

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и энергетики

(наименование института полностью)

Центр медицинской химии

(наименование)

04.03.01 Химия

(код и наименование направления подготовки, специальности)

Медицинская и фармацевтическая химия

(направленность (профиль)/специализация)

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
(БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА)**

на тему Молекулярный докинг ингибиторов Р1ЗК

Студент

Е.А. Платонова

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

к.б.н. Д.А. Хоченков

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

Тольятти 2021

Аннотация

Целью данного исследования является поиск новых структурных типов ингибиторов PI3K и их разработка в программном обеспечении Schrödinger Suite. Мутации в PI3K α , γ и δ часто служат причиной развития рака, поэтому важна разработка ингибиторов PI3K.

В литературном обзоре был описан сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, роль в данном сигнальном пути киназы PI3K, ее строение. Большое внимание также было уделено ингибиторам PI3K, разработанных за последние 10 лет.

В экспериментальной части описана методика проведенных расчетных исследований, заключающаяся в подборе кристаллических структур, загрузке этих структур в программу Maestro (программный пакет Schrodinger Suite), подготовке структур, а также в нативном и молекулярном докинге.

На основе литературного обзора были сделаны выводы о перспективности разработки ингибиторов пропеллерного типа, именно поэтому разрабатываемая виртуальная комбинаторная библиотека ингибиторов на основе производных 5-цианопиримидина относится к пропеллерному типу. Анализ результатов молекулярного докинга проводился с помощью оценочной функции Glide с использованием протокола дополнительной точности (XP).

Работа изложена на 56 страницах, содержит 41 рисунок, 8 таблиц и 1 приложение.

Abstract

The title of the graduation work is “Molecular docking inhibitors of PI3K”. The aim of this work is to search for new structural types of PI3K kinase inhibitors and their design in Schrödinger Suite software.

The object of the diploma paper is inhibitors of PI3K kinase.

The subject of the diploma paper is Molecular docking inhibitors of PI3K. The graduation work consists of an explanatory note, an introduction, including 41 figures, 8 tables, a list of 30 references, all of which are foreign sources.

The first part describes the catalytic mechanism of action of PI3K, types of inhibitors and Glide scoring function.

The second part describes the methodology of native docking of standard precision (SP) and extra precision (XP). Based on the results of native docking, complexes for the molecular docking of the compounds under study are chosen. A virtual combinatorial library of chemical compounds is built. Moreover, this part describes the molecular docking study of extra precision (XP) and the results of the study performed.

Based on the data obtained, the lead compounds are found for three PI3K isoforms: PI3K α , PI3K γ , PI3K δ .

Содержание

Введение.....	6
1 Литературный обзор.....	8
1.1 Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR.....	8
1.2 Структура PI3K.....	9
1.3 Ингибиторы PI3K.....	11
1.4 Оценочные функции.....	21
2. Обсуждение результатов.....	24
2.1 Выбор белковых мишеней.....	24
2.2 Молекулярный докинг.....	25
2.3 Анализ результатов нативного докинга.....	25
2.4 Молекулярный докинг и анализ результатов.....	32
3. Экспериментальная часть.....	52
3.1 Подготовка молекулы белка.....	52
3.2 Нативный докинг.....	52
3.3 Подготовка комбинаторной библиотеки.....	52
3.4 Молекулярный докинг.....	53
Заключение.....	54
Список использованной литературы.....	55
Приложение А Результаты нативного и молекулярного докинга.....	59

Принятые сокращения

АТФ	аденозинтрифосфат
АКТ	протеинкиназа В;
Caco2	клеточная линия колоректальной аденокарциномы;
GPCR	рецепторы, связанные с G-белком;
IC ₅₀	концентрация полумаксимального ингибирования;
mTOR	мишень рапамицина млекопитающих;
PDPK1	3-фосфоинозитидзависимая протеинкиназа-1;
PKC	протеинкиназа С;
PIP2	фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат;
PIP3	фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат;
PI3K	фосфатидилинозитол-3-киназа;
PTEN	фосфатаза с двойной субстратной специфичностью;
RHEB	ГТФ-связывающий белок;
SGK	серин / треонин-протеинкиназы;
TSC2	туберин;

Введение

Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR регулирует клеточные ответы и играет важную роль в поддержании баланса между выживанием клеток (пролиферацией, дифференцировкой и метаболизмом липидов) и апоптозом. Следовательно, неконтролируемая активация передачи сигналов PI3K может приводить к неконтролируемой пролиферации клеток и может усиливать образование злокачественных опухолей [1].

PI3K представляют собой семейство липидкиназ, разделенных на три класса (класс I, II и III) в соответствии с их гомологией, способом действия и предпочтениями субстратов. PI3K класса I подразделяются на изоформы класса IA (PI3K α , β и δ) и изоформы класса IB (PI3K γ). PI3K класса IA представляют собой гетеродимеры, которые состоят из регуляторной (p85) и каталитической (110 α , 110 β и 110 δ) субъединиц. Данные изоформы киназы активируются тирозинкиназами. Класс IB PI3K, активируемый GPCR, состоит только из одного члена: каталитической субъединицы p110 γ и регуляторной субъединицы p101. Именно мутации в PI3K α , γ и δ часто служат причиной развития рака. Поэтому так важна разработка ингибиторов.

Ингибиторы PI3K можно разделить на несколько групп [2]. Первая группа препаратов — это селективные ингибиторы PI3K класса I или ингибиторы pan-PI3K, которые взаимодействуют со всеми изоформами киназы. Другая группа - ингибиторы, которые селективно взаимодействуют со специфичной изоформой каталитической субъединицы. Третья группа ингибиторов – дуальные ингибиторы. Данные ингибиторы могут связываться с двумя различными мишенями. К примеру, они взаимодействуют как с PI3K, так и с mTOR.

За последние десять лет активно ведутся разработки селективных ингибиторов, действующих на определенную изоформу. Такое решение обусловлено тем, что селективно связывающие ингибиторы, взаимодействующие с определенной изоформой, не связываются с другими

белками и имеют меньшее количество побочных эффектов, таким образом снижается токсичность разрабатываемых ингибиторов. Такие ингибиторы к таргентным препаратам и используются в таргентной терапии.

Цель работы:

Поиск новых структурных типов ингибиторов PI3K и их конструирование с помощью программного обеспечения SchrödingerSuite.

Задачи:

Выбор мишени;

Создание виртуальной комбинаторной библиотеки ингибиторов PI3K;

Проведение молекулярного докинга;

Анализ полученных результатов.

1 Литературный обзор

Среди множества сигнальных путей, которые регулируют жизнь клетки важное место занимает сигнальный путь PI3K/АКТ/mTOR. Он регулирует пролиферацию, дифференцировку и метаболизм липидов в здоровых клетках. При онкогенезе могут происходить мутации различных белков, в том числе белков, входящих в данный сигнальный путь. К примеру, мутация PI3K приводит к переизбытку PIP3 в клетке, что в свою очередь приводит к неконтролируемой пролиферации.

1.1 Сигнальный путь PI3K/АКТ/mTOR

Сигнальный путь запускается рецепторными тирозинкиназами (RTK) или рецепторами, связанными с G-белком (GPCR), расположенными на поверхности клетки (рисунок 1) [3].

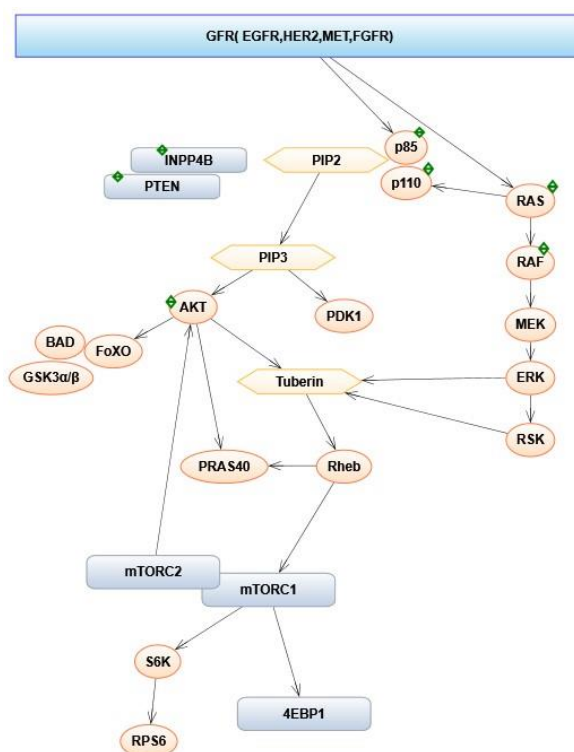


Рисунок 1 – Сигнальный путь PI3K/АКТ/mTOR

После того как эти рецепторы провзаимодействовали со своими внеклеточными лигандами фосфорилируется PI3K киназа, которая в свою очередь катализирует фосфорилирование фосфатидинозитол-4,5-бисфосфата PIP2 до фосфатидинозитол-3,4,5-трифосфата PIP3. PIP3 является важным распространителем внутриклеточной передачи сигналов, и его выработке противодействует опухолевый супрессор фосфатаза и гомолог тензина (PTEN), которые, как было обнаружено, часто подавляются или инактивируются в ряде видов рака. PDK1 связывает PIP3 на плазматической мембране и фосфорилирует АКТ, который затем может фосфорилировать множество мишеней в ядре и цитоплазме. Фактор транскрипции FOXO входит в множество этих мишеней. Именно АКТ активирует его и запускает синтез РНК в ядре. АКТ так же фосфорилирует TSC2, который ингибирует комплекс TSC1/TSC2 и делает возможным активацию mTOR с помощью RHEB, тем самым обеспечивая распространение сигнала. Благодаря активации mTORC1 фосфорилируется фактор инициации трансляции eIF4E, который запускает синтез различных белков, а также фосфорилируется киназа S6K, которая является ферментом и в свою очередь также приводит к увеличению синтеза белка. mTORC2 способствует стабильности и активности АКТ и других киназ, включая сывороточные и глюкокортикоид-индуцированные киназы (SGK) и протеинкиназу С (PKC).

1.2 Структура PI3K

PI3K представляет собой гетеродимер, состоящий из двух субъединиц: регуляторной и каталитической (рисунок 2). Каждая из этих субъединиц имеет несколько изоформ. Существует три гена, которые кодируют 5 различных регуляторных субъединиц. PIK3R1 кодирует p85 α , p50 α и p55 α , PIK3R2 для p85 β и PIK3R3 для p55 γ . Самой распространенной изоформой в нормальных тканях является p85 α . Данная изоформа считается опухолевым супрессором, и ее экспрессия часто снижается при раке [4]. Напротив, p85 β

также повсеместно присутствует в клетках, часто сверхэкспрессируется при раке и считается онкогеном [5]. Главной функцией регуляторной субъединицы является регуляция и стабилизация конформации каталитической субъединицы. А также интересным моментом является, что фосфатаза PTEN, которая дефосфорилирует PIP3 до PIP2, связывается именно с регуляторной субъединицей [6].

По своей структуре регуляторная субъединица состоит из 5 доменов. На аминоконце находится домен Src-гомологии 3 (SH3), который опосредует взаимодействие с некоторыми белками. Далее идет домен BH, который, во-первых, активирует Rho-ГТФазный белок (GAP), а во-вторых, взаимодействует с фосфатазой PTEN. С-концевые домены Src-гомологии 2 (SH2), разделены промежуточным -SH2 (iSH2), который взаимодействует с ABD-доменом p110.

Каталитическая субъединица также состоит из 5 доменов [7]. Первый, N-концевой адапторсвязывающий домен (ABD), который образует контакты с iSH2 доменом регуляторной субъединицей. Второй, Ras-связывающий домен (RBD), взаимодействует с Ras-ГТФазным белком. Третий, домен C₂, взаимодействует с липидными слоями мембран. В домене Helical расположена небелковая часть (липид). Данный домен участвует в опосредованных контактах с p85, которые негативно регулируют активность p110. Домен, в котором находится активный сайт связывания АТФ называется каталитическим, и он находится на С-конце. Каталитический домен состоит из двух долей, N-концевой доли и С-концевой доли. Между двумя долями находится активный сайт, который связывает субстрат, наш ингибитор, или АТФ.

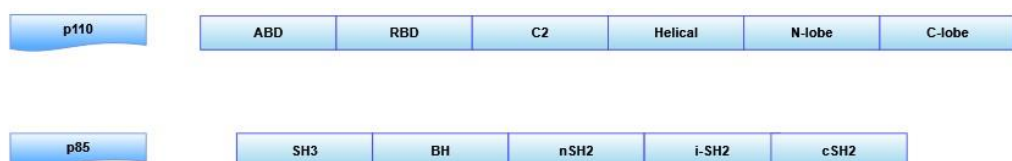


Рисунок 2- Доменная структура РІЗК

АТФ связывается с белком посредством водородных связей. Адениновый фрагмент располагается в шарнирной области, и аминогруппа аденина связывается с глутамином. Для разных изоформ РІЗК порядковый номер аминокислоты может отличаться, например, для РІЗК δ это Glu826, а для РІЗК γ это будет Glu880. Азот в пиримидиновом цикле, расположенный рядом с аминогруппой, также участвует в связывании [8]. Он связывается с валином, для РІЗК δ это Val828 [9]. Многие ключевые взаимодействия, наблюдаемые между АТФ и белком, сохраняются при связывании ингибиторов.

1.3 Ингибиторы РІЗК

По своей структуре ингибиторы РІЗК часто напоминают АТФ, поэтому в качестве скаффолда выступает пиримидин или связанные с ним аналоги, например, пурины, тиенопиримидины, пирролотриазины. Из скаффолдов представленных на рисунке 3 можно разработать ингибиторы пропеллерного типа.

Ингибиторы пропеллерного типа представляют собой структуру, в которой центром является бициклическая или моноциклическая гетероарильная система, от которой отходят три заместителя. Внешне такая структура напоминает пропеллер, поэтому они и получили такое название. Ингибиторы такого типа интересны своим расположением в активном сайте. Каждый из заместителей простирается к определенной области: к шарнирной области, гидрофобному карману и областям аффинного кармана. Связывание с шарнирной областью дает понятие о ферментативной ингибирующей активности, а селективность по изоформе дает связывание с гидрофобным карманом и аффинным карманом [10].

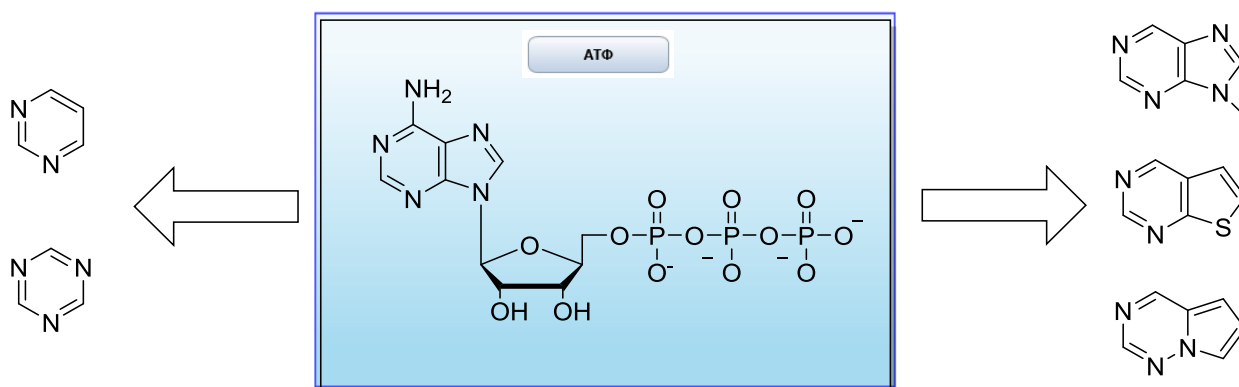


Рисунок 3 – Дизайн ингибиторов PI3K

Пурин достаточно часто встречается в научной литературе как скаффолд для ингибиторов PI3K в силу того, что сам аденин это пуриновое основание. Благодаря наличию пурина ожидается наиболее удобное расположение ингибитора в активном сайте.

Разработки пуриновых ингибиторов ведутся уже не первый год, к примеру в 2012 году Jeremy Murray и соавторы в своей работе использовали пурин как скаффолд [11]. Среди всей синтезированной серии соединение **1** привлекло большое внимание (рисунок 4).

Ключевыми заместителями для связывания являются: бензоимидазольное кольцо, морфолин и пиперазин с изопропанольным заместителем. Азот в бензоимидазоле образует водородную связь с Lys833, морфолин взаимодействует с Val882, а пиперидиновое кольцо с изопропанольным заместителем располагается в гидрофобном кармане и образует гидрофобные взаимодействия с Trp812 (рисунок 5). Murray позиционирует данное соединение как селективный ингибитор PI3K δ , IC₅₀ у данного ингибитора равна 6 нМ.

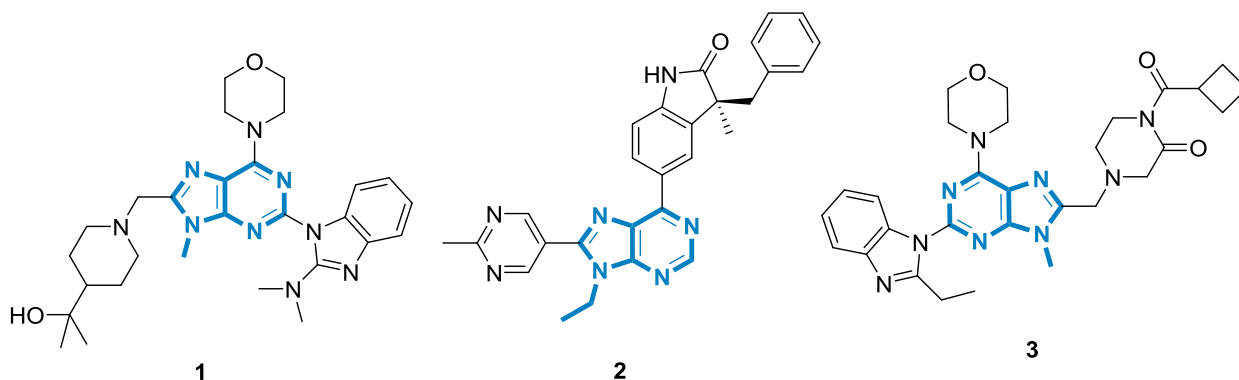


Рисунок 4 – Ингибиторы PI3Kδ на основе пурина

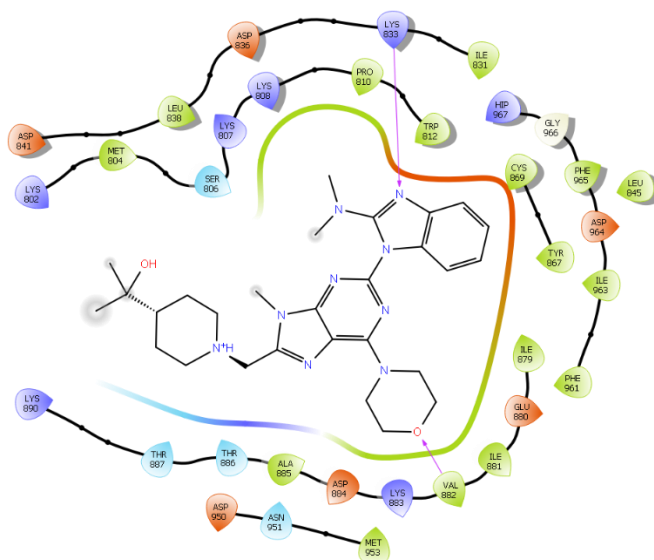


Рисунок 5 – Взаимодействие ингибитора **1** с PI3Kγ (PDB: 4GB9)

Пуриновый скаффолд был замечен и в последних разработках ученых. В статье 2020 года был предложен селективный ингибитор **2** по изоформе дельта, $IC_{50}=1.9$ нМ [12]. В данном случае авторы использовали бензилоксииндоловый и пиримидиновый заместители. При связывании бензилоксииндол располагается в гидрофобном кармане и взаимодействует с Asn836, а N(1) в пуриновом цикле связывается с Val828.

Wei-Qiong Zuo и сотрудники также в 2020 году синтезировали ингибитор WNY1613 (**3**) [13]. Данный ингибитор можно назвать аналогом ингибитора, что синтезировал в 2012 году, только вместо пиперидинового

кольца с изопропанольным заместителем Z_{uo} использовал пиперазин-2-он. Данный ингибитор также является селективным и направлен на ингибирование PI3K δ , значение IC_{50} составило 1.2 нМ. Такая селективность ингибитора обусловлена наличием пиперазинона и циклобутанкарбонильному заместителя. Циклобутанкарбонильный заместитель располагается на «триптофановой полке», образованной Thr750 и Trp760 в PI3K δ , в то время как для других изоформ из-за структурных особенностей данный заместитель будет, наоборот, мешать связыванию.

