Biochem Pharmacol. – 57 (1999). – С. 917–925.

107. Tyrosine kinase inhibitors. 10. Isomeric 4-[(3-bromophenyl)amino]pyrido[d]-pyrimidines are potent ATP binding site inhibitors of the tyrosine kinase function of the epidermal growth factor receptor / G.W. Rewcastle [и др.] // J Med Chem. – 39 (1996). – С. 1823–1835.

108. Tyrosine kinase inhibitors. 12. Synthesis and structure-activity relationships

for 6-substituted 4-(phenylamino)pyrimido[5,4-d]pyrimidines designed as inhibitors of the epidermal growth factor receptor / G.W. Rewcastle [и др.] // J Med Chem. – 40 (1997). C. 1820–1826.

109. Tyrosine kinase inhibitors. 9. Synthesis and evaluation of fused tricyclic quinazoline analogues as ATP site inhibitors of the tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor receptor / G.W. Rewcastle [и др.] // J Med Chem. – 39 (1996). – C. 918–928.

110. Tyrosine kinase inhibitors. 16. 6,5,6-tricyclic benzothieno[3,2-d]pyrimidines and pyrimido[5,4-b]- and -[4,5-b]indoles as potent inhibitors of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase / H.D. Showalter [и др.] // J Med Chem/ - 42 (1999). – C. 5464–5474.

111. Selective inhibition of the epidermal growth factor and HER-2/ neu receptors by tyrphostins / N. Osherov, A. Gazit, C. Gilon, A. Levitzki // J Biol Chem. – 268 (1993). – C. 11134–11142.

112. Yaish P, Gazit A, Gilon C, Levitzki A. Blocking of EGF-dependent cell proliferation by EGF receptor kinase inhibitors / P. Yaish, A. Gazit, C. Gilon, A. Levitzki // Science. – 242 (1988). – C. 933–935.

113. Gazit A, Yaish P, Gilon C, Levitzki A. Tyrphostins I: Synthesis and biological activity of protein tyrosine kinase inhibitors / A. Gazit, P. Yaish, C. Gilon, A. Levitzki // J Med Chem. – 32 (1989). – C. 2344–2352.

114. Tyrphostins. 2. Heterocyclic and alpha-substituted benzylidenemalononitrile tyrphostins as potent inhibitors of EGF receptor and erbB2/ neu tyrosine kinases / A. Gazit [и др.] // J Med Chem. – 34 (1991). – C. 1896–1907.

115. Tyrphostins. 3. Structure-activity relationship studies of alpha-substituted benzylidenemalononitrile 5-S-aryltyrphostins / A. Gazit [и др.] // J Med Chem. – 36 (1993). – C. 3556–3564.

116. Kamath S. Receptor-guided alignment-based comparative 3D-QSAR studies of benzylidene malonitrile tyrphostins as EGFR and HER-2 kinase inhibitors / S. Kamath, J.K. Buolamwini // J Med Chem. – 46 (2003). – C. 4657–4668.

117. Norman M.H. Conformationally restricted analogues of remoxipride as potential antipsychotic agents / M.N. Norman, J.L. Kelly, E.B. Hollingsworth // *J Med Chem.* – 36 (1993). – C. 3417–3423.
118. Hodge C.N. A diazine heterocycle replaces a six-membered hydrogen-bonded array in the active site of scytalone dehydratase / C.N. Hodge, J. Pierce // *Bioorg Med Chem Lett.* – 3 (1993). - C. 1605–1608.
119. Benzamides and benzamidines as specific inhibitors of epidermal growth factor receptor and v-Src protein tyrosine kinases / T. Asano [и др.] // *Bioorg Med Chem.* – 12 (2004). – C. 3529–3452.
120. Salicylanilides as inhibitors of the protein tyrosine kinase epidermal growth factor receptor / C. Liechti [и др.] // *Eur J Med Chem.* – 39 (2004). – C. 11–26.
121. Rational design of 4,5- disubstituted-5,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-ones as a novel class of inhibitors of epidermal growth factor receptor (EGF-R) and HER-2 (p185(erbB)) tyrosine kinases / L. Sun [и др.] // *Bioorg Med Chem Lett.* – 12 (2002). – C. 2153–2157.
122. Discovery of the pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine nucleus as a new kinase inhibitor template / J.T. Hunt [и др.] // *J Med Chem.* – 47 (2004). – C. 4054–4059.
123. Phase I study of BMS- 599626, an oral pan-HER tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors / L.L. Garland [и др.] // *J Clin Oncol.* – 23 (2005). – C. 3152.
124. 4-(Phenylamino)pyrrolopyrimidines: Potent and selective,ATP site directed inhibitors of the EGF-receptor protein tyrosine kinase / P.M. Traxler [и др.] // *J Med Chem.* – 39 (1996). – C. 2285–2292.
125. AEE788: A dual family epidermal growth factor receptor/erbB2 and vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor with antitumor and antiangiogenic activity / P. Traxler [и др.] // *Cancer Res.* – 64 (2004). - C. 4931–4941.
126. Mellinghoff I.K. Growth inhibitory effects of the dual erbB1/erbB2 tyrosine kinase inhibitor PKI-166 on human prostate cancer xenografts / I.K. Mellinghoff,