Разработка тиенопиримидиновых ингибиторов также как и пуриновых ведется не первый год. Примечательно то, что ингибиторы на основе тиенопиримидина чаще позиционируются как ингибитор PI3K α , реже PI3K δ . В 2011 году Daniel Sutherlin и соавторы разработали ингибитор GDC-0980 (**4**) (рисунок 6), который в данный момент проходит клинические испытания [14]. Кристаллическая структура ингибитора с PI3K γ показала, что ингибитор располагается так, что пиперазиновое кольцо находится в гидрофобном кармане, морфолин связывается с Val882, а аминогруппа связывается с карбонильными атомами кислорода Asp841 и Asp964 (рисунок 7). По результатам исследований выяснилось, что данный ингибитор лучше взаимодействует с PI3K α и PI3K δ , значение IC_{50} составило 4.8 нМ и 6.7 нМ соответственно.

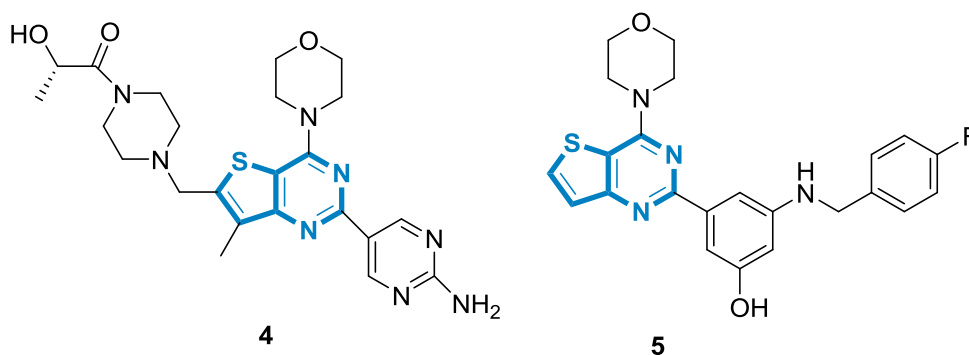


Рисунок 6 – Ингибиторы на основе тиенопиримидина

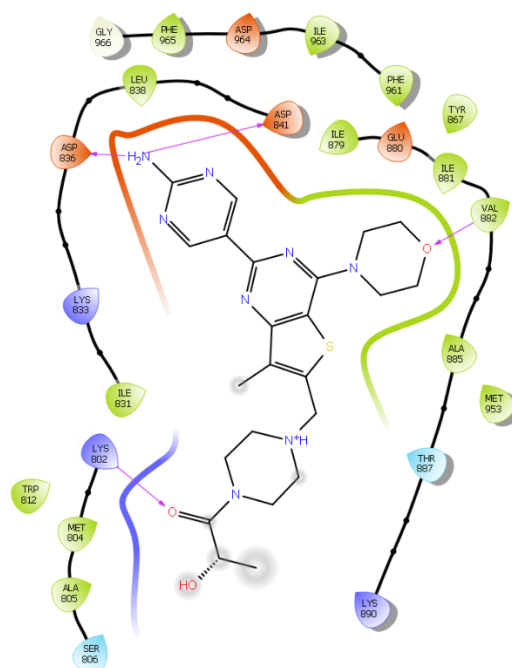


Рисунок 7- Взаимодействие ингибитора **4** с PI3K γ (PDB: 3TL5)

В 2017 году был предложен тиенопиримидиновый ингибитор **5** [15]. Данный ингибитор интересен наличием крупного заместителя, который не только занимает гидрофобный карман, но и участвует в связывании. Наличие морфолина обеспечило взаимодействие с Val851, фтор образует водородную связь с гидроксильной группы Ser773. Гидроксильная группа в фенольном фрагменте взаимодействует с двумя аминокислотами: Asp810 и Tyr836. Авторы позиционируют данный ингибитор как ингибитор PI3K α , IC₅₀ = 1.02 мкМ.

Тиенопиримидиновый скаффолд встречается в работах ученых и по сей день. В 2020 году несколько исследовательских групп предложили ингибиторы на основе тиенопиримидина. Yan Sun и соавторы сообщили о синтезе новых двух сериях ингибиторов PI3K [16]. В серии, где использовался тиенопиримидиновый скаффолд авторы статьи заинтересовались ингибитором с морфолиновым заместителем **6** (рисунок 8). Интересным моментом является то, что с Val851 связывается не морфолин, а азот в тиенопиримидиновом цикле. В свою очередь азот в пиридиновом цикле с помощью воды взаимодействует с Tyr836 и Asp810, а азот в

сульфонамиде с Lys802 (рисунок 9). Результаты молекулярного докинга дают понять, что данный ингибитор хорошо связывается с PI3K α в активном сайте, и значение IC₅₀ = 7.2 нМ это подтверждает. Хорошее значение IC₅₀ и для PI3K δ , IC₅₀ = 3.9 нМ.

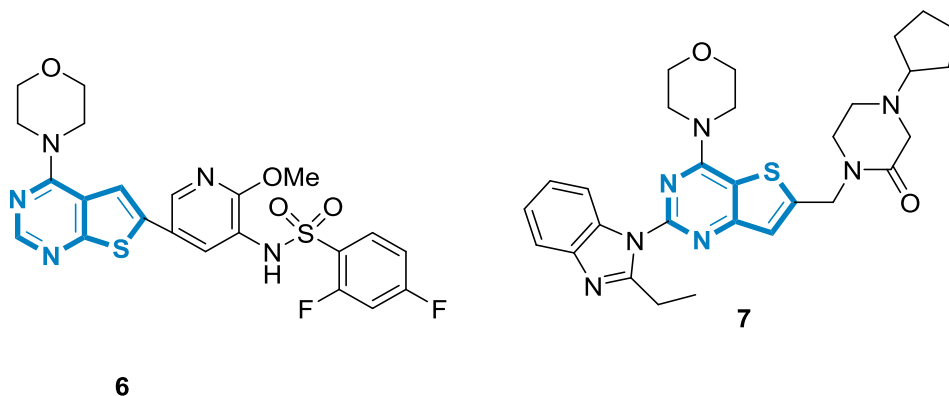


Рисунок 8 – Ингибиторы на основе тиенопиримидина за 2020 год

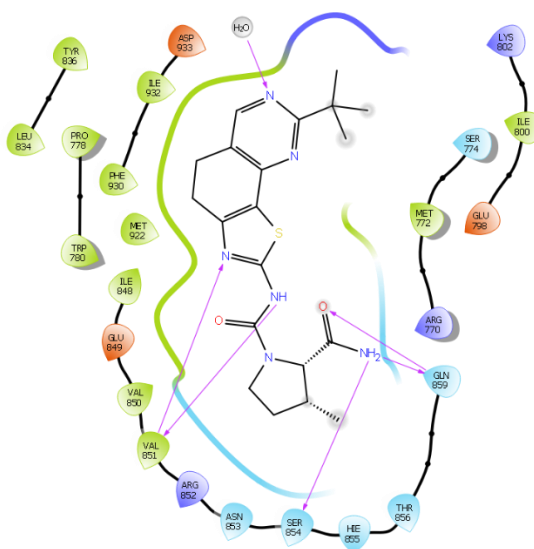
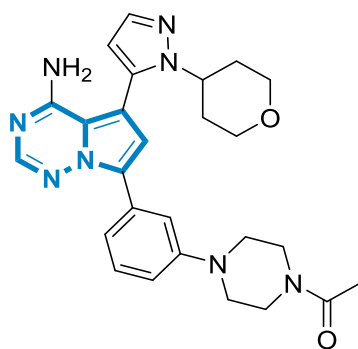


Рисунок 9 – Связывание ингибитора 6 с PI3K α (PDB: 4ZOP)

Другая же исследовательская группа в 2020 году разработала селективный ингибитор 7 PI3K δ , IC₅₀ = 2.9 нМ [17]. Из всех рассмотренных тиенопиримидиновых ингибиторов данный ингибитор показал наилучшее значение IC₅₀. Это обусловлено тем, что в его структуре содержится пиперазин-2-он. Данный заместитель при связывании располагается в

«триптофановой полке», что дает хорошее сродство именно к изоформе PI3K δ . Кроме того, морфолин связывается с Val828, а атом азота бензимидазола с Lys779.

В 2017 году Lan-Ying Qin и соавторы разработали ингибитор **8** на основе пирролотриазинового скаффолда (рисунок 10), IC₅₀=2.4 нМ [18]. Была получена рентгеновская сокристаллическая структура с киназным доменом PI3K δ , которая демонстрировала такое же шарнирное связывание, а именно пирролотриазин располагается в шарнирной области и атом азота в триазине связывается с Val828, а NH₂-группа с Glu826. Ацилпиперазиновый цикл располагается в гидрофобном кармане (рисунок 11).



8

Рисунок 10 – Ингибитор на основе пирролотриазина

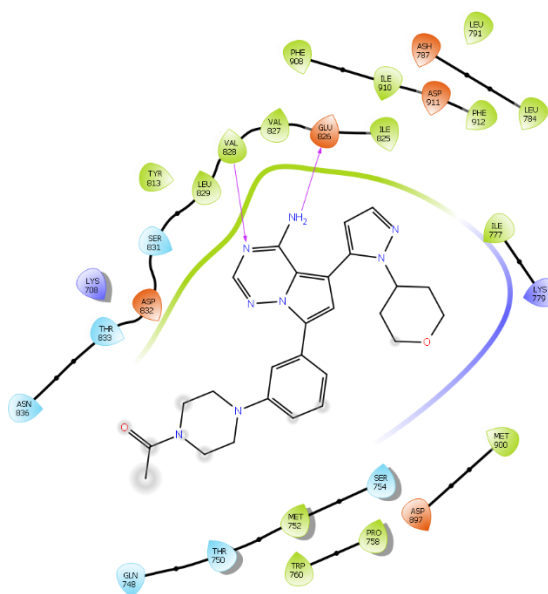


Рисунок 11 – Связывание ингибитора **8** с PI3K δ (PDB: 5UBT)

пирролопиримидин образует водородные связи в шарнирной области с Glu826 и Val828. Лучшую ингибирующую способность соединения **13** можно объяснить лучшим расположением его в активном сайте киназы, и как следствие большим количеством водородных связей между ингибитором и аминокислотами активного сайта.

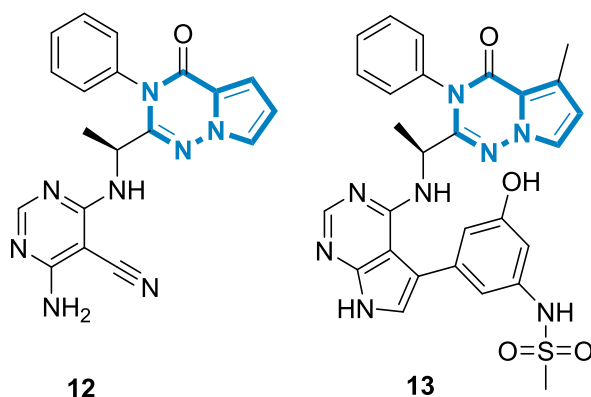


Рисунок 13 – Структура ингибиторов

Просмотрев все вышеупомянутые ингибиторы с пирролотриазининовым скаффолдом можно сделать вывод, что они все селективны по отношению к PI3K δ и при этом с хорошей ингибирующей активностью, значения IC₅₀ разнятся от 3.9 нМ до 0.2 нМ.

Среди множества исследуемых разнообразных ингибиторов до клинических испытаний доходят единицы. Ингибитор ВКМ 120 (**14**), разработанный в 2011 году на основе пиримидина входит в тот немногочисленный список [22]. Данный ингибитор является рап-ингибитором, то есть он с одинаковым успехом ингибирует все 4 изоформы PI3K. К примеру, для изоформы PI3K α значение IC₅₀=0.052 мкМ, а для PI3K δ IC₅₀=0.116 мкМ. Сокристаллическая структура ингибитора с PI3K γ дает понять, как происходит их взаимодействие. Морфолин взаимодействует с Val882 в шарнирной области, а аминопиридиновый цикл связывается с Asp836, Asp841 и Tyr867 через водородные связи (рисунок 14).

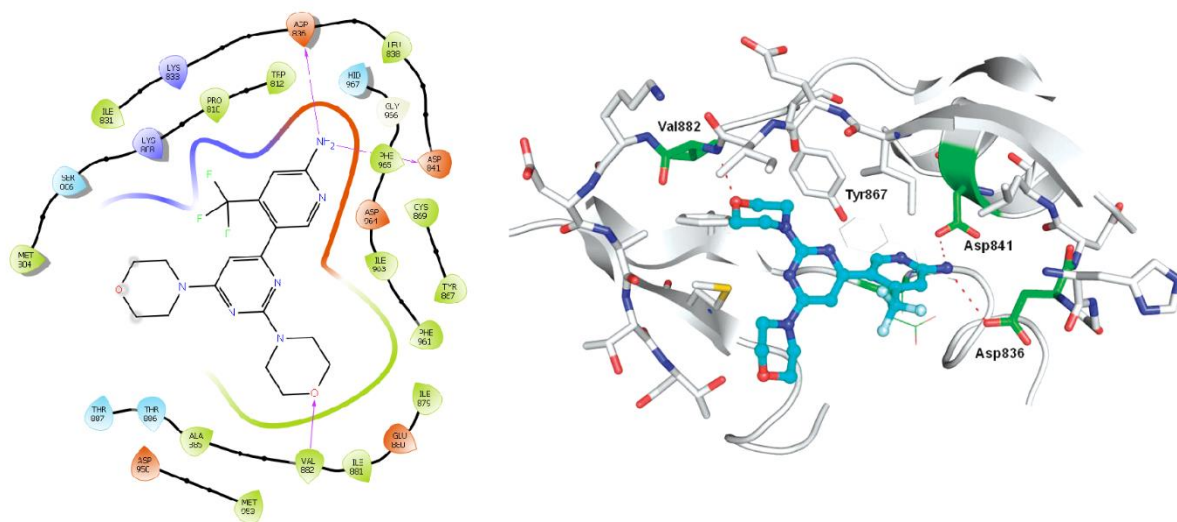


Рисунок 14 – Связывание ингибитора **14** с PI3K γ (PDB: 3SD5)

Исследование пиримидиновых ингибиторов активно ведутся, так в 2020 году был разработан ингибитор PI3K α **15** (рисунок 15), IC₅₀=18 нМ [23]. Ингибирование изоформы PI3K δ идет практически в 9 раз хуже, IC₅₀=160 нМ. Исходя из структуры ингибитора **15**, его можно назвать миметиком ингибитора ВКМ 120, отличием является наличие пирролидинового кольца. Связывание происходит с помощью морфолина и аминогруппы у пиримидинового заместителя. Среди ингибиторов с триазиновым scaфолдом также встречаются аналоги ВКМ 120.

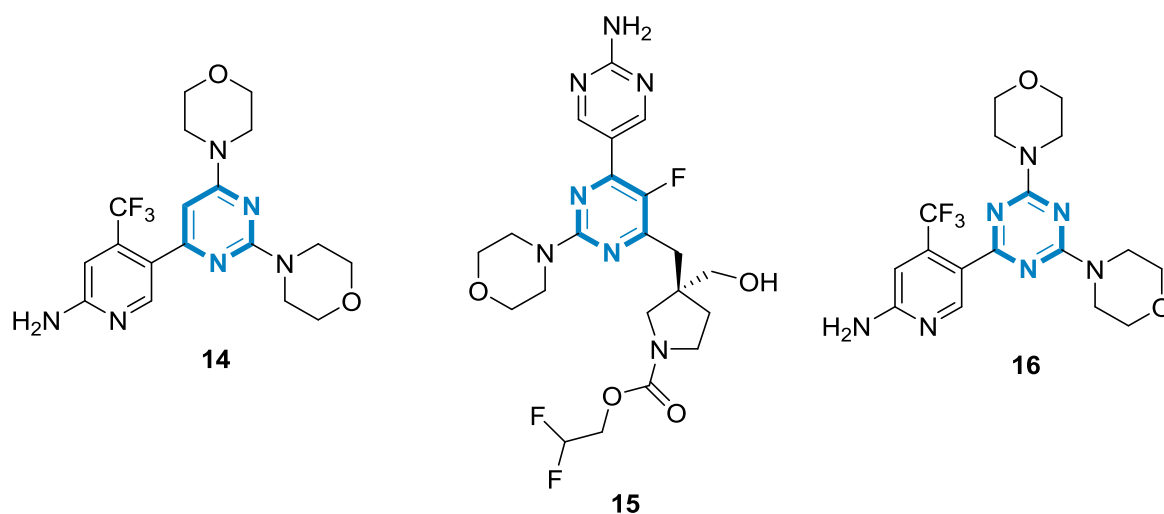


Рисунок 15 – Структура ингибитора ВКМ 120 и его аналогов

К примеру, Florent Beaufils и соавторы предложили ингибитор **16**, в котором пиримидиновое кольцо заменено на триазиновое [24]. Сравнив значения IC_{50} , можно сделать вывод, что ингибируется селективно изоформа PI3K α . Для данной изоформы IC_{50} = 33нМ, а для PI3K δ 451 нМ. В связывании ключевую роль, также как и в ВКМ 120, играет кислород морфолина и аминогруппа в аминопиримидиновом цикле. Ни один из атомов азота в триазиновом цикле в связывании не участвует (рисунок 16).

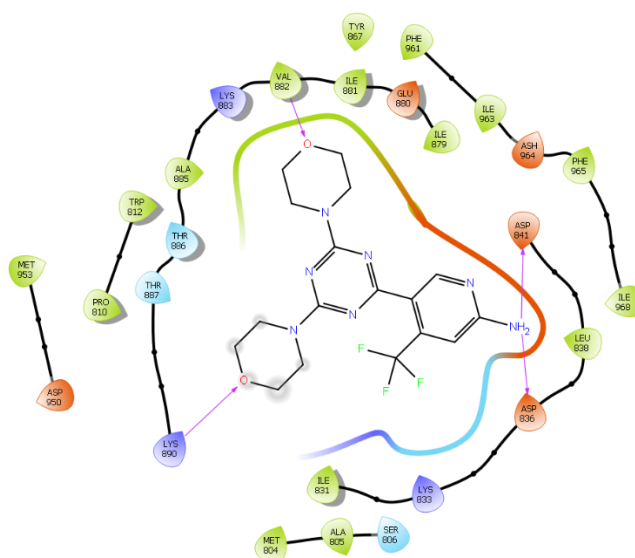


Рисунок 16 – Взаимодействие ингибитора 16 и PI3K γ (PDB: 5OQ4)

1.4 Оценочные функции

Glide является скоринговой функцией, с помощью которой описывается способность лигандов связываться с белком. Используется два протокола стыковки: протокол стандартной точности (Glide Standard-Precision) и протокол дополнительной точности (Glide Extra-Precision). В этих функциях используются похожие дескрипторы, но они сформулированы для разных целей. К примеру, протокол стандартной точности определяет лиганды, которые имеют разумную склонность к связыванию, даже в тех

случаях, когда расположение лиганда в активном сайте имеет значительные недостатки [25]. Напротив, протокол дополнительной точности более сложная функция, которая налагает серьезные штрафы за позы, которые нарушают установленные принципы физической химии [26].

Основными факторами, способствующими средству связывания белок-лиганд, являются:

вытеснение воды лигандом из «гидрофобных областей» активного сайта белка. Замена молекулы воды на гидрофобную группу лиганда сохраняет благоприятные ван-дер-ваальсовы взаимодействия, устраняя при этом проблемы, касающиеся доступности водородных связей;

взаимодействия белок-лиганд с водородными связями, а также другие сильные электростатические взаимодействия, такие как солевые мостики.

Факторами, которые, наоборот, снижают средство связывание белок-лиганд являются:

эффекты десольватации;

энтропийные эффекты из-за ограничения на связывание движения гибких групп белков или лигандов;

взаимодействие металл-лиганд.

Функция оценки XP Glide представлена в уравнении 1.

$$\text{XP GlideScore} = E_{\text{coul}} + E_{\text{vdw}} + E_{\text{bind}} + E_{\text{penalty}} \quad (1),$$

где E_{coul} - кулоновская энергия взаимодействующих атомов;

E_{vdw} - Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия;

E_{bind} - основные дескрипторы, способствующие связыванию;

E_{penalty} - дескрипторы, которые препятствуют связыванию.

Полный список дескрипторов, использующихся в оценочной функции Glide представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Дескрипторы

Дескриптор	Значение
GScore	Сумма всех дескрипторов, исключая штрафы Eriк
LipophilicEvdW	Гидрофобный потенциал атомов аминокислот белка и лиганда
PhobEn	Расположение лиганда в гидрофобном кармане
PhobEnHB	Наличие водородных связей в гидрофобном кармане
PhobEnPairHB	Гидрофобно-упакованные коррелированные водородные связи
HBond	Водородные связи
Electro	Электростатические взаимодействия
Sitemap	Связи лиганд-рецептор, не относящиеся к водородным, гидрофильным и гидрофобным взаимодействиям
π -Cat	Пи-катионные взаимодействия
ClBr	Наличие атомов хлора и брома в гидрофобной среде
LowMW	Лиганд с низкой молекулярной массой
Penalties	Штраф за десольватацию полярных атомов; Штраф за внутрилигандные взаимодействия
HBPenal	Штраф за лиганды с большими гидрофобными взаимодействиями и низким показателем образования водородных связей
ExposPenal	Штраф за взаимодействие растворителя с лигандом
RotPenal	Штраф за вращающиеся части лиганда
Zpotr	Благоприятное электростатическое окружение атомов лиганда в полости белка

2 Обсуждение результатов

Онкогенез — это сложный процесс зарождения опухоли в организме. Ключевой причиной развития опухоли может послужить разного рода мутации [27]. Широким исследовательским интересом является нарушение работы сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR, опосредованное в мутациях в соответствующих генах и влияние этих мутаций на онкогенез. Мутации в генах PIK3R1 и PIK3R2 также обнаруживаются в раковых клетках, что и вызывает повышенную активность PI3K [28], поэтому проблема разработки ингибиторов PI3K является актуальной. Тщательный анализ литературы показал, что перспективными ингибиторами являются ингибиторы пропеллерного типа. К такому типу относят ингибитор ВКМ 120 и его аналоги (рисунок 17). В НИЛ «Функциональные гетероциклические соединения» разрабатываются подходы к синтезу цианопиримидинов с различными заместителями.

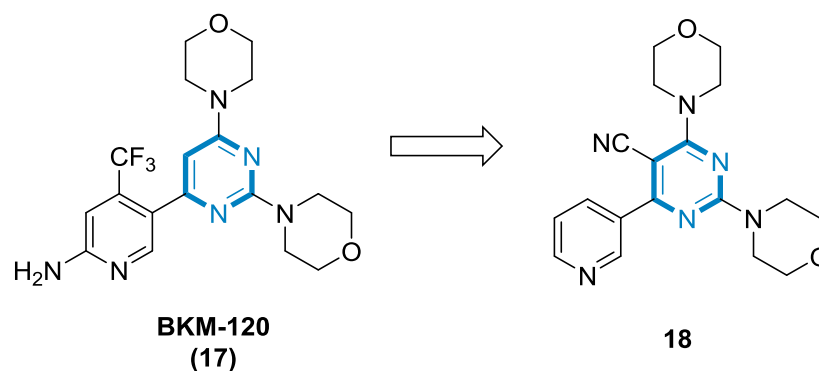


Рисунок 17 – Дизайн аналогов ингибитора ВКМ 120

2.1 Выбор белковых мишеней

На сегодняшний день в Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) находится 156 сокристаллических структур PI3K с ингибитором (таблица 2), но среди такого количества комплексов с хорошим кристаллографическим разрешением меньше 3 Å оказалось 27 комплексов.

Так среди сокристаллизованных структур с РІЗК α только 8 имеют хорошее кристаллографическое разрешение, для РІЗК γ таких структур 17, а для РІЗК δ их всего 2. Для дальнейшей работы было отобрано 42 структуры: 7 для РІЗК α , 24 для РІЗК γ и 12 для РІЗК δ .

Таблица 2 – Количество комплексов с РІЗК в PDB

Изоформа	Количество
РІЗК α	56
РІЗК γ	98
РІЗК δ	12

2.2 Молекулярный докинг

После выбора комплексов из Protein Data Bank [29], их трехмерные структуры были загружены и подготовлены с использованием панели сборки Maestro в пакете Schrödinger [30]. Подготовка происходит с использованием модуля мастера подготовки ProteinPreparationWizard. С помощью модуля Generate Grid Generation в Glide определяется активный сайт для стыковки с лигандом. Для анализа режимов стыковки использовались два разных протокола, протокол стандартной точности (SP) и протокол дополнительной точности (XP).

2.3 Анализ результатов нативного докинга

Полные результаты нативного докинга представлены в приложении А. В таблице 3 представлены 5 комплексов (5XGI, 6OAC, 5JNB, 5OQ4 и 5UBT), которые были выбраны для дальнейших исследований на основе оценочных функций стыковки в формате жесткого и конформационно подвижного лиганда. Также при выборе немаловажным условием было обеспечить разнообразие изоформ.

Были выбраны 2 комплекса с PI3K α , 2 комплекса с PI3K γ и один комплекс с PI3K δ . Все нативные лиганды представлены на рисунке 18. Из представленных данных видно, что наибольший вклад при связывании ингибитора с PI3K α вносят Val851, Tyr836, Asp810.

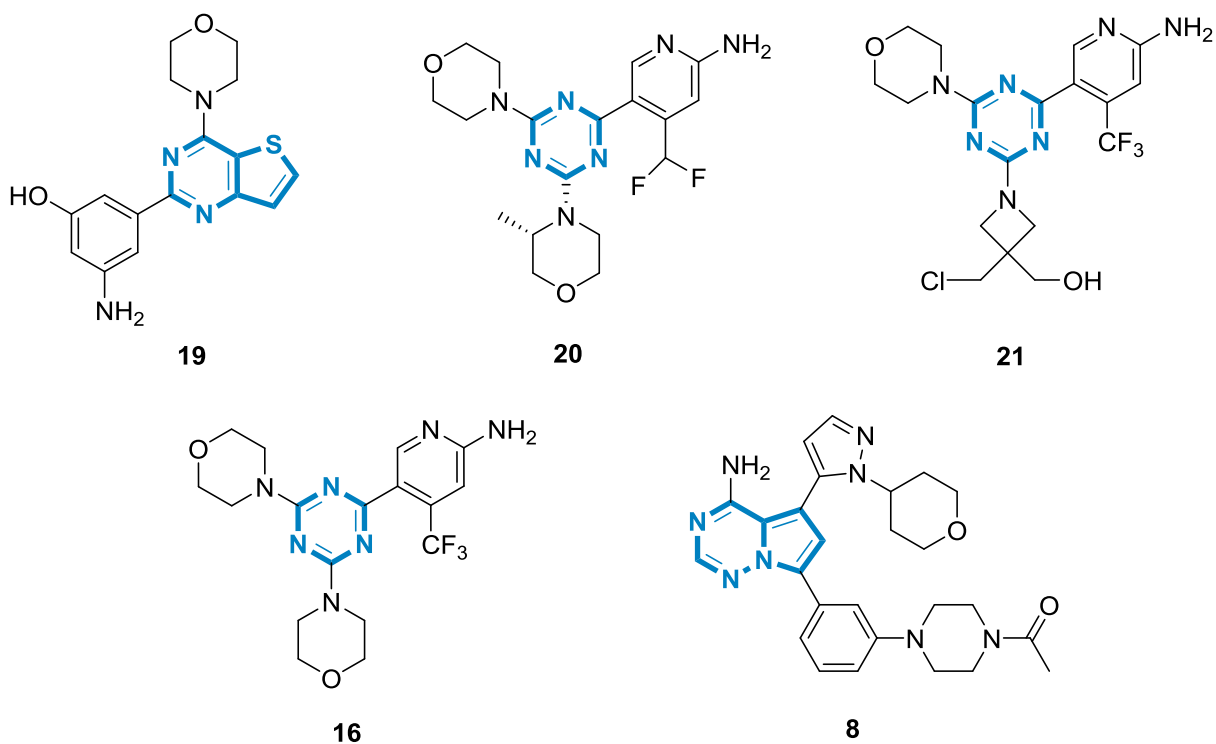


Рисунок 18 – Нативные лиганды

Комплекс 5XGI – это комплекс тиенопиримидинового ингибитора **19** с PI3K α . Взаимодействие ингибитора с киназой происходит с помощью Val851 в шарнирной области, а связывание гидроксигруппы с Tyr836 и Asp810 (рисунок 19). Низкие значения скоринговой функции Glide Score XP -9.097 ккал/моль и среднеквадратичного отклонения RMSD 0.582 Å, приводят нас к выводу о том, что нативный лиганд воспроизводится в активном сайте с минимальными отличиями, поэтому данный комплекс был выбран для дальнейшего молекулярного докинга с исследуемыми соединениями.

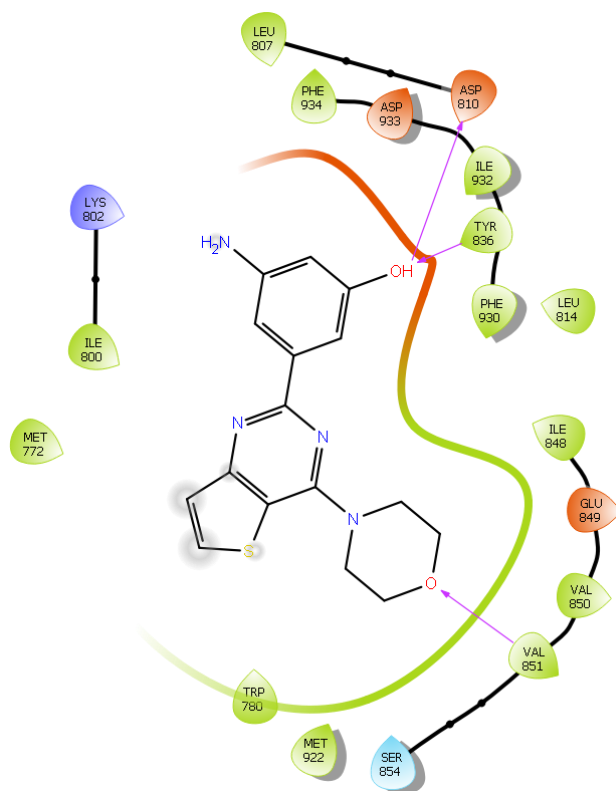


Рисунок 19 – Взаимодействия в комплексе 5XGI

В комплексе 6OAC также присутствует изоформа PI3K α . В этом случае триазиновый ингибитор **20** взаимодействует с теми же ключевыми аминокислотами (рисунок 20). Кислород морфолина взаимодействует с аминокислотой Val851, а гидроксигруппа связывается с аминокислотами Asp810 и Tyr836. Данные нативного докинга Glide Score XP -8.682 ккал/моль и RMSD 1.399 Å подтверждают, что нативный лиганд воспроизводится в активном сайте белка с минимальным отличием от первоочередного комплекса.

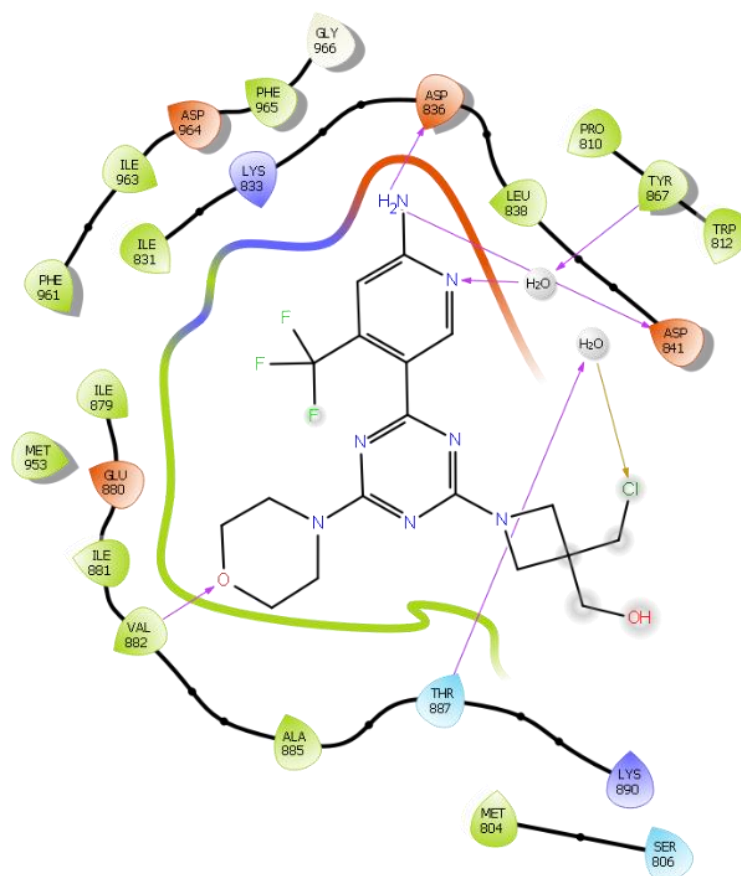


Рисунок 20 – Взаимодействия в комплексе 6OAC

В следующих двух комплексах 5JNB (триазиновый ингибитор **21**) и 5OQ4 (триазиновый ингибитор **16**) ингибиторы связаны с PI3K γ . Наиболее значимые аминокислоты в этом случае: Val882, Tyr867, Asp841 и Asp836. Взаимодействие ингибитора с Tyr867 в комплексе 5JNB происходит посредством водного мостика. Это взаимодействие говорит о важности присутствия воды в активном центре PI3K γ для данного ингибитора. Нативный докинг показал, что стыковка лиганда с активным центром белка воспроизводится с минимальным отличием от первостепенного комплекса, Glide Score XP -6,614 ккал/моль, RMSD (SP) 1.121 Å. В случае комплекса 5OQ4 взаимодействия с Tyr867 отсутствует и присутствие воды в активном центре не играет такой значительной роли (рисунок 21).

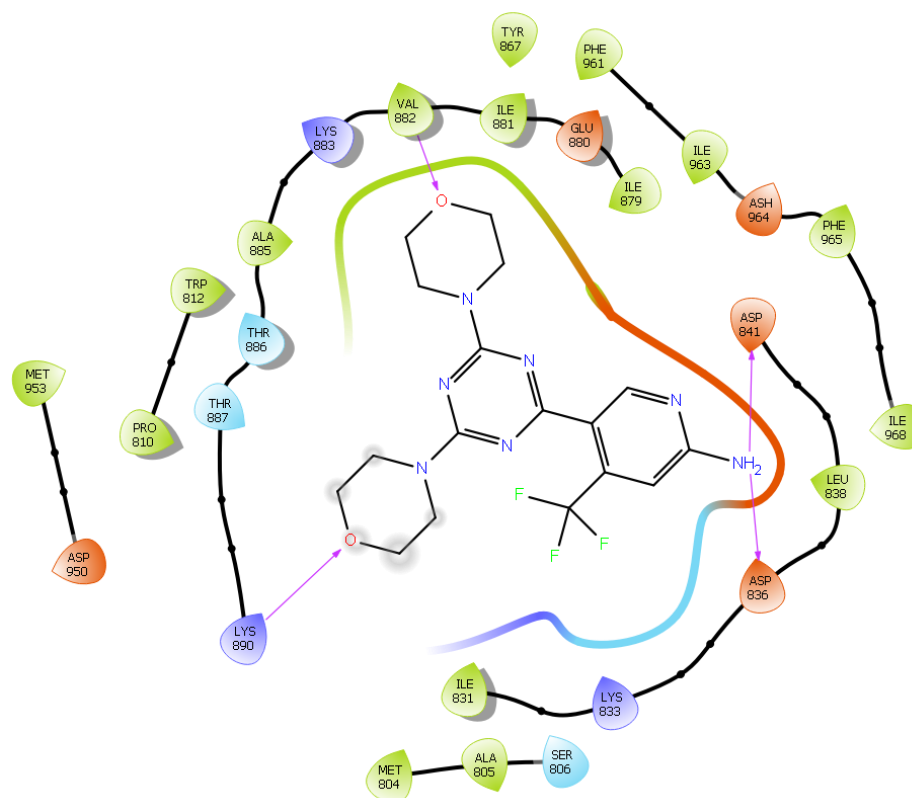
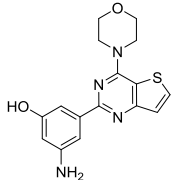
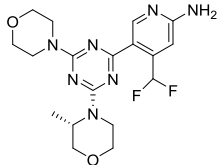
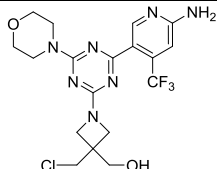
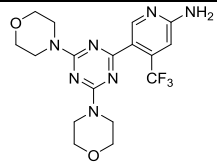
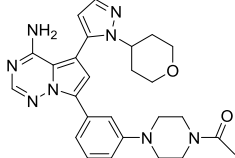


Рисунок 21 – Взаимодействия в комплексе 5OQ4

Нативный докинг и для этого комплекса показал положительный результат Glide Score SP -8.812 ккал/моль и RMSD (SP) 0,355 Å, Общим для 5JNB и 5OQ4 является взаимодействие с Val882, что и определяет ингибирующую активность лигандов.

Последним комплексом является 5UBT (пирролотриазиновый ингибитор **8**), содержащий изоформу PI3Kδ. Важными аминокислотами для связывания являются Val828 и Glu826 (рисунок 22). Лиганд взаимодействует с данными аминокислотами в шарнирной области. Значения Glide Score XP - 9.559 ккал/моль, RMSD 0.962 Å.

Таблица 3 – Результаты нативного докинга для ключевых комплексов

№	Структура	PDB	Изоформа	Год	Оценочная функция glide score				RMSD, Å				Основные взаимодействия
					Конформационно-жесткий лиганд (rigid)		Конформационно-подвижный лиганд (flexible)		Конформационно-жесткий лиганд (rigid)		Конформационно-подвижный лиганд (flexible)		
					SP	XP	SP	XP	SP	XP	SP	XP	
1		5XGI	PI3K α	2018	-10.088	-8.895	-9.656	-9.097	0.281	0.102	0.288	0.582	Val851d Tyr836d Asp810a
2		6OAC	PI3K α	2019	-7.369	-6.365	-8.603	-8.682	0.566	0.564	1.420	1.399	Val851d Asp810a
3		5JHB	PI3K γ	2017	-9.281	-7.136	-8.647	-6.614	1.060	0.977	1.121	6.701	Val882d Asp841a Asp836a
4		5OQ4	PI3K γ	2017	-8.812	-	-	-	0.355	-	-	-	Val882d Lys890d Asp841a Asp836a
5		5UBT	PI3K δ	2017	-9.587	-9.213	-9.454	-9.559	0.857	0.873	1.202	0.962	Val828d Glu826a

2.4 Молекулярный докинг и анализ результатов

В качестве объекта исследования нами использовалась комбинаторная библиотека низкомолекулярных производных 5-цианопиримидина. Библиотека насчитывает 28 соединений, скаффолдом в данных соединениях является 5-цианопиримидин, а ряд заместителей представлен морфолином, пирролидином и другими арильными и гетероарильными фрагментами (рисунок 23). Был осуществлён молекулярный докинг виртуальной комбинаторной библиотеки в активный сайт PI3K.

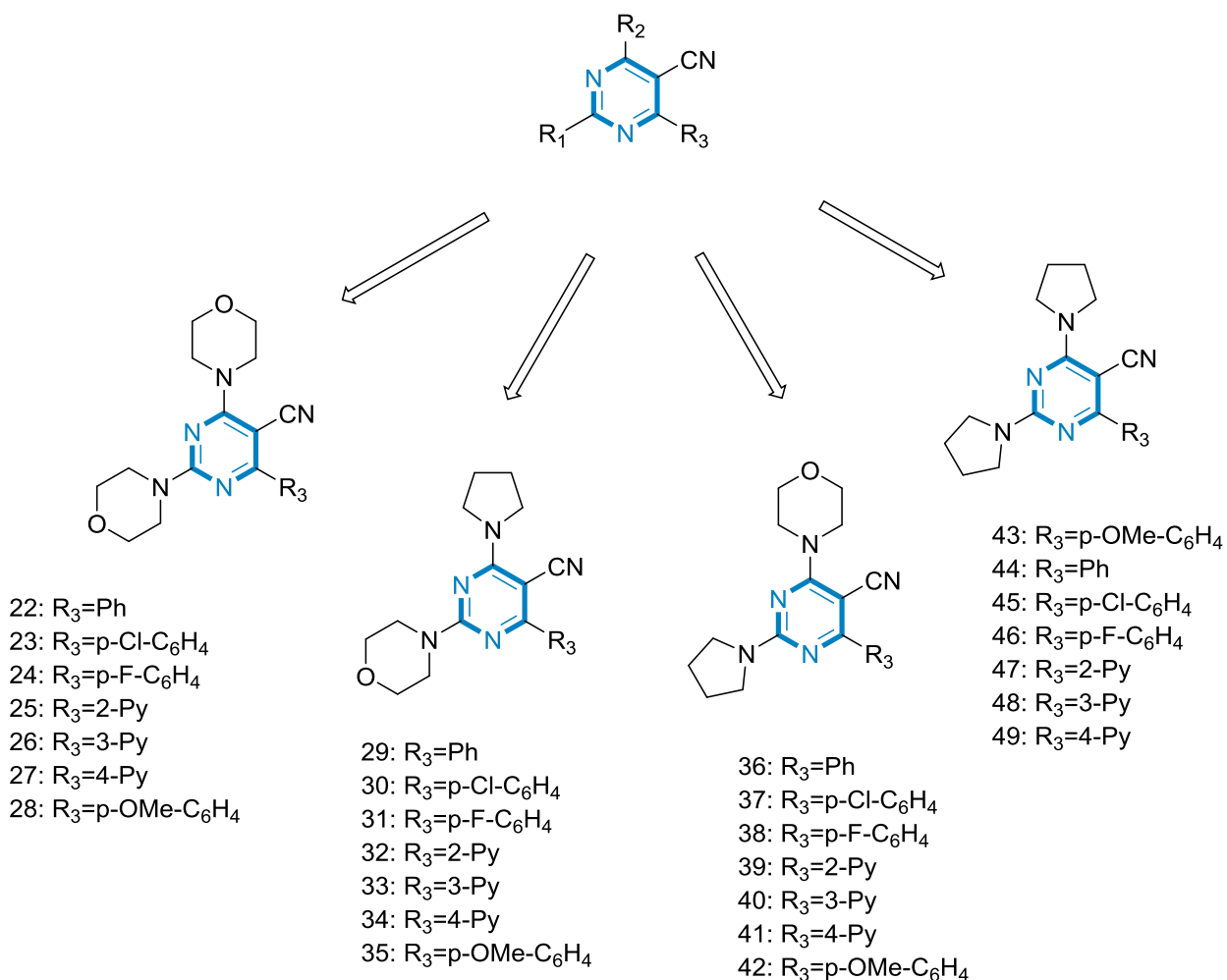


Рисунок 23 – Исследуемые соединения

Для докинга были выбраны пять комплексов 5XGI, 6OAC, 5JNB, 5OQ4 и 5UBT на основе результатов нативного докинга, которые описаны в пункте 2.3. Полные результаты молекулярного докинга для всех пяти комплексов представлены в приложении А.