- C. Tran, S.L. Sawyers // *Cancer Res.* – 62 (2002). – С. 5254–5259.
127. Blockade of the epidermal growth factor receptor signaling by a novel tyrosine kinase inhibitor leads to apoptosis of endothelial cells and therapy of human pancreatic carcinoma / C.J. Bruns [и др.] // *Cancer Res.* – 60 (2000). – С. 2926–2935.
128. Integration of signal transduction inhibitors with endocrine therapy: An approach to overcoming hormone resistance in breast cancer / S.R. Johnston [и др.] // *Clin Cancer Res.* – 9 (2003). – С. 524–532.
129. Frequent expression of a mutant epidermal growth factor receptor in multiple human tumors / D.K. Moscatello [и др.] // *Cancer Res.* – 55 (1995). – С. 5536–5539.
130. Transformational and altered signal transduction by a naturally occurring mutant EGF receptor / D.K. Moscatello [и др.] // *Oncogene.* – 13 (1996). – С. 85–96.
131. Expression of constitutively activated EGFRvIII in nonsmall cell lung cancer. / I. Okamoto [и др.] // *Cancer Sci.* – 94 (2003). – С. 50–56.
132. Monoclonal antibody against the fusion junction of a deletion-mutant epidermal growth factor receptor . / S. Okamoto [и др.] // *Br J Cancer.* – 73 (1996). – С. 1366–1372.
133. The class III variant of the epidermal growth factor receptor (EGFRvIII): Characterization and utilization as an immunotherapeutic target / C.J. Wikstrand [и др.] // *J Neurovirol.* – 4 (1998). – С. 148–158.
134. Immunotoxins that target an oncogenic mutant epidermal growth factor receptor expressed in human tumors / I.A. Lorimer [и др.] // *Clin Cancer Res.* – 1 (1995). – С. 859–864.
135. Recombinant immunotoxins specific for a mutant epidermal growth factor receptor: Targeting with a single chain antibody variable domain isolated by phage display / I.A. Lorimer [и др.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 93 (1996). – С. 14815–14820.
136. Epidermal growth factor receptor VIII peptide vaccination is efficacious

against established intracerebral tumors / A.B. Heimberger [и др.] // Clin Cancer Res. – 9 (2003). – С. 4247–4254.

137. Dendritic cells pulsed with a tumor-specific peptide induce long-lasting immunity and are effective against murine intracerebral melanoma / A.B. Heimberger [и др.] // Neurosurgery. – 50 (2002). – С. 158–164.

138. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib / T.J. Lynch [и др.] // N Engl J Med. – 350 (2004). – С. 2129–2139.

139. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib / W. Pao [и др.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 101 (2004). – С. 13306–13311.

140. EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy / J.G. Paez [и др.] // Science. – 304 (2004). – С. 1497–1500.

141. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways / R. Sordella, D.W. Bell, D.A. Haber, J. Settleman // Science. – 305 (2004). – С. 1163–1167.

142. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR Kinase domain / W. Pao [и др.] // PLoS Med. – 2 (2005). – С. 73.

143. Blencke S. Mutation of threonine 766 in the epidermal growth factor receptor reveals a hotspot for resistance formation against selective tyrosine kinase inhibitors / S. Blencke, A. Ullrich, H. Daub // J Biol Chem. – 278 (2003). – С. 15435–15440.

144. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification / M.E. Gorre [и др.] // Science. – 293 (2001). – С. 876–880.

145. Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase / T. Schindler [и др.] // Science. – 289 (2000). – С. 1938–1942.

146. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants / T. O’Hare [и др.]

др.] // Cancer Res. – 65 (2005). – С. 4500–4505.

147. New tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia / Martinelli G [и др.] // Haematologica. – 90 (2005). – С. 534–541.

148. Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib / E.L. Kwak [и др.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 102 (2005). – С. 7665–7670.

149. <http://zinc.docking.org>