2.4.1 Анализ результатов молекулярного докинга для PI3K α

Комплексы 5XGI и 6OAC содержат изоформу PI3K α . Результаты молекулярного докинга обсуждаемых соединений для комплекса 5XGI представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты молекулярного докинга исследуемых соединений с PI3K α (PDB: 5XGI)

№	Дескрипторы оценочной функции Glide в расширенном режиме XP											
	XP Hbond	XP PoseRank	XP PhobEn	XP PhobEnB	XP LowMW	XP RotPenal	XP Lipophilic EvdW	XP Electro	XP Sitemap	XP Penalties	XP ExposPena I	XP GScore
27	-1.224	1	-2.375	-1.5	-0.325	0.198	-3.635	-0.496	-0.512	0	0.203	-9.666
41	-1.038	1	-2	-1.5	-0.379	0.215	-3.399	-0.244	-0.382	0	0	-8.727
49	-0.7	1	-1.875	-1.5	-0.432	0.234	-3.204	-0.092	-0.316	0	0	-7.886
33	-0.809	1	-1.176	-1	-0.379	0.215	-3.812	-0.287	-0.294	0	0	-7.542
36	-0.7	1	-1.05	-1	-0.382	0.216	-4.274	-0.154	-0.49	0	1.191	-6.643
22	-0.7	1	0	-0.342	-0.329	0.199	-4.275	-0.116	-0.35	2.4	0.257	-3.256
43	-1.045	1	0	0	-0.335	0.201	-4.023	-0.343	-0.195	2.825	0.137	-2.777
5XGI	-1.575	1	-0.819	-1	-0.405	0	-4.024	-1.034	-0.238	0	0.266	-9.829
ВКМ-120		1	-1.1	-0.5	-0.1	0.1	-4.6	-0.4	-0.3	0	0.2	-7.7

Среди всех 28 соединений именно бисморфолиновое соединение **27** стало лидером, так как значение скоринговой функции для комплекса с соединением **27** (Glide Score XP -9.666 ккал/моль) имела наименьшее значение по сравнению со значением функции для комплекса с нативным лигандом (Glide Score XP -8.829 ккал/моль). Дескрипторы, которые внесли наибольший вклад для комплекса **27** XP Hbond (вклад водородных связей), XP PhobEn (вклад лучшего способа расположения лиганда в гидрофобной

области), XP PhobEn HB (вклад гидрофобно упакованных водородных связей в гидрофобной области). Среди соединений **25-28** с пиридиновым заместителем лучшим лигандом будет соединение **27**, у которого пиридин присоединен через 4 положение. Такая зависимость происходит из-за того, что атому азота легче участвовать в связывании с аминокислотами именно в таком положении. Соединение **27** связывается с киназой посредством водородных связей, а именно с Val851 связывается азот пиридина, с Ser774 кислород морфолина (рисунок 24). Наличие этих водородных связей делает комплекс стабильным, значение XP Hbond -1.224 это подтверждает.

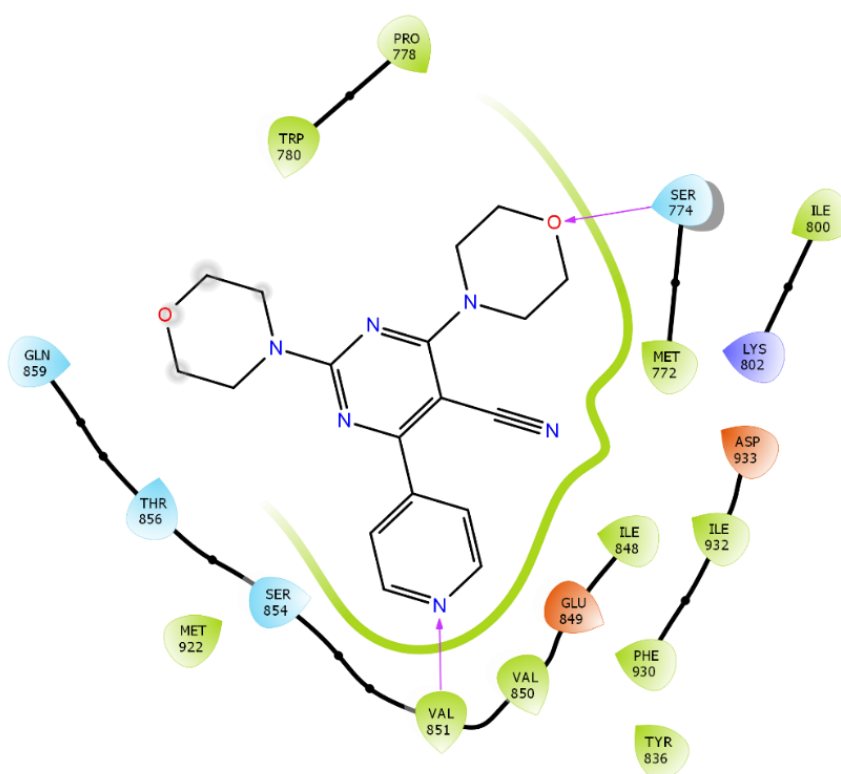


Рисунок 24 – Взаимодействие соединения **27** с PI3Kα

Наилучшее расположение лиганда в гидрофобном кармане (рисунок 25) и образование в нем водородных связей делает комплекс еще более устойчивым. Значение XP PhobEn -2.375 и XP PhobEn HB -1.5 среди всех соединений являются максимальными.

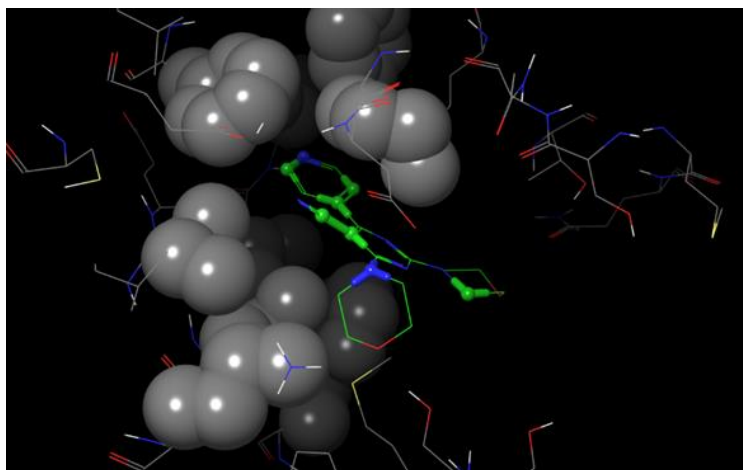


Рисунок 25 – Расположение лиганда **27** в гидрофобном кармане (XP PhobEn)

Другие комплексы с бисморфолиновыми лигандами (**22-28**) являются менее стабильными, чем комплекс с нативным лигандом, на это указывает значение скоринговой функции. Комплекс с соединением **22** имеет достаточно высокое значение скоринговой функции (Glide Score XP -3.256) из-за того, что дескриптор XP PhobEn равен 0, что в свою очередь означает, что лиганд не смог расположиться в гидрофобном кармане наилучшим образом. К тому же на комплекс был наложен штраф XP Penalties 2.4 (рисунок 26). Штраф накладывается в случае десольватации полярных атомов, а также за внутримолекулярные контакты.

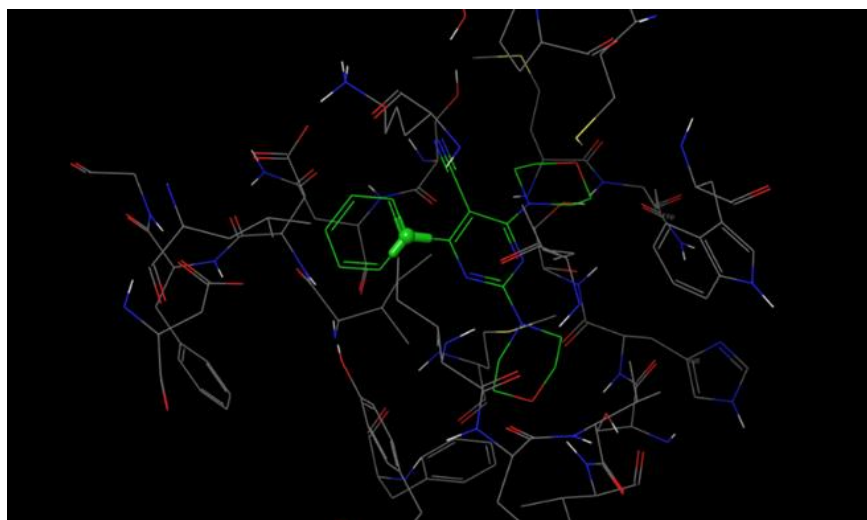


Рисунок 26 – Штраф XP Penalties на структуру **22**

Среди комплексов с соединениями **30-35**, где один морфолиновый фрагмент заменен на пирролидин (R_2) видна такая же корреляция стабильности комплексов, что и для бисморфолиновых соединений. Среди данных комплексов наиболее стабильным будет комплекс с лигандом **33**, у которого пиридин присоединен через 3 положение.

При обратной ситуации для соединений **36-42**, где R_1 пирролидин, а R_2 морфолин стабильность комплексов варьируется тем же образом. Стабильнее будет комплекс **41** с 4 пиридином, комплексы с бензолом и с арильными заместителями будут менее стабильными, так как у этих лигандов присутствует только один заместитель способный образовать водородную связь. Например, для соединения **36** значение скоринговой функции выше, чем для комплекса с нативным лигандом. При связывании с активным сайтом образуется только одна водородная связь через кислород морфолина с Val851 (рисунок 27).

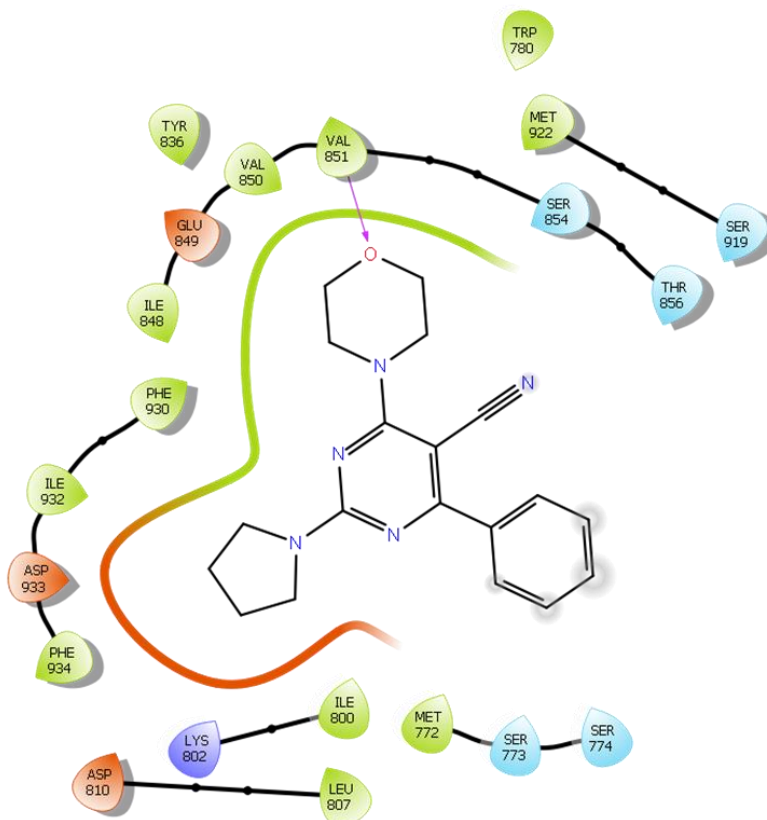


Рисунок 27 - Взаимодействие соединения **36** с PI3K α

Для биспирролидиновых соединений видна общая тенденция повышения энергии комплекса, но для соединения **49** (рисунок 28) за счет наличия в структуре 4-пиридинового заместителя значение скоринговой функции снижается (Glide Score XP -8.273 ккал/моль) и комплекс более стабилен. Большой вклад вносит дескриптор XP PhobEn -1.45 ккал/моль, что указывает на лучший вариант расположения лиганда в гидрофобной области.

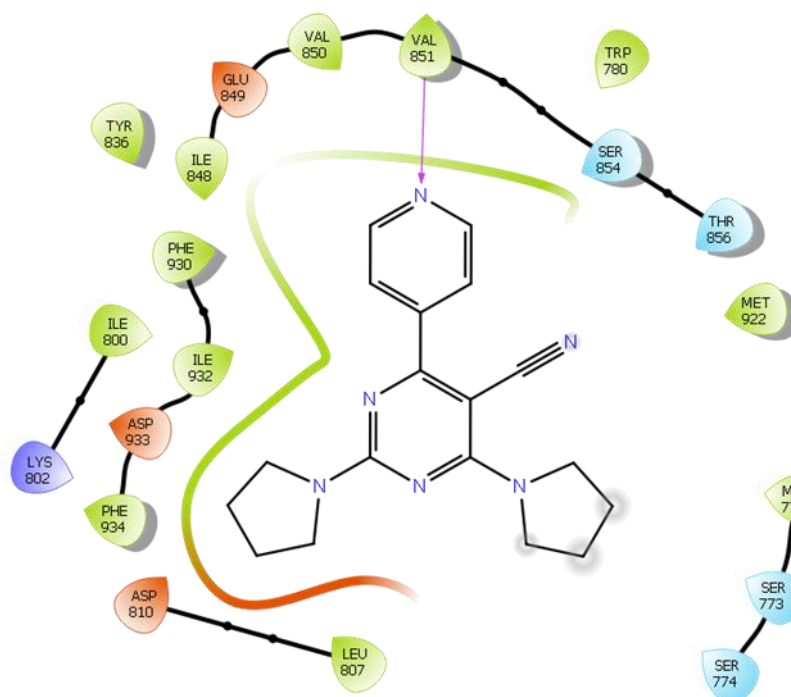


Рисунок 28 – Взаимодействие соединения **49** с PI3K α

Комплекс с биспирролидиновым соединением **43** имеет самое большое значение скоринговой функции Glide Score XP -2.777 ккал/моль. Комплекс не стабилен по ряду причин. Значения дескрипторов XP PhobEn и XP PhobEn НВ равны нулю, такие значения приводит к выводу, что лиганд не может расположиться в гидрофобном кармане. Кроме того, водородную связь при связывании лиганда будет образовывать цианогруппа (рисунок 29), что еще раз подтверждает о посредственном расположении соединения в активном центре.

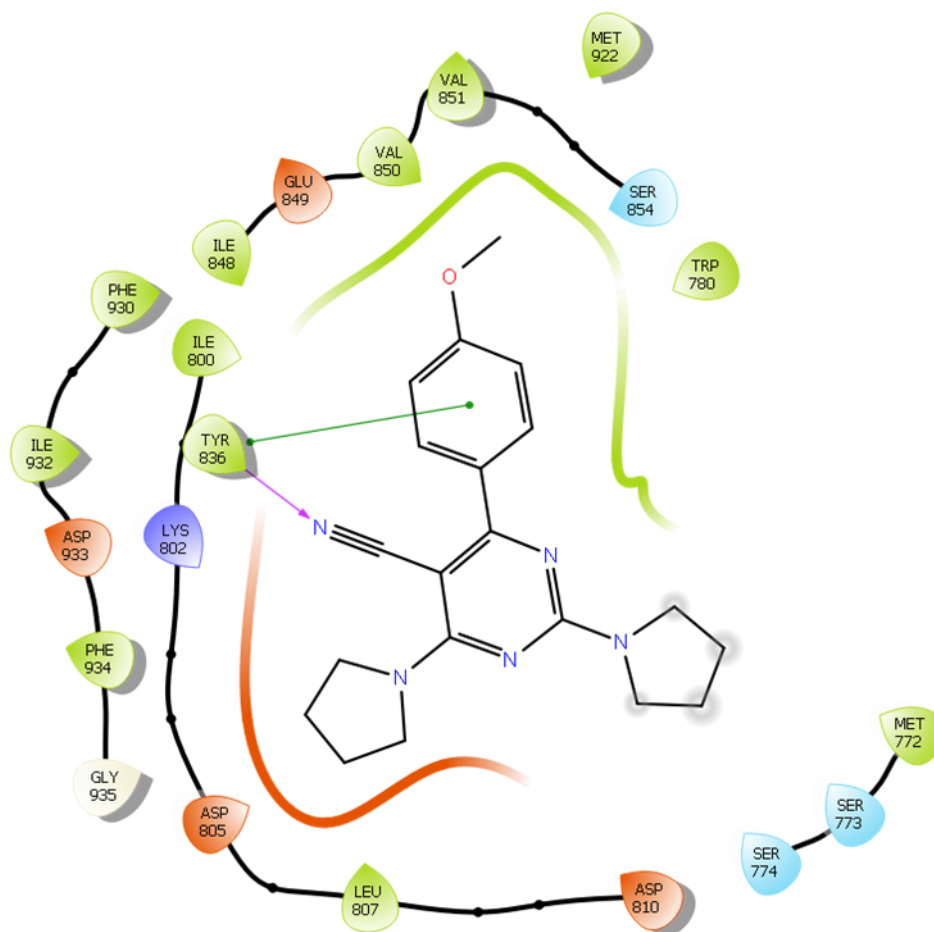


Рисунок 29 - Взаимодействие соединения **43** с PI3K α

Был проведен молекулярный докинг ингибитора ВКМ-120 с изоформой PI3K α (комплекс 5XGI). Сравнив значения скоринговых функций соединений-лидеров с ингибитором ВКМ-120 (Glide Score XP -7.7 ккал/моль) можно увидеть, что только соединения **27** (Glide Score XP -9.666 ккал/моль), **41** (Glide Score XP -8.727 ккал/моль) и **49** (Glide Score XP -7.886 ккал/моль) стыкуются лучше с изоформой PI3K α . Дескрипторы XP PhobEn и XP PhobEn НВ у соединений-лидеров имеют более низкое значение, чем для ВКМ-120, что указывает на то, что данные соединения более лучшим способом могут расположиться в гидрофобном кармане.

Следующий комплекс, с помощью которого проводился докинг это комплекс 6OAC, он также содержит изоформу PI3K α , поэтому следует ожидать, что лидерами будут те же самые соединения **27** и **41** (таблица 5). Их

значение скоринговой функции составило -8.727 ккал/моль и -8.247 ккал/моль соответственно. При сравнении значений Glide Score XP нативного лиганда со всеми исследуемыми соединениями можно увидеть, что с активным сайтом лучше стыкуются 24 соединения из 28.

Таблица 5 - Результаты молекулярного докинга соединений-лидеров с P13Ka (PDB: 6OAC)

№	Дескрипторы оценочной функции Glide в расширенном режиме XP											
	XP Hbond	XP PoseRank	XP PhobEn	XP PhobEnH B	XP LowMW	XP RotPenal	XP Lipophilic EvdW	XP Electro	XP Sitemap	XP Penalties	XP ExposPenal	XP GScore
41	-1.038	1	-2	-1.5	-0.379	0.215	-3.399	-0.244	-0.382	0	0	-8.727
40	-0.7	1	-1.798	-1	-0.379	0.215	-4	-0.127	-0.523	0	0	-8.313
27	-1.024	1	-1.5	-1.5	-0.325	0.198	-3.276	-0.597	-0.222	0	0	-8.247
26	-1.284	1	-1.275	-1	-0.325	0.198	-3.56	-0.346	-0.532	0	0	-8.125
24	-1.405	1	-1.019	-1	-0.269	0.182	-3.783	-0.5	-0.323	0	0	-8.117
49	-0.7	1	-1.875	-1.5	-0.432	0.234	-3.204	-0.092	-0.316	0	0	-7.886
6OAC	-0.920	1	-0.432	0	-0.142	0	-3.815	-0.282	-0.774	0	0	-6.365
ВКМ-120	-0.9	1	-1.3	-0.5	-0.1	0.1	-4.3	-0.5	-0.3	0	0	-7.8

Особенностью комплекса 6OAC является то, что большинство соединений наиболее стабильны, чем это было в комплексе 5XGI. К примеру, бисморфолиновое соединение **24** в комплексе с 5XGI значение скоринговой функции было Glide Score XP -6.086 ккал/моль, а в комплексе с 6OAC значение скоринговой функции выше Glide Score XP -8.117. Большой вклад в стабильность вносит дескриптор XP Hbond -1.405 ккал/моль. Наличие двух морфолиновых заместителей определяет стабильность данного комплекса. Каждый связывается с определенными аминокислотами с Val851 и Gln859 (рисунок 30). Подобного связывания в комплексе 5XGI не наблюдалось, связывался один морфолин с Val851.

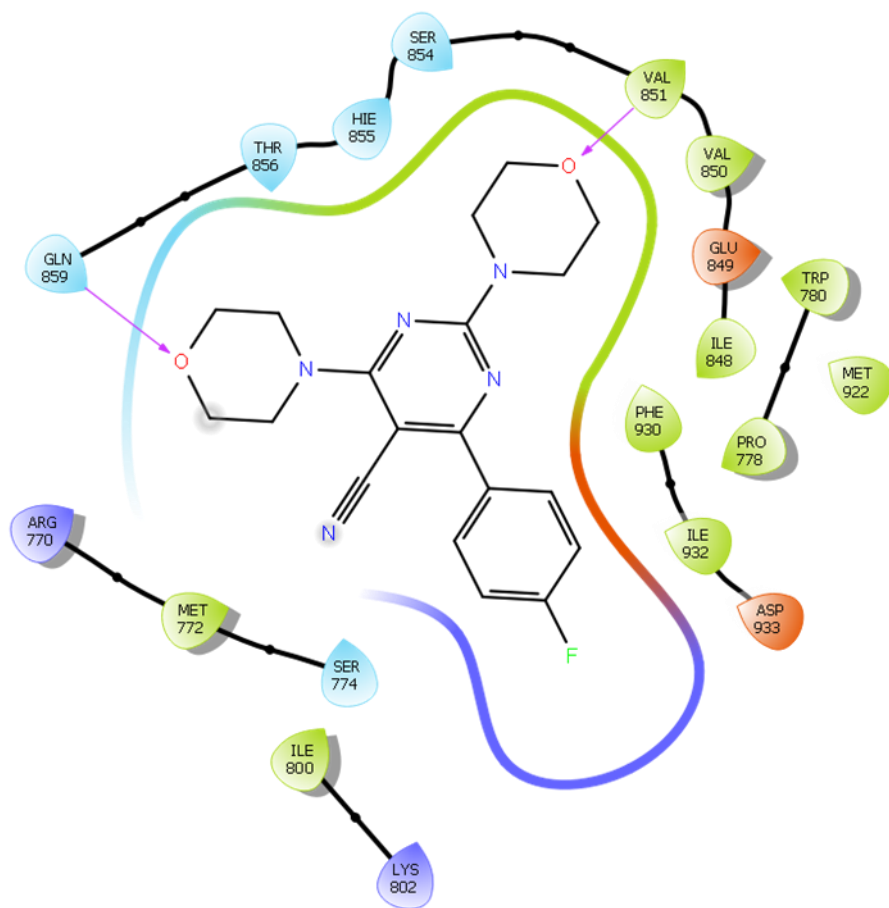


Рисунок 30 - Взаимодействие соединения **24** с PI3K α

Сравнив значения скоринговой функции ингибитора ВКМ-120 и лидирующих соединений можно заметить, что и соединения-лидеры, и ингибитор ВКМ-120 хорошо стыкуются с изоформой PI3K α , так для соединения **26** значение Glide Score XP -8.125 ккал/моль, а для ВКМ-120 значение Glide Score XP -7.8 ккал/моль.

2.4.2 Анализ результатов молекулярного докинга для PI3K γ

Для молекулярного докинга исследуемых соединений с изоформой PI3K γ были использованы два комплекса 5JNB и 5OQ4.

Можно заметить общую тенденцию, что комплексы с бисморфолиновыми соединениями и соединения, где R₁-морфолин, R₂-пирролидин имеют наилучшие показатели XP Gscore. При сравнении значений Glide Score XP нативного лиганда и соединений-лидеров из

таблицы 6 можно заметить, что все исследуемые соединения стыкуются с активным сайтом киназы также хорошо, как и нативный лиганд.

Таблица 6 - Результаты молекулярного докинга лидирующих соединений с P13K γ (PDB: 5JNB)

№	Дескрипторы оценочной функции Glide в расширенном режиме XP											XP GScore
	XP HBond	XP PoseRank	XP PhobEn	XP PhobEnH _B	XP LowMW	XP RotPenal	XP Lipophilic EvdW	XP Electro	XP Sitemap	XP Penalties	XP ExposPena _I	
26	-1.022	1	-0.825	-1	-0.325	0.198	-4.217	-0.498	-0.382	0	0	-8.072
29	-1.298	1	-0.691	-1	-0.382	0.216	-4.369	-0.311	-0.43	0	0.249	-8.016
25	-1.001	1	-0.799	-1	-0.325	0.198	-4.183	-0.463	-0.381	0	0	-7.955
28	-1.33	1	-0.578	-1	-0.229	0.172	-4.014	-0.465	-0.479	0	0	-7.924
31	-1.321	1	-0.559	-1	-0.322	0.197	-4.479	-0.257	-0.432	0	0.257	-7.917
30	-1.243	1	-0.681	-1	-0.267	0.181	-4.299	-0.447	-0.426	0	0.268	-7.915
23	-1.33	1	-0.45	-1	-0.214	0.168	-4.384	-0.321	-0.403	0	0.049	-7.886
22	-1.311	1	-0.606	-1	-0.329	0.199	-3.928	-0.372	-0.444	0	0	-7.792
32	-1.298	1	-0.538	-1	-0.379	0.215	-4.268	-0.308	-0.432	0	0.249	-7.76
33	-1.269	1	-0.469	-1	-0.379	0.215	-4.257	-0.384	-0.417	0	0.269	-7.691
5JNB	-1.720	1	0	-1.0	0	0	-3.380	-0.840	-0.978	0.783	0	-7.136
ВКМ-120	-2.2	1	-0.469	-1	-0.1	0.1	-3.9	-0.8	-0.4	0	0	-9.1

Среди бисморфолиновых структур **22-28** соединения **25** и **26** имеют наилучшие показатели Glide Score XP. Данную зависимость можно проследить по дескриптору XP PhobEn, его значение для соединения **26** (XP PhobEn -0.825 ккал/моль) ниже, чем для соединения **22** (XP PhobEn -0.606 ккал/моль) и нативного лиганда (XP PhobEn 0 ккал/моль), что и подтверждает, что соединение с пиридиновым заместителем находит наилучшее расположение в гидрофобном кармане, чем соединения с фенильным или арильным заместителями (рисунок 31).

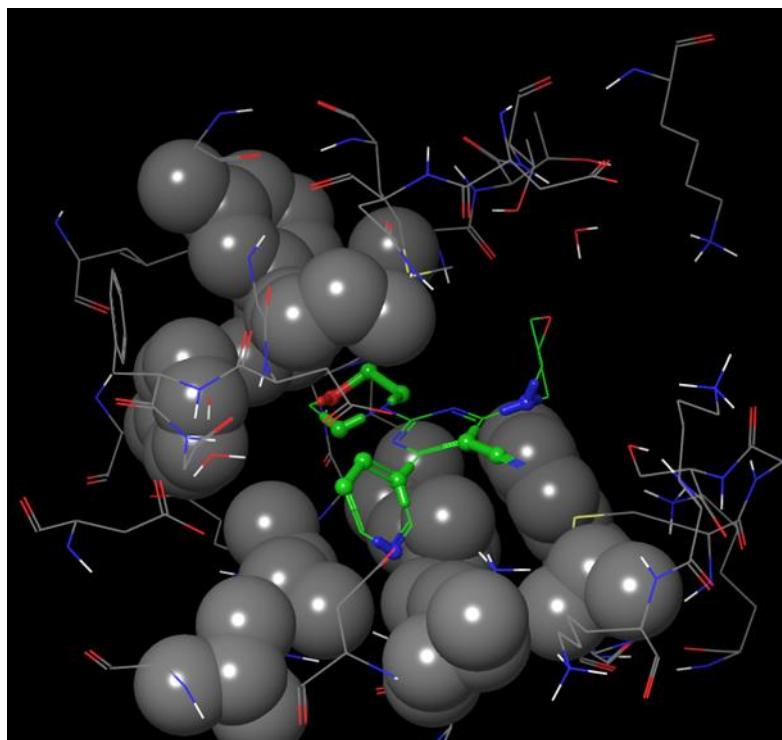


Рисунок 31 – Расположение соединения **26** в гидрофобном кармане (XP PhobEn)

Можно отметить, что среди соединений с пиридиновым заместителем **25-27** наилучшие значения скоринговой функции имеют соединения **24** и **26**, у которых пиридин присоединен к пиримидиновому scaффолду через 2 и 3 положение соответственно (рисунок 32). Такая закономерность характерна и для соединений **32-34**, **39-41** и **47-49**. Обратная ситуация наблюдалась для изоформы РІЗК α (комплексы 5XGI и 6OAC).

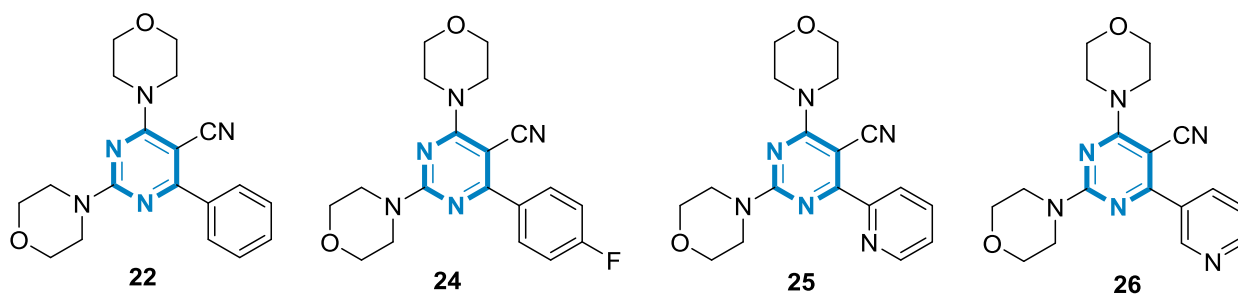


Рисунок 32 – Бисморфолиновые исследуемые соединения

Значение скоринговой функции ингибитора ВКМ-120 Glide Score XP - 9.1 ккал/моль ниже, чем для его аналогового соединения **26** Glide Score XP - 8.072 ккал/моль. Стыковка ингибитора ВКМ-120 прошла успешнее, чем для соединения **26** (рисунок 33), так как упрощение пиридинового фрагмента привело к ряду потерь водородных связей с аминокислотами Asp836, Asp841 и Tyr867, что в свою очередь привело к возрастанию значения Glide Score XP.

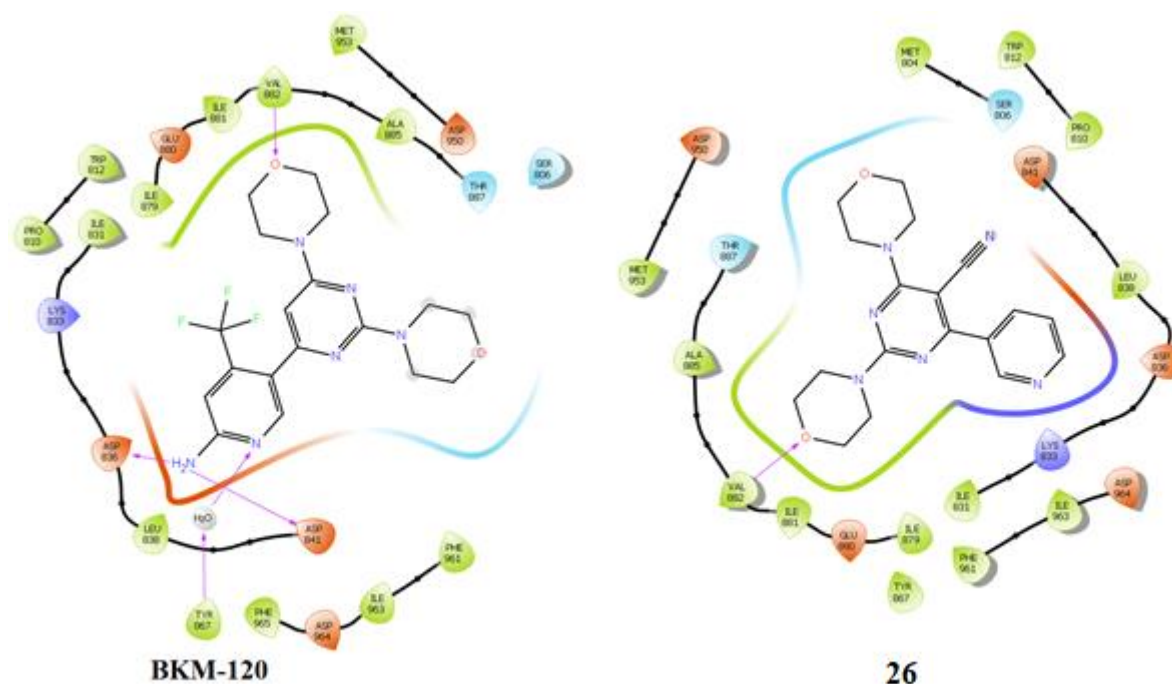


Рисунок 33 – Связывание ингибитора ВКМ-120 и соединения **26** с PI3Kγ

Для комплекса 5OQ4 (изоформа PI3Kγ) характерны те же закономерности, что и для комплекса 5JNB. А именно, комплексы с бисморфолиновыми заместителями более устойчивы, чем комплексы с морфолиновым и пирролидиновым заместителями и с биспирролидиновыми заместителями. Все соединения лидеры, как и нативный лиганд имеют сравнительно похожие значения Glide Score XP. Соединения **25** и **26** среди бисморфолиновых соединений с пиридиновым заместителем имеют лучшее

значение скоринговой функции среди соединений с 2- и 3-пиридиновым заместителем (таблица 7).

Таблица 7 - Результаты молекулярного докинга лидирующих соединений с РІЗК γ (PDB: 5 OQ4)

№	Дескрипторы оценочной функции Glide в расширенном режиме XP											XP GScore
	XP Hbond	XP PoseRank	XP PhobEn	XP PhobEnB	XP LowMW	XP RotPenal	XP Lipophilic EvdW	XP Electro	XP Sitemap	XP Penalties	XP ExposPenal	
49	-0.555	1	-1.35	-0.75	-0.432	0.234	-4.573	-0.067	-0.414	0	0	-7.908
33	-0.7	1	-0.808	-1	-0.379	0.215	-4.684	-0.305	-0.415	0	0.23	-7.846
26	-0.7	1	-0.674	-1	-0.325	0.198	-4.672	-0.407	-0.424	0	0.221	-7.783
25	-0.7	1	-0.664	-1	-0.325	0.198	-4.393	-0.422	-0.409	0	0	-7.715
22	-0.7	1	-0.837	-1	-0.329	0.199	-4.435	-0.427	-0.402	0	0.268	-7.663
30	-0.7	1	-0.79	-1	-0.267	0.181	-4.657	-0.211	-0.415	0	0.221	-7.638
27	-0.7	1	-0.682	-1	-0.325	0.198	-4.59	-0.338	-0.391	0	0.24	-7.588
28	-0.73	1	-0.672	-1	-0.229	0.172	-4.323	-0.325	-0.408	0	0	-7.515
31	-0.7	1	-0.608	-1	-0.322	0.197	-4.56	-0.183	-0.267	0	0	-7.444
23	-0.752	1	-0.638	-1	-0.214	0.168	-4.54	-0.317	-0.338	0	0.245	-7.385
5OQ4	-0.836	1	-0.506	-1	-0.129	0	-3.729	-0.657	-0.679	0	0.247	-7.290
ВКМ-120	-0.9	1	-0.8	-1			-4.8					-8.1

Явным отличием является то, что комплекс соединением **49** для 5JNB менее стабилен (Glide Score XP -6.344 ккал/моль), чем для 5OQ4 (-7,908 ккал/моль). Большой вклад в стабильность комплекса 5OQ4 с соединением **49** по сравнению с 5JNB вносят дескрипторы XP PhobEn=-1.35 ккал/моль и XP Hbond -0.555 ккал/моль. Соединение **49** связывается с активным сайтом с помощью азота пиридина с Val882 (рисунок 34).

Связь с ключевой аминокислотой дает стабильность комплексу и значение дескриптора XP Hbond это подтверждает. Дескриптор XP PhobEn указывает на лучшее расположение лиганда в гидрофобной области, что увеличивает стабильность комплекса (рисунок 35).

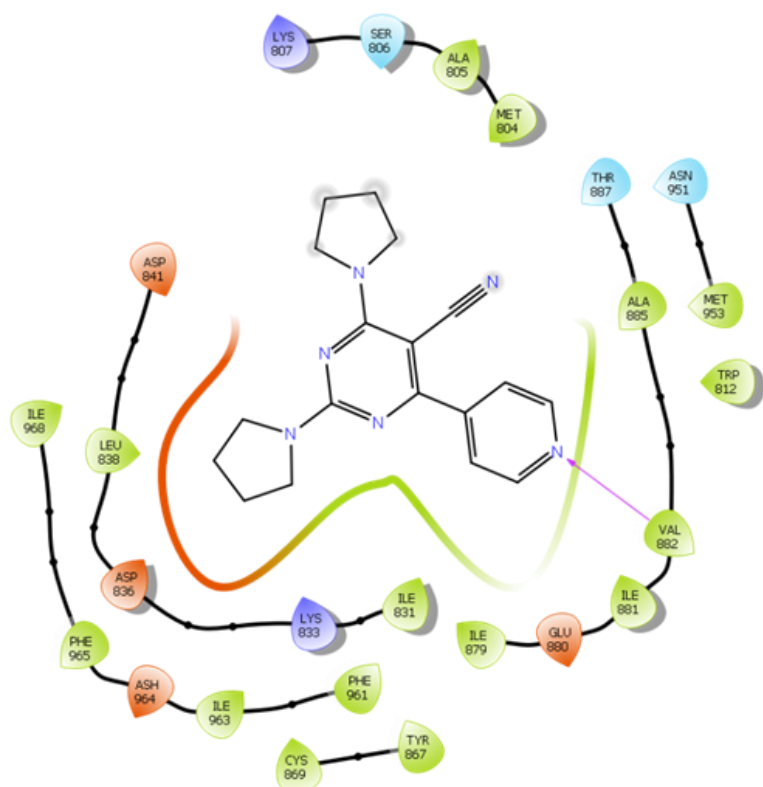


Рисунок 34 - Взаимодействие соединения **49** с PI3K γ

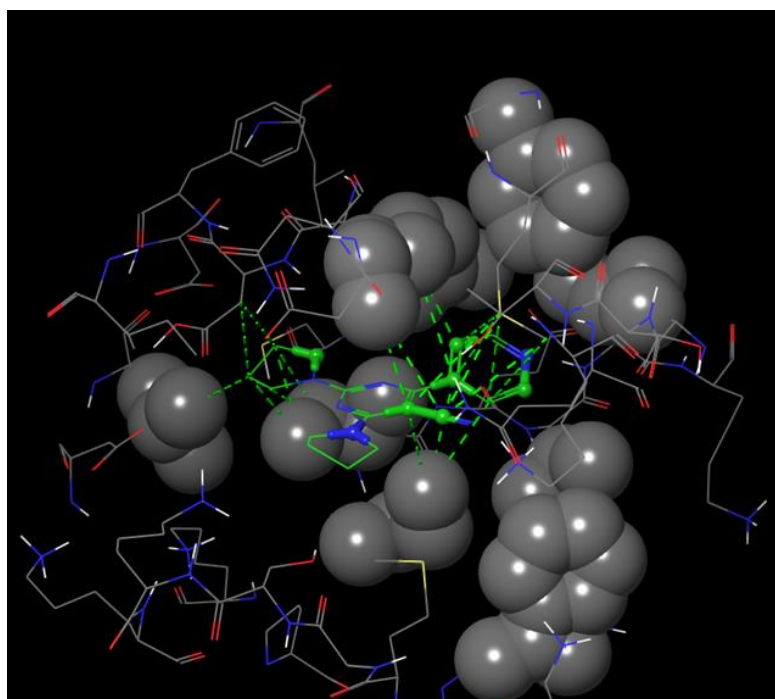


Рисунок 35 – Расположение соединения **49** в гидрофобном кармане

Значение Glide Score XP для ингибитора ВКМ-120 имеет самое низкое значение -8.1 ккал/моль по сравнению с исследуемыми соединениями, что еще раз подтверждает, что упрощение пиридинового заместителя ведет к повышению значения скоринговой функции.

2.4.3 Анализ результатов молекулярного докинга для РІЗКδ

Последний комплекс, для которого осуществлялся молекулярный докинг 5UBT содержит изоформу РІЗКδ. Нативный лиганд лучшим образом стыкуется с активным сайтом киназы, значение скоринговой функции -9.213 ккал/моль (таблица 8). Из исследуемых лигандов только 2 соединения имеют такое же низкое значение скоринговой функции, соединения **41** (Glide Score XP -9.227 ккал/моль) и **49** (Glide Score XP -9.114 ккал/моль). Данные соединения также становились лидерами и для изоформы РІЗКα.

Таблица 8 - Результаты молекулярного докинга лидирующих соединений с РІЗКδ (PDB: 5UBT)

№	Дескрипторы оценочной функции Glide в расширенном режиме XP											
	XP HBond	XP PoseRank	XP PhobEn	XP PhobEnH B	XP LowMW	XP RotPenal	XP Lipophilic EydW	XP Electro	XP Sitemap	XP Penalties	XP ExposPena I	XP GScore
41	-0.66	1	-1.95	-1.5	-0.379	0.215	-4.706	0	-0.026	-0.402	0.181	-9.227
49	-0.7	1	-2.038	-1.5	-0.432	0.234	-4.43	0	-0.031	-0.405	0.187	-9.114
34	-0.619	1	-1.975	-1.5	-0.379	0.215	-4.092	0	-0.015	-0.393	0.188	-8.571
46	-0.659	1	-2.7	0	-0.375	0.213	-3.467	0	-0.255	-0.852	0	-8.094
31	-0.667	1	-2.65	0	-0.322	0.197	-3.384	0	-0.269	-0.873	0.136	-7.833
27	-1.028	1	-1.55	-1.5	-0.325	0.198	-3.125	0	-0.158	-0.237	0	-7.726
26	-0.7	1	-0.3	-1	-0.325	0.198	-4.094	0	-0.125	-0.405	0.255	-6.496
5UBT	-1.330	1	0	0	0	0	-5.240	-1.950	-0.671	-0.393	0.371	-9.213
ВКМ-120	-0.7						-3.9					-6.8

Общая закономерность влияния заместителей заключается в том, что соединения **41**, **49** и **34**, содержащие 4-пиридиновый заместитель имеют наименьшее значение скоринговой функции. Связывание соединения **41** с активным центром показывает, что именно 4-пиридиновый заместитель играет большую роль при связывании (рисунок 36).

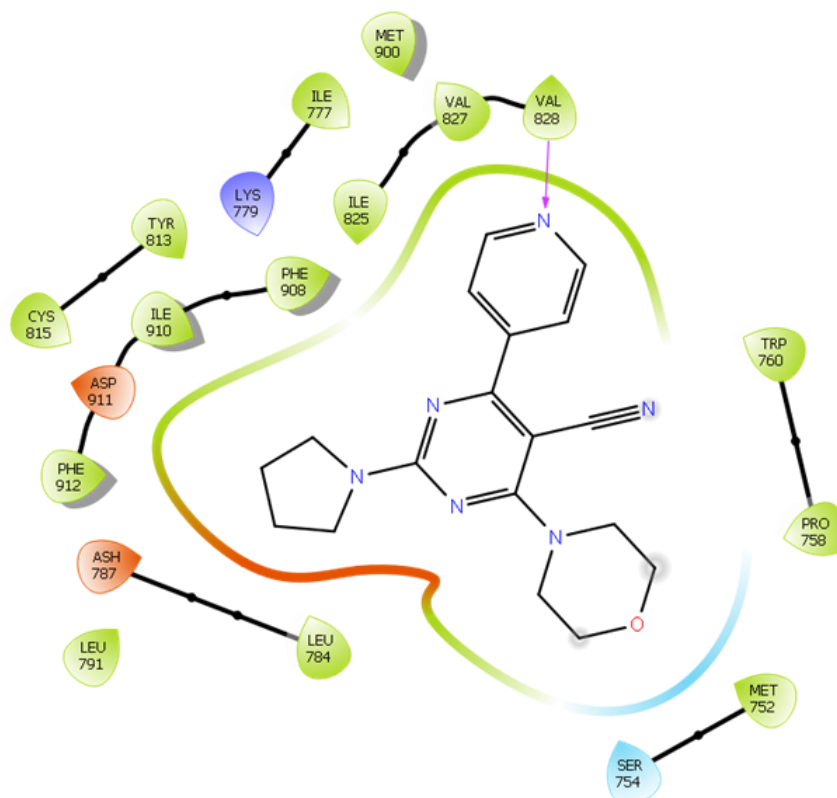


Рисунок 36 - Взаимодействие соединения **41** с PI3Kδ

Комплексы с парафторсодержащими арильными заместителями (**46** и **31**) проявили заметную устойчивость среди всех 28 соединений, но при сравнении значений их скоринговой функции со значением скоринговой функции нативного лиганда указывает на меньшую стабильность данных соединений.

Замена морфолиновых заместителей на пирролидин влияет на стабильность комплекса. Комплексы, где R₂- морфолиновый заместитель и R₁-пирролидиновый заместитель, а также комплексы с биспирролидиновыми

заместителями имеют наибольшую устойчивость, чем другие комплексы. Эту зависимость можно проследить на примере соединений **27** и **41** (рисунок 37), значения скоринговой функции у них достаточно разнятся Glide Score XP - 7.726 и Glide Score XP -9.227. У данных соединений наблюдается только одно различие в количестве морфолиновых заместителей, что указывает на то, что меньший размер пирролидинового заместителя благоприятно сказывается на связывании в активном сайте для изоформы PI3K δ .

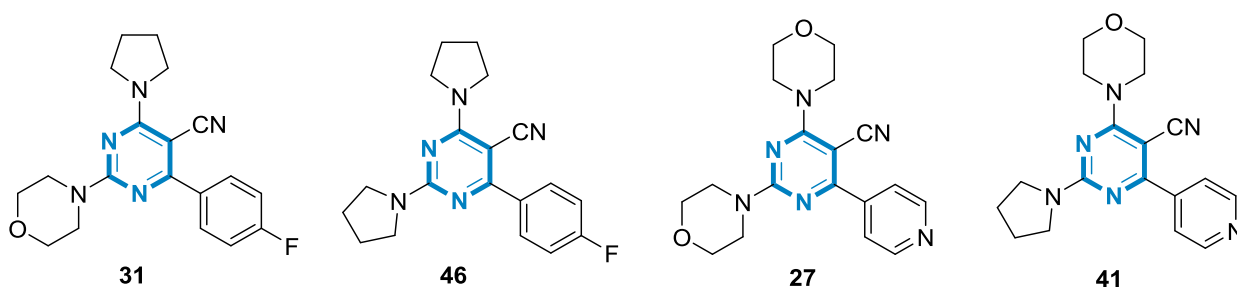


Рисунок 37 – Лидирующие соединения для изоформы PI3K δ

Значение скоринговой функции для ингибитора ВКМ-120 составило - 6.8 ккал/моль. Данное значение выше, чем для нативного лиганда, что указывает на то, что ингибитор ВКМ-120 по сравнению с нативным лигандом не лучшим способом стыкуется с изоформой PI3K δ . Соединение **26** имеет примерно такое же значение скоринговой функции (Glide Score XP - 6.496 ккал/моль), что и ингибитор ВКМ-120.

2.4.4 Основные закономерности структуры ингибиторов PI3K

Проведя анализ молекулярного докинга для комбинаторной библиотеки, состоящий из 28 соединений, можно выделить основные закономерности.

Было изучено влияние фенильного, ряда арильных заместителей и пиридиновых заместителей, присоединенных к пиримидиновому скаффолду через 2, 3 и 4 положение. Наибольшую устойчивость показали комплексы, где заместителем был именно пиридин.

Влияние морфолиновых и пирролидиновых заместителей на устойчивость комплекса значительно и значение скоринговой функции отличается для каждой изформы РІЗК. Так для РІЗК γ лучшей вариацией были бисморфолиновые соединения, а для РІЗК α и РІЗК δ лучшими были соединения, где R₂- морфолиновый заместитель и R₁-пирролидиновый заместитель, а также биспирролидиновое соединение **49** (рисунок 38).

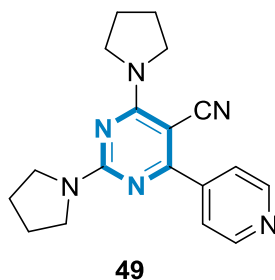


Рисунок 38 – Биспирролидиновое соединение **49**

Соединение **49** является исключением из всех биспирролидиновых заместителей **43-49** за счет наличия 4-пиридинового заместителя. Все остальные соединения имели высокое значение скоринговой функции, что указывает на слабую связь между белком и лигандом из-за потери заместителя способного связываться с ключевыми аминокислотами.

2.4.5 Изоформная селективность

Для изоформы РІЗК γ из 28 соединений выделились два селективных соединения **25** и **26**. Их характерной особенностью является наличие бисморфолиновых заместителей. Для изоформ РІЗК α и РІЗК δ комплексы с данными соединениями являются менее устойчивыми. Значение скоринговой функции это подтверждает.

Как уже упоминалось в литературном обзоре изоформы РІЗК α и РІЗК δ по своей структуре наиболее близки, чем другие, поэтому соединение **41** (рисунок 39) проявляет селективность по изоформе именно с РІЗК α и РІЗК δ . Характерной особенностью данного соединения является наличие 4-пиридина, R₂-морфолинового заместителя и R₁-пирролидинового

заместителя. Именно такое сочетание заместителей дает устойчивость комплексу лиганда с белком.

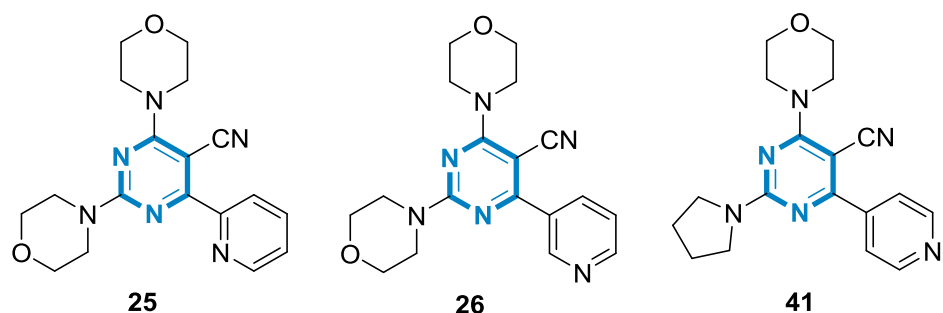


Рисунок 39 – Соединения, проявляющие изоформную селективность

2.4.6 Ингибитор ВКМ-120 и исследуемые соединения

Введение цианогруппы и упрощение пиридинового фрагмента влияет на способ связывания лиганда с активным сайтом. Способ связывания исследуемых соединений отличается от способа связывания ингибитора ВКМ-120 (рисунок 40). Упрощение пиридинового фрагмента ведет к потере ряда водородных связей, что образовывала аминогруппа в ингибиторе ВКМ-120. Потеря водородных связей ведет к снижению стабильности лиганд-протеинового комплекса, что приводит к выводу о дальнейшем исследовании роли заместителей в пиридиновом фрагменте.

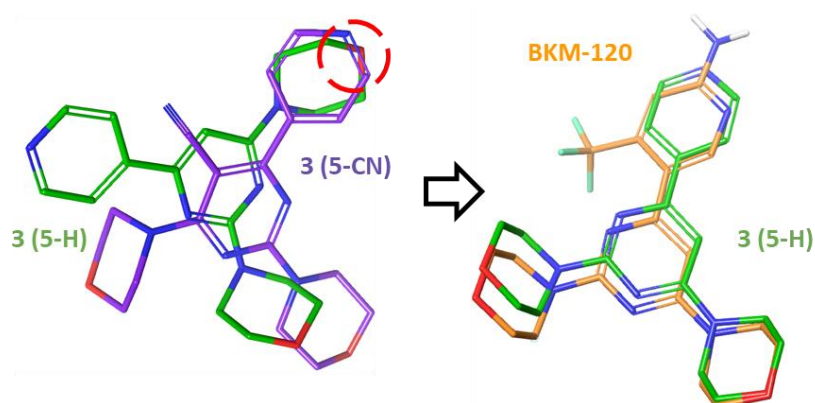


Рисунок 40 – Наложения соединения **27** и ингибитора ВКМ-120

Влияние цианогруппы проводилась с помощью ее удаления из соединения **27** и повторной стыковки. Оказалось, что в случае отсутствия цианогруппы данное соединение стыкуется таким же образом, как и ингибитор ВКМ-120, а также на основе дескрипторов XP PhobEn и XP PhobEn НВ можно сделать вывод, что цианогруппа опосредует более выгодное расположение лиганда в активном сайте (рисунок 41).

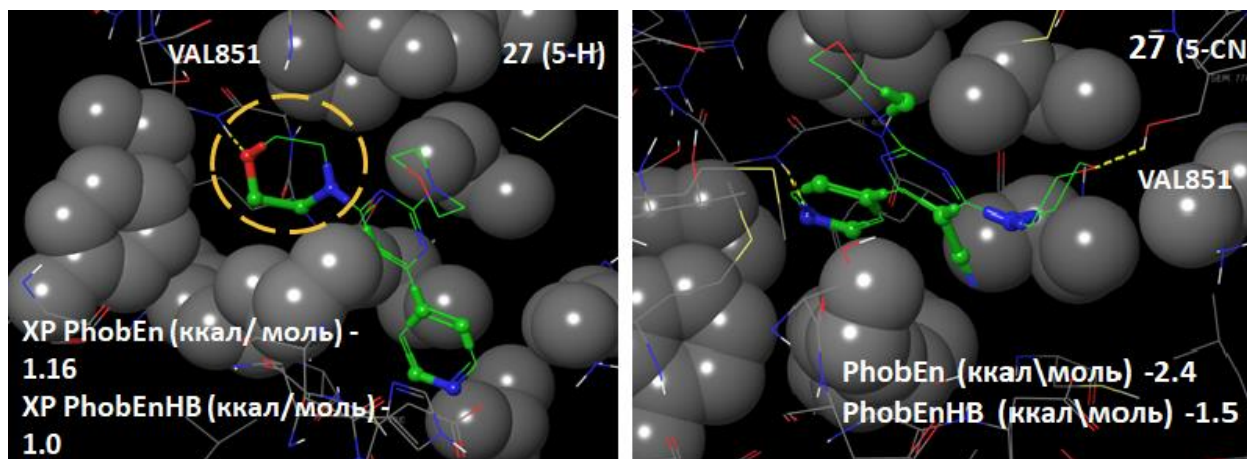


Рисунок 41 – Влияние цианогруппы на расположение в гидрофобном кармане

1. Экспериментальная часть

Все расчеты в рамках выполненной работы проводили с применением программного пакета Schrodinger Suite 2017-1.

1.1 Подготовка молекулы белка

Кристаллические структуры киназы PI3K были загружены из Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>). Всего было загружено 42 структуры: 7 для PI3K α , 24 для PI3K γ и 12 для PI3K δ . Белок был подготовлен с использованием модуля мастера подготовки ProteinPreparationWizard. Все молекулы воды и гетероатомы, кроме нативного лиганда, были удалены и атомы водорода были добавлены к кристаллической структуре.

1.2 Нативный докинг

С помощью модуля Generate Grid Generation в Glide определяется активный сайт для стыковки с лигандом. Нативный докинг был проведен для всех 42 структур. Для анализа режимов стыковки использовались два разных протокола, протокол стандартной точности (SP) и протокол дополнительной точности (XP). На основе значений скоринговой функции и RMSD для дальнейшего молекулярного докинга было выбрано 5 комплексов: 5XGI, 6OAC, 5JNB, 5OQ4 и 5UBT).

1.3 Подготовка комбинаторной библиотеки

Трехмерные структуры исследуемых соединений были подготовлены с использованием панели сборки Maestro в пакете Schrödinger. Модуль Ligprep был использован для генерации всех возможных состояний исследуемых

лигандов в физиологическом диапазоне рН 7 ± 2 с учетом наименьшей потенциальной энергии конформации лиганда.

1.4 Молекулярный докинг

Молекулярный докинг проводился для 28 структур в активный сайт РІЗК. Данные лиганды представляют собой аналоги ингибитора ВКМ-120, который относится к пропеллерному типу ингибиторов. В данный момент ингибитор ВКМ-120 находится на этапе клинических испытаний. Для докинга было выбрано 5 комплексов, из которых 2 комплекса 5XGI и 6OAC содержат изоформу РІЗК α , 2 комплекса 5JNB и 5OQ4 содержат изоформу РІЗК γ и 1 комплекс 5UBT – изоформу РІЗК δ . Для анализа режимов стыковки был использован протокол дополнительной точности (XP).

Заключение

По результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы:

- Молекулярный докинг описывает взаимодействие малой молекулы в активном сайте белка. Среди 42 комплексов, содержащих различные изоформы PI3K, на основе результатов нативного докинга, а именно параметров XP Glide Score и RMSD, было отобрано 5 комплексов.
- С помощью молекулярного докинга и оценочной функции Glide проанализирована виртуальная комбинаторная библиотека ингибиторов, содержащая 28 соединений на основе 5-цианопиримидина.
- На основе полученных данных были найдены соединения-лидеры для трех изоформ PI3K: PI3K α , PI3K γ , PI3K δ . Так для изоформы PI3K α это стали 4-пиридин замещенные соединения **27** и **41** (комплекс 5XGI). Для изоформы PI3K γ лидирующие позиции заняли: бисморфолиновое соединение **26** и соединение **29** (комплекс 5JNB). Для комплекса 5OQ4, который также содержит изоформу PI3K γ , биспорролидиновое соединение **49** и соединение **33** стали лидерами, но соединение **26** имеет схожее значение скоринговой функции как для комплекса 5JNB, так и для комплекса 5OQ4. Для изоформы PI3K δ лидирующие позиции заняли соединения **41** и **49** (комплекс 5UBT).
- Для установленных соединений получены данные об особенностях межмолекулярного взаимодействия с активным сайтом киназы PI3K. Эти данные имеют большое значение для дальнейшей разработки дизайна ингибиторов PI3K.

Список использованной литературы

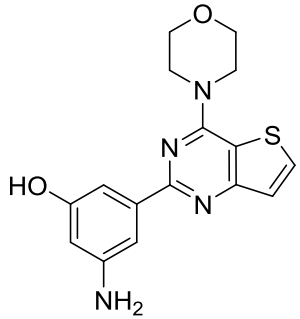
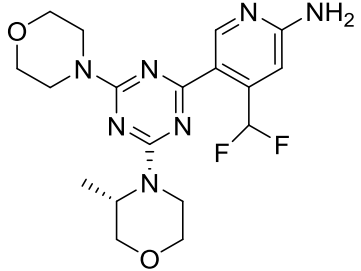
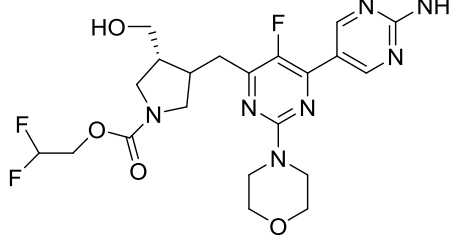
1. Fruman D.A. PI3K and cancer: Lessons, challenges and opportunities / D.A. Fruman, C. Rommel // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2014. – Vol. 13, № 2. – P. 140-156.
2. Polivka J. Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway / J. Polivka, F. Janku // *Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 142, № 2. – P. 164-175.
3. Britten C.D. PI3K and MEK inhibitor combinations: Examining the evidence in selected tumor types / C.D. Britten // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 71, № 6. – P. 1395-1409.
4. Molecular balance between the regulatory and catalytic subunits of phosphoinositide 3-kinase regulates cell signaling and survival / K. Ueki, D.A. Fruman, S.M. Brachmann et al. // *Mol. Cell. Biol.* – 2002. – Vol. 22, № 3. – P. 965-977.
5. Vallejo-Díaz J. The Opposing Roles of PIK3R1/p85 α and PIK3R2/p85 β in Cancer / J. Vallejo-Díaz, M. Chagoyen, M. Olazabal-Moran, A. Gonzalez-Garcia, A.C. Carrera // *Trends Cancer* – 2019. – Vol. 5, № 4. – P. 233-234.
6. Fox M. Class IA PI3K regulatory subunits: p110-independent roles and structures / M. Fox, H.R. Mott, D. Owen // *Biochem. Soc. Trans.* – 2020. – Vol. 48, № 4. – P. 1397-1417.
7. The structure of a human p110 α /p85 α complex elucidates the effects of oncogenic PI3K α mutations / C.H. Huang, D. Mandelker, O. Schmidt-Kittler et al. // *Science* – 2007. – Vol. 318, № 5857. – P. 1744-1748.
8. Sundstrom T.J. Inhibitors of phosphoinositide-3-kinase: A structure-based approach to understanding potency and selectivity / T.J. Sundstrom, A.C. Anderson, D.L. Wright // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. - Vol. 7, № 5. - P. 840-850.

9. The p110 δ structure: Mechanisms for selectivity and potency of new PI(3)K inhibitors / A. Berndt, S. Miller, O. Williams et al. // Nat. Chem. Biol. – 2010. – Vol. 6, № 2. – P. 117-124.
10. Sun J. Research advances on selective phosphatidylinositol 3 kinase δ (PI3K δ) inhibitors / J. Sun, Y. Feng, Y. Huang, S.O. Zhang, M. Xin // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2020. – Vol. 30, № 19.
11. Potent and highly selective benzimidazole inhibitors of PI3-kinase delta / J.M. Murray, Z.K. Sweeney, B.K. Chan et al. // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55, № 17. – P. 7686-7695.
12. Optimization of Versatile Oxindoles as Selective PI3K δ Inhibitors / J.L. Methot, A. Achab, M. Christopher et al. // ACS Med. Chem. Lett. – 2020. – Vol. 11, № 12. – P. 2461-2469.
13. Identification of a potent and selective phosphatidylinositol 3-kinase δ inhibitor for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma / W.Q. Zuo, R. Hu, W.L. Wang et al. // Bioorg. Chem. – 2020. – Vol. 105, № 104344.
14. Discovery of a potent, selective, and orally available class i phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase inhibitor (GDC-0980) for the treatment of cancer / D.P. Sutherlin, L.A. Bao, M. Berry et al. // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54, № 21. – P. 7579-7587.
15. New Insights into PI3K Inhibitor Design using X-ray Structures of PI3K α Complexed with a Potent Lead Compound / X. Yang, X. Zhang, M. Huang et al. // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7, № 1.
16. Discovery of new thieno[2,3-d]pyrimidine and thiazolo[5,4-d]pyrimidine derivatives as orally active phosphoinositide 3-kinase inhibitors / Y. Sun, R. Fu, S. Lin et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2021. - Vol. 29, № 115890.
17. Design, synthesis and structure-activity relationship study of piperazinone-containing thieno[3,2-d]pyrimidine derivatives as new PI3K δ inhibitors / N.Y. Wang, W.Q. Zuo, R. Hu et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2020. – Vol. 30, № 20.

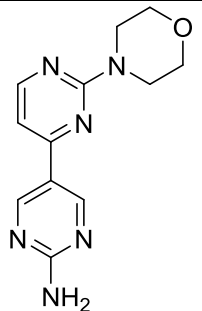
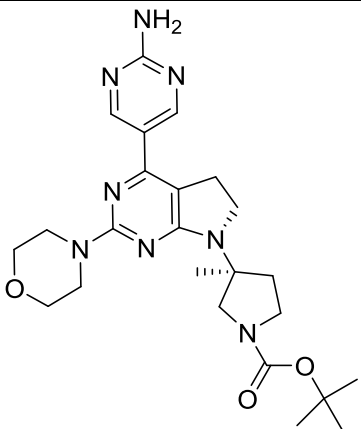
18. Discovery of 7-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amine derivatives as highly potent and selective PI3K δ inhibitors / L.Y. Qin, Z. Ruan, R.J. Cherney et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – Vol. 27, № 4. – P. 855-861.
19. Identification of a Potent, Selective, and Efficacious Phosphatidylinositol 3-Kinase δ (PI3K δ) Inhibitor for the Treatment of Immunological Disorders / Q. Liu, Q. Shi, D. Marcoux et al. // *J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 60, № 12. – P. 5193-5208.
20. Discovery of a potent, selective, and orally available PI3K δ inhibitor for the treatment of inflammatory diseases / M. Erra, J. Taltavull, A. Greco et al. // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 118-123.
21. Discovery of a Novel Inhaled PI3K δ Inhibitor for the Treatment of Respiratory Diseases / M. Erra, J. Taltavull, F.J. Bernal et al. // *J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 61, № 21. – P. 9551-9567.
22. Identification of NVP-BKM120 as a potent, selective, orally bioavailable class I PI3 kinase inhibitor for treating cancer / M.T. Burger, S. Pecchi, A. Wagman et al. // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 2, № 10. – P. 774-779.
23. Structure-Based Drug Design and Synthesis of PI3K α -Selective Inhibitor (PF-06843195) / H. Cheng, S.T.M. Orr, S. Bailey et al. // *J. Med. Chem.* – 2021. – Vol. 64, № 1. – P. 644-661.
24. 5-(4,6-Dimorpholino-1,3,5-triazin-2-yl)-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine (PQR309), a Potent, Brain-Penetrant, Orally Bioavailable, Pan-Class I PI3K/mTOR Inhibitor as Clinical Candidate in Oncology / F. Beaufilets, N. Cmiljanovic, V. Cmiljanovic et al. // *J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 60, № 17. – P. 7524-7538.
25. Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 1. Method and Assessment of Docking Accuracy / R.A. Friesner, J.L. Banks, R.B. Murphy et al. // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47, № 7. – P. 1739-1749.

26. Extra precision glide: Docking and scoring incorporating a model of hydrophobic enclosure for protein-ligand complexes / R.A. Friesner, R.B. Murphy, M.P. Repasky et al. // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49, № 21. – P. 6177-6196.
27. Bishop J.M. Molecular themes in oncogenesis // *J.M. Bishop* // *Cell* – 1991. – Vol. 64, № 2. – P. 235-248.
28. Fruman D.A. PI3K δ inhibitors in cancer: Rationale and serendipity merge in the clinic / D.A. Fruman, C. Rommel // *Cancer Discovery* – 2011. – Vol. 1, № 7. – P. 562-572.
29. The Protein Data Bank / H.M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng et al. // *Nucleic Acids Res.* – 2000. – Vol. 28, № 1. – P. 235-242.
30. Madhavi Sastry G. Protein and ligand preparation: Parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments / G. Madhavi Sastry, M. Adzhigirey, T. Day, R. Annabhimoju, W. Sherman // *J. Comp. Aided. Mol. Des.* – 2013. – Vol. 27, № 3. – P. 221-234.

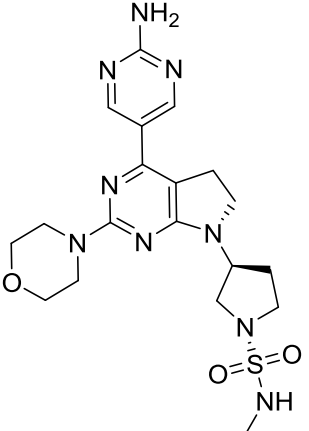
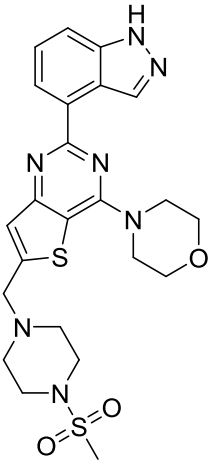
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
2		5XGI	PI3K α	2018	-10.088	-8.895	-9.656	-9.097	0.281	0.102	0.288	0.582	Val851d Tyr836d Asp810a
3		6OAC	PI3K α	2019	-7.369	-6.365	-8.603	-8.682	0.566	0.564	1.420	1.399	Val851d Asp810a
4		7K6M	PI3K α	2021	-11.639	-12.773	-	-10.488	0.548	0.551	-	1.501	Val851d Asp810a Asp805a Ser919a Ser774a Gln859d

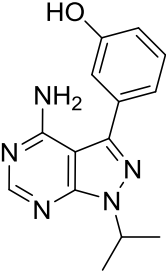
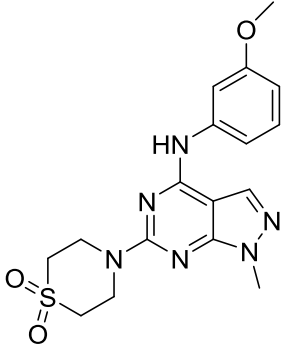
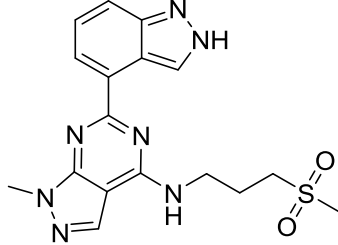
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
5		7K71	PI3K α	2021	-8.404	-6.534	-7.497	-	0.504	0.407	0.431	-	Val851d Asp805a
6		7K6N	PI3K α	2021	-9.424	-7.608	-	-6.731	0.352	0.344	-	1.153	Val851d Lys802d Asp805a Asp810a Gln859d

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
7		7K6O	PI3K α	2021	-	-7.685	-5.866	-	-	0.379	-4.867	-	Val851d Lys802d Asp810a Asp805a Gln859d
8		3DBS	PI3K γ	2008	-9.097	-	-8.836	-	0.635	-	1.034	-	Val882d Tyr867d Asp964d Asp841a

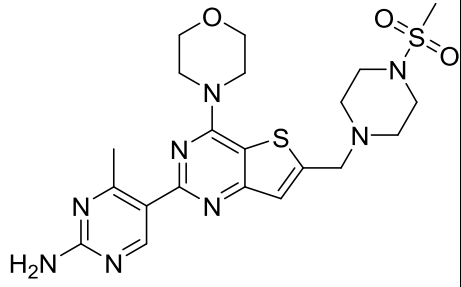
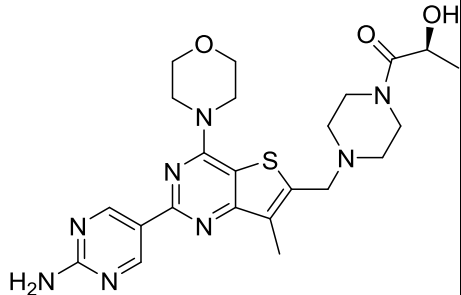
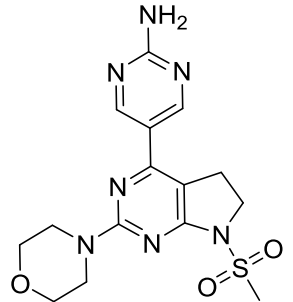
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
9		2V4L	PI3K γ	2008	-9.410	-9.347	-9.318	-	0.553	0.597	0.461	-	Val882d Glu880a
10		3NZS	PI3K γ	2010	-7.779	-5.724	-7.837	-6.879	0.567	0.559	6.023	5.851	Val882d Lys833d
11		3NZU	PI3K γ	2010	-	-	-8.820	-8.754	-	-	1.017	1.047	Val882d Asp964d Asp964a Thr887d

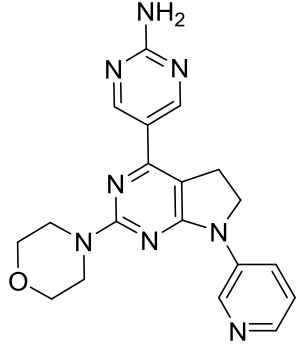
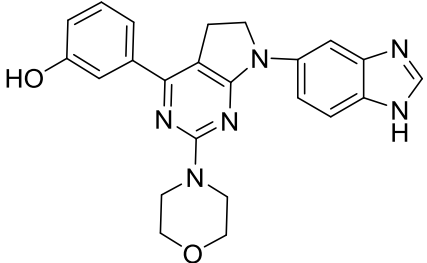
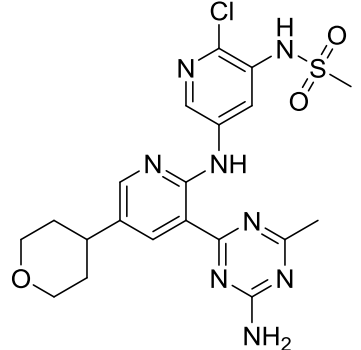
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
12		3P2B	PI3K γ	2010	-7.165	-4.279	-7.008	-6.825	0.705	0.723	2.659	6.900	Val882d Tyr867d
13		3L13	PI3K γ	2010	-9.277	-9.220	-	-	0.605	0.605	-	-	Val882d Asp964d Asp841a Lys802d Ala805d
14		3L16	PI3K γ	2010	-	-	-8.810	-	-	-	2.869	-	Val882d Asp836a Asp841a

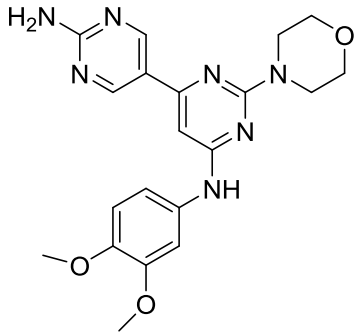
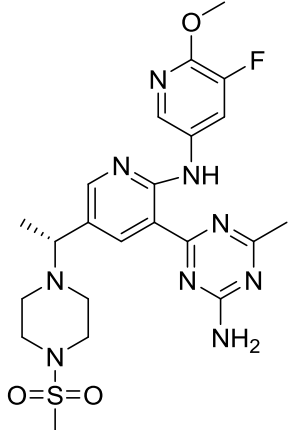
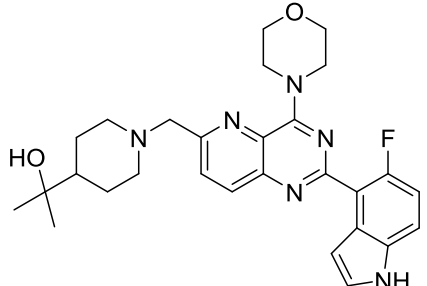
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
15		3L17	PI3K γ	2010	-8.113	-	-8.176	-	0.433	-	0.736	-	Val882d Asp836a Ala805d Lys802d
16		3TL5	PI3K γ	2011	-8.999	-4.842	-9.564	1.686	0.550	0.336	1.065	0.976	Val882d Asp836a Asp841a Lys802d
17		3APC	PI3K γ	2011	-	-	-8.172	-	-	-	0.810	-	Val882d Lys833d Asp841a Asp836a

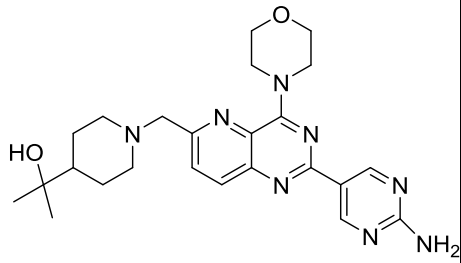
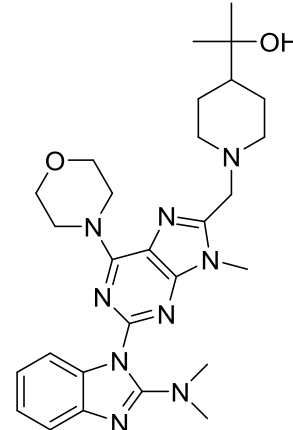
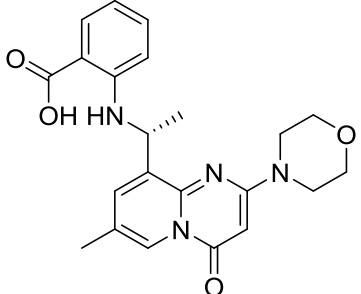
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
18		3APD	PI3K γ	2011	-7.515	-5.030	-7.130	-4.856	0.724	0.730	0.546	0.733	Val882d Asp841a Asp836a
19		3APF	PI3K γ	2011	-9.931	-9.434	-10.130	-6.223	0.404	0.380	1.259	1.254	Val882d Asp841a Tyr867d
20		4F1S	PI3K γ	2012	-	-	-9.990	-10.490	-	-	7.803	0.656	Val882d Val882a Lys833a

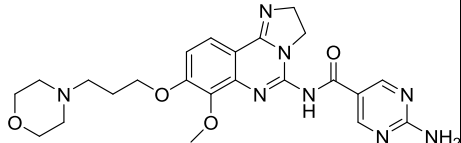
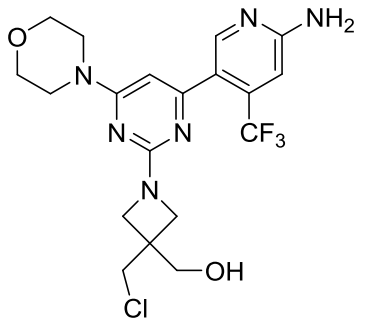
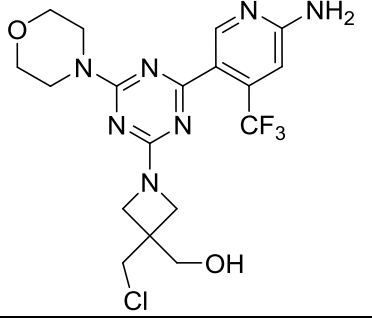
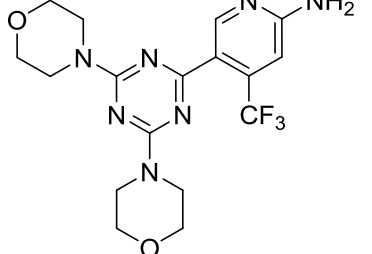
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
21		3TJP	PI3K γ	2012	-8.689	-	-7.472	-	0.816	-	3.844	-	Val882d Asp836a Asp841a
22		4FLH	PI3K γ	2012	-	-9.379	-	-10.170	-	0.391	-	0.816	Val882d Val882a Ala805d Lys833d
23		4EZJ	PI3K γ	2012	-	-	-8.131	-8.346	-	-	1.136	0.734	Val882d Asp841a

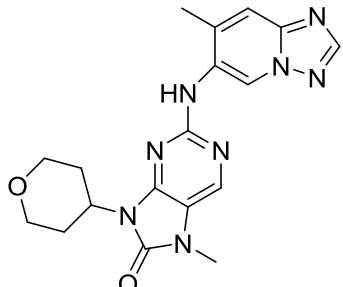
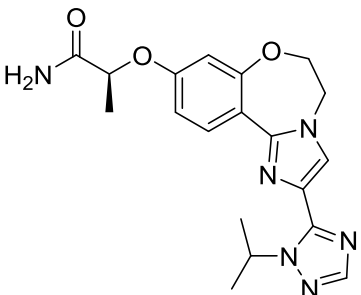
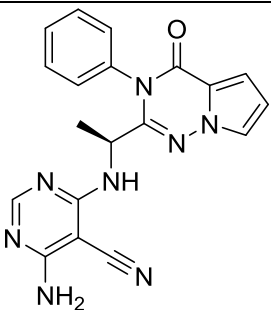
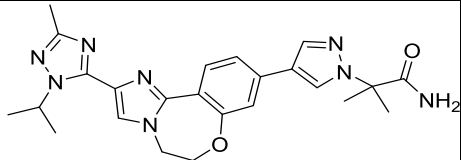
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
24		4EZL	PI3K γ	2012	-	-	-	-	-	-	-	-	Lys833d Tyr867d Asp964d
25		4GB9	PI3K γ	2012	-6.832	-2.836	-6.268	-4.315	0.429	0.264	3.123	1.279	Val882d Lys833d
26		4URK	PI3K γ	2014	-11.845	-	-11.877	-	0.494	-	0.601	-	Asp964d Lys802d

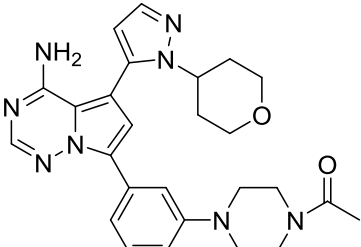
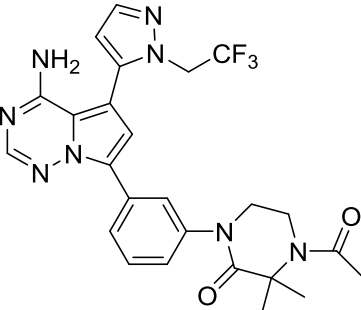
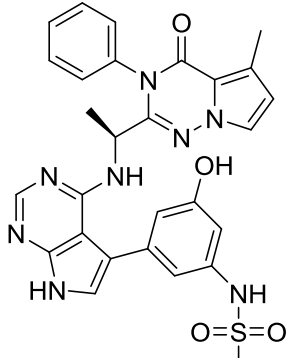
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
27		5G2N	PI3K γ	2016	-8.354	-5.393	-8.325	-6.276	0.688	0.778	2.747	2.612	Asp836a Asp841a
28		5JHA	PI3K γ	2017	-7.804	-	-8.634	-	0.635	-	0.489	-	Val882d Asp836a Asp841a
29		5JHB	PI3K γ	2017	-9.281	-7.136	-8.647	-6.614	1.060	0.977	1.121	6.701	Val882d Asp841a Asp836a
30		5OQ4	PI3K γ	2017	-8.812	-	-	-	0.355	-	-	-	Val882d Lys890d Asp841a Asp836a

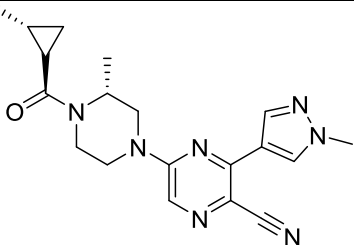
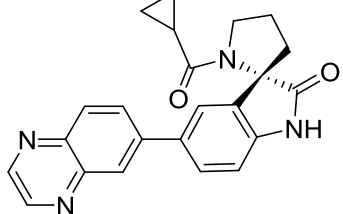
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
31		6T3C	PI3K γ	2020	-10.671	-	-9.849	-	0.376	-	0.427	-	Val882d Glu880a Asp964d Lys890d
32		5DXU	PI3K δ	2016	-	-	-9.436	-	-	-	0.497	-	Val828d Ser831a Asp832a
33		5M6U	PI3K δ	2016	-9.739	-8.176	-8.814	-8.215	0.203	0.245	4.611	0.364	Val828d Glu826a
34		5T8F	PI3K δ	2017	-9.201	-	-9.208	-	0.592	-	0.966	-	Val828d Lys779d Ser831a

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
35		5UBT	PI3K δ	2017	-9.587	-9.213	-9.454	-9.559	0.857	0.873	1.202	0.962	Val828d Glu826a
36		5VLR	PI3K δ	2017	-	-	-	-	-	-	-	-	Val828d Glu826a Thr750d
37		6G6W	PI3K δ	2018	-13.217	-	-	-13.504	0.958	0.504	-	-	Val828d Asp911d Tyr813 Lys779d

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
38		6OCU	PI3K δ	2019	-8.165	-9.044	-7.306	-7.306	1.312	0.322	2.811	2.811	Val828d
39		6OCO	PI3K δ	2019	-	-	-	-	-	-	-	-	Asp753d Val828d
40		6PYU	PI3K δ	2019	-8.751	-9.557	-8.271	-9.657	0.412	0.440	0.118	0.576	Val828d

Продолжение таблицы А.1

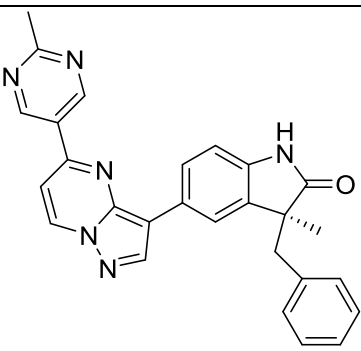
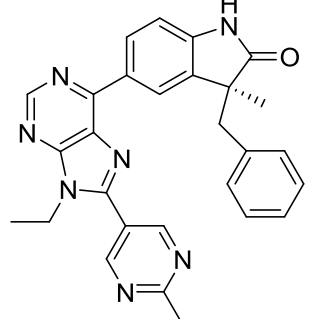
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
41		6PYR	PI3K δ	2019	-10.116	-10.544	-9.852	-10.118	0.359	0.287	0.388	0.382	Val828d Asn836d
42		7JIS	PI3K δ	2020	-9.201	-7.176	-8.843	-8.567	0.528	0.233	0.484	0.444	Val828d Asn836d

Таблица А.2 – Молекулярный докинг исследуемых соединений с Р13К α (PDB: 5XGI)

№	Дескрипторы оценочной функции Glide в расширенном режиме XP											
	XP HBond	XP Pose Rank	XP PhobEn	XP PhobEn HB	XP LowMW	XP RotPenal	XP Lipophilic EvdW	XP Electro	XP Sitemap	XP Penalties	XP ExposPenal	XP GScore
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
22	-0.7	1	0	-0.342	-0.329	0.199	-4.275	-0.116	-0.35	2.4	0.257	-3.256
23	-0.7	1	-0.987	-1	-0.214	0.168	-4.448	-0.079	-0.327	0	0.273	-7.314
24	-0.7	1	-0.683	0	-0.269	0.182	-4.412	-0.08	-0.333	0	0.208	-6.086
25	-0.7	1	-0.376	-1	-0.325	0.198	-4.057	-0.248	-0.357	0	0.048	-6.818
26	-0.7	1	-1.4	-1	-0.325	0.198	-4.261	-0.058	-0.587	0	0.882	-7.251
27	-1.224	1	-2.375	-1.5	-0.325	0.198	-3.635	-0.496	-0.512	0	0.203	-9.666
28	-0.7	1	-1.075	-1	-0.229	0.172	-4.123	-0.106	-0.552	0	0.24	-7.372
29	-0.7	1	0	-1	-0.382	0.216	-4.261	-0.147	-0.324	1.2	0.407	-4.991
30	-0.7	1	-0.691	-1	-0.267	0.181	-4.401	-0.143	-0.355	0	0.19	-7.186
31	-0.7	1	-0.84	-0.5	-0.322	0.197	-4.283	-0.13	-0.348	0	0.424	-6.502
32	-0.7	1	-0.28	-1	-0.379	0.215	-3.925	-0.229	-0.37	0	0.176	-6.491
33	-0.867	1	-1.24	-1	-0.379	0.215	-4.159	-0.238	-0.332	0	0.4	-7.6
34	-0.7	1	-0.927	-0.5	-0.379	0.215	-4.335	-0.101	-0.347	0	0.417	-6.657
35	-0.7	1	-0.854	-1	-0.282	0.185	-4.329	-0.128	-0.346	0	0.193	-7.259
36	-0.7	1	-1.05	-1	-0.382	0.216	-4.274	-0.154	-0.49	0	1.191	-6.643
37	-0.7	1	-1.2	-1	-0.267	0.181	-4.279	-0.183	-0.527	0	1.246	-6.728
38	-0.763	1	-1.569	-0.5	-0.322	0.197	-3.851	-0.169	-0.602	0	1.345	-6.233
39	-0.7	1	-1.25	-1	-0.379	0.215	-4.119	-0.212	-0.54	0	1.03	-6.956
40	-0.7	1	-0.7	-1	-0.379	0.215	-4.108	-0.234	-0.543	0	1.049	-6.401
41	-0.7	1	-1.969	-1.5	-0.379	0.215	-3.776	-0.15	-0.539	0	0.387	-8.411
42	-0.7	1	-0.79	-1	-0.282	0.185	-4.185	-0.184	-0.561	0	0.677	-6.84
43	-1.045	1	0	0	-0.335	0.201	-4.023	-0.343	-0.195	2.825	0.137	-2.777
44	-0.393	1	-0.075	0	-0.435	0.235	-3.491	-0.281	-0.471	0	0.356	-4.555
45	-0.395	1	-0.559	0	-0.321	0.196	-3.247	-0.28	-0.446	0	0.182	-4.87
46	-0.409	1	0	0	-0.375	0.213	-3.427	-0.223	-0.441	0	0.338	-4.324
49	-0.7	1	-1.45	-1.5	-0.432	0.234	-4.127	-0.113	-0.534	0	0.349	-8.273

Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
5XGI	-1.575	1	-0.819	-1	-0.405	0	-4.024	-1.034	-0.238	0	0.266	-9.829

Нулевые дескрипторы: XP PhobEnPairHB, XP PiStack, XP HBPenal, XP PiCat, XP ClBr, XP Zpotr

Таблица А.3 - Молекулярный докинг исследуемых соединений с Р1ЗК α (PDB: 6OAC)

№	Дескрипторы оценочной функции Glide в расширенном режиме XP											
	XP HBond	XP Pose Rank	XP PhobEn	XP PhobEn HB	XP LowMW	XP RotPenal	XP Lipophilic EvdW	XP Electro	XP Sitemap	XP Penalties	XP ExposPenal	XP GScore
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
22	-1.126	1	-1.125	-1	-0.329	0.199	-3.59	-0.356	-0.503	0	0	-7.83
23	-1.257	1	-1.255	-1	-0.214	0.168	-3.611	-0.35	-0.448	0	0	-7.967
24	-1.405	1	-1.019	-1	-0.269	0.182	-3.783	-0.5	-0.323	0	0	-8.117
25	-0.253	1	-1.011	-0.031	-0.325	0.198	-3.963	-0.172	-0.338	0	0	-5.896
26	-1.284	1	-1.275	-1	-0.325	0.198	-3.56	-0.346	-0.532	0	0	-8.125
27	-1.024	1	-1.5	-1.5	-0.325	0.198	-3.276	-0.597	-0.222	0	0	-8.247
28	-1.273	1	-0.465	-1	-0.229	0.172	-3.505	-0.496	-0.3	0	0	-7.095
30	-0.7	1	-0.897	-1	-0.267	0.181	-3.974	-0.002	-0.304	0	0	-6.963
31	-0.7	1	-0.375	-1	-0.322	0.197	-3.77	-0.058	-0.236	0	0	-6.264
32	-0.7	1	-0.318	-1	-0.379	0.215	-3.73	-0.274	-0.248	0	0	-6.434
33	-0.809	1	-1.176	-1	-0.379	0.215	-3.812	-0.287	-0.294	0	0	-7.542
35	-0.822	1	-2.05	0	-0.282	0.185	-4.104	-0.237	-0.366	0.079	0	-7.597
36	-0.781	1	-1.616	-1	-0.382	0.216	-3.971	-0.111	-0.569	0	0	-8.213
37	-0.7	1	-0.912	-1	-0.267	0.181	-3.589	-0.025	-0.524	0	0	-6.836
38	-0.562	1	-2.025	0	-0.322	0.197	-3.948	-0.225	-0.68	0	0	-7.565
39	-0.755	1	-1.25	-1	-0.379	0.215	-3.647	-0.142	-0.521	0	0.193	-7.287
40	-0.7	1	-1.798	-1	-0.379	0.215	-4	-0.127	-0.523	0	0	-8.313
41	-1.038	1	-2	-1.5	-0.379	0.215	-3.399	-0.244	-0.382	0	0	-8.727

Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
42	-0.935	1	-1.7	0	-0.282	0.185	-3.502	-0.18	-0.499	0.134	0	-6.778
43	-0.551	1	-2	0	-0.335	0.201	-3.809	-0.176	-0.374	0.021	0	-7.024
44	-0.7	1	-2.225	0	-0.435	0.235	-3.872	-0.159	-0.379	0	0	-7.535
45	-0.7	1	-2.35	0	-0.321	0.196	-4.177	-0.237	-0.358	0	0	-7.946
46	-0.7	1	-2.341	0	-0.375	0.213	-3.958	-0.225	-0.541	0	0	-7.928
47	-0.504	1	-0.475	0	-0.432	0.234	-3.583	-0.17	-0.4	0	0	-5.33
48	-0.7	1	-2.1	0	-0.432	0.234	-3.765	-0.205	-0.37	0	0	-7.338
49	-0.7	1	-1.875	-1.5	-0.432	0.234	-3.204	-0.092	-0.316	0	0	-7.886
6OAC	-0.920	1	-0.432	0	-0.142	0	-3.815	-0.282	-0.774	0	0	-6.365

Нулевые дескрипторы: XP PhobEnPairHB, XP PiStack, XP HBPenal, XP PiCat, XP ClBr, XP Zpotr

Таблица А.4 - Молекулярный докинг исследуемых соединений с Р1ЗКγ (PDB: 5JHB)

№	Дескрипторы оценочной функции Glide в расширенном режиме XP											
	XP HBond	XP Pose Rank	XP PhobEn	XP PhobEn HB	XP LowMW	XP RotPenal	XP Lipophilic EvdW	XP Electro	XP Sitemap	XP Penalties	XP ExposPenal	XP GScore
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
22	-1.311	1	-0.606	-1	-0.329	0.199	-3.928	-0.372	-0.444	0	0	-7.792
23	-1.33	1	-0.45	-1	-0.214	0.168	-4.384	-0.321	-0.403	0	0.049	-7.886
24	-1.33	1	-0.599	-1	-0.269	0.182	-3.971	-0.325	-0.446	0	0.213	-7.545
25	-1.001	1	-0.799	-1	-0.325	0.198	-4.183	-0.463	-0.381	0	0	-7.955
26	-1.022	1	-0.825	-1	-0.325	0.198	-4.217	-0.498	-0.382	0	0	-8.072
27	-0.965	1	-0.247	-1	-0.325	0.198	-4.491	-0.316	-0.396	0	0	-7.543
28	-1.33	1	-0.578	-1	-0.229	0.172	-4.014	-0.465	-0.479	0	0	-7.924
29	-1.298	1	-0.691	-1	-0.382	0.216	-4.369	-0.311	-0.43	0	0.249	-8.016
30	-1.243	1	-0.681	-1	-0.267	0.181	-4.299	-0.447	-0.426	0	0.268	-7.915
31	-1.321	1	-0.559	-1	-0.322	0.197	-4.479	-0.257	-0.432	0	0.257	-7.917
32	-1.298	1	-0.538	-1	-0.379	0.215	-4.268	-0.308	-0.432	0	0.249	-7.76

Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
33	-1.269	1	-0.469	-1	-0.379	0.215	-4.257	-0.384	-0.417	0	0.269	-7.691
34	-1.123	1	-0.413	-1	-0.379	0.215	-3.961	-0.279	-0.448	0	0.298	-7.09
35	-1.289	1	-0.482	-1	-0.282	0.185	-4.197	-0.392	-0.416	4.002	0	-5.871
36	-0.7	1	0	-1	-0.382	0.216	-3.805	-0.249	-0.604	0.9	0	-5.623
37	-0.7	1	-0.91	-1	-0.267	0.181	-4.132	-0.197	-0.466	0	0.924	-6.566
38	-0.7	1	-0.863	-1	-0.322	0.197	-4.144	-0.271	-0.353	1	0.893	-5.563
39	-0.7	1	-0.925	-1	-0.379	0.215	-3.97	-0.247	-0.344	0	0.633	-6.717
40	-0.7	1	-0.599	0	-0.379	0.215	-4.375	-0.333	-0.398	0	0	-6.569
41	-1.05	1	0	-0.637	-0.379	0.215	-4.041	-0.313	-0.523	0	0	-6.729
42	-0.965	1	-0.247	-1	-0.325	0.198	-4.491	-0.316	-0.396	0	0	-7.543
48	-0.7	1	-0.65	0	-0.432	0.234	-4.351	-0.147	-0.424	0	0.259	-6.211
49	-0.368	1	-1.675	-0.17	-0.432	0.234	-3.931	-0.013	-0.476	0	0.487	-6.344
5JNB	-1.720	1	0	-1.0	0	0	-3.380	-0.840	-0.978	0.783	0	-7.136

Нулевые дескрипторы: XP PhobEnPairHB, XP PiStack, XP HBPenal, XP PiCat, XP ClBr, XP Zpotr

Таблица А.5 – Молекулярный докинг исследуемых соединений с PI3Kγ (PDB: 5OQ4)

№	Дескрипторы оценочной функции Glide в расширенном режиме XP											
	XP HBond	XP Pose Rank	XP PhobEn	XP PhobEn HB	XP LowMW	XP RotPenal	XP Lipophilic EvdW	XP Electro	XP Sitemap	XP Penalties	XP ExposPenal	XP GScore
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
22	-0.7	1	-0.837	-1	-0.329	0.199	-4.435	-0.427	-0.402	0	0.268	-7.663
23	-0.752	1	-0.638	-1	-0.214	0.168	-4.54	-0.317	-0.338	0	0.245	-7.385
24	-0.719	1	-0.674	-1	-0.269	0.182	-4.332	-0.296	-0.377	0	0.235	-7.25
25	-0.7	1	-0.664	-1	-0.325	0.198	-4.393	-0.422	-0.409	0	0	-7.715
26	-0.7	1	-0.674	-1	-0.325	0.198	-4.672	-0.407	-0.424	0	0.221	-7.783
27	-0.7	1	-0.682	-1	-0.325	0.198	-4.59	-0.338	-0.391	0	0.24	-7.588
28	-0.73	1	-0.672	-1	-0.229	0.172	-4.323	-0.325	-0.408	0	0	-7.515

Продолжение таблицы А.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
29	-0.7	1	-0.771	-1	-0.382	0.216	-4.54	-0.226	-0.414	0	0.472	-7.346
30	-0.7	1	-0.79	-1	-0.267	0.181	-4.657	-0.211	-0.415	0	0.221	-7.638
31	-0.7	1	-0.608	-1	-0.322	0.197	-4.56	-0.183	-0.267	0	0	-7.444
32	-0.7	1	-0.812	-1	-0.379	0.215	-4.486	-0.315	-0.367	0	0.48	-7.364
33	-0.7	1	-0.808	-1	-0.379	0.215	-4.684	-0.305	-0.415	0	0.23	-7.846
34	-0.7	1	-0.678	-1	-0.379	0.215	-4.45	-0.203	-0.424	0	0.527	-7.092
35	-0.7	1	-0.823	-1	-0.282	0.185	-4.391	-0.174	-0.271	0.06	0.211	-7.185
36	-0.7	1	-0.762	-1	-0.382	0.216	-3.991	-0.231	-0.488	4	0.431	-4.907
37	-0.676	1	-1.225	-1	-0.267	0.181	-4.455	-0.187	-0.509	4	0.247	-5.892
38	-0.7	1	-0.571	-1	-0.322	0.197	-4.704	-0.265	-0.425	0	0.952	-6.839
39	-0.672	1	-0.6	-1	-0.379	0.215	-4.606	-0.139	-0.412	0	0.669	-6.924
40	-1.001	1	-0.483	-1	-0.379	0.215	-4.555	-0.295	-0.418	0	0.535	-7.381
41	-1.199	1	-1.275	-0.75	-0.379	0.215	-4.653	-0.263	-0.394	4	0.224	-6.473
42	-1.178	1	-1.025	-0.5	-0.282	0.185	-3.958	-0.357	-0.515	4.063	0	-5.567
43	-0.324	1	-0.453	0	-0.335	0.201	-4.119	-0.229	-0.324	1.002	0.167	-4.415
46	-0.188	1	0	0	-0.375	0.213	-3.496	-0.215	-0.191	1	0	-3.253
49	-0.555	1	-1.35	-0.75	-0.432	0.234	-4.573	-0.067	-0.414	0	0	-7.908
50Q4	-0.836	1	-0.506	-1	-0.129	0	-3.729	-0.657	-0.679	0	0.247	-7.290

Нулевые дескрипторы: XP PhobEnPairHB, XP PiStack, XP HBPenal, XP PiCat, XP ClBr, XP Zpotr

Таблица А.6 – Молекулярный докинг исследуемых соединений с PI3Kδ (PDB: 5UBT)

№	Дескрипторы оценочной функции Glide в расширенном режиме XP											
	XP HBond	XP Pose Rank	XP PhobEn	XP PhobEn HB	XP LowMW	XP RotPenal	XP Lipophilic EvdW	XP PhobEn PairHB	XP Electro	XP Sitemap	XP ExposPenal	XP GScore
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
22	-0.7	1	-0.3	-0.5	-0.329	0.199	-4.113	0	-0.149	-0.4	0.191	-6.1
23	-0.7	1	-0.275	-0.5	-0.214	0.168	-4.091	0	-0.176	-0.398	0.598	-5.588

Продолжение таблицы А.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
24	-0.7	1	-0.3	-0.5	-0.269	0.182	-4.091	0	-0.195	-0.4	0.618	-5.655
25	-0.7	1	-0.275	-0.5	-0.325	0.198	-4.059	0	-0.134	-0.399	0.387	-5.807
26	-0.7	1	-0.3	-1	-0.325	0.198	-4.094	0	-0.125	-0.405	0.255	-6.496
27	-1.028	1	-1.55	-1.5	-0.325	0.198	-3.125	0	-0.158	-0.237	0	-7.726
28	-0.7	1	-0.725	-1	-0.229	0.172	-3.587	0	-0.33	-0.44	0	-6.839
29	-0.7	1	-1.119	-1	-0.382	0.216	-4.554	0	-0.145	-0.352	0.211	-7.824
30	-0.7	1	-1.026	-1	-0.267	0.181	-4.791	0	-0.133	-0.261	0.186	-7.81
31	-0.667	1	-2.65	0	-0.322	0.197	-3.384	0	-0.269	-0.873	0.136	-7.833
32	-1.087	1	-0.857	-1	-0.379	0.215	-4.176	0	-0.156	-0.279	0.389	-7.332
33	-0.882	1	-0.968	-1	-0.379	0.215	-3.869	0	-0.23	-0.253	0.391	-6.976
34	-0.619	1	-1.975	-1.5	-0.379	0.215	-4.092	0	-0.015	-0.393	0.188	-8.571
35	-0.568	1	-2.375	0	-0.282	0.185	-3.817	0	-0.298	-0.498	0.15	-7.503
36	-0.7	1	-1.188	-1	-0.382	0.216	-4.404	0	-0.132	-0.414	0.39	-7.615
37	-0.7	1	-1.174	-1	-0.267	0.181	-4.435	0	-0.162	-0.408	0.385	-7.58
38	-0.7	1	-0.3	-1	-0.322	0.197	-4.292	0	-0.159	-0.398	0.876	-6.097
39	-0.7	1	-1.183	-1	-0.379	0.215	-4.359	0	-0.162	-0.411	0.63	-7.349
40	-0.7	1	-1.189	-1	-0.379	0.215	-4.385	0	-0.147	-0.417	0	-8.002
41	-0.66	1	-1.95	-1.5	-0.379	0.215	-4.706	0	-0.026	-0.402	0.181	-9.227
42	-0.7	1	-1.188	-1	-0.282	0.185	-4.174	0	-0.241	-0.415	0	-7.814
43	-0.506	1	-2.325	0	-0.335	0.201	-3.952	0	-0.261	-0.489	0.125	-7.543
44	-0.544	1	-2.55	0	-0.435	0.235	-3.443	0	-0.183	-0.493	0.171	-7.243
45	-0.7	1	-1	0	-0.321	0.196	-2.993	0	-0.228	-0.528	0	-5.573
46	-0.659	1	-2.7	0	-0.375	0.213	-3.467	0	-0.255	-0.852	0	-8.094
48	-0.548	1	-2.45	0	-0.432	0.234	-3.317	0	-0.202	-0.512	0	-7.227
49	-0.7	1	-2.038	-1.5	-0.432	0.234	-4.43	0	-0.031	-0.405	0.187	-9.114
5UBT	-1.330	1	0	0	0	0	-5.240	-1.950	-0.671	-0.393	0.371	-9.213

Нулевые дескрипторы: XP Penalties, XP PiStack, XP HBPenal, XP PiCat, XP ClBr, XP Zpotr

