

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 дизайн ингибиторов P3K-киназы

Обучающийся

В.В. Александрова

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

к.б.н., профессор, Д.А. Хоченков

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

Консультант(ы)

ассистент А. Ю. Кудинов

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

Тольятти 2023

Аннотация

Целью данного исследования является молекулярный дизайн и поиск новых хемотипов ингибиторов PI3K среди *library-in-house* коллекции соединений Центра медицинской химии.

В литературном обзоре был описан сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, а также характеристика фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), ее молекулярное строение и классификация киназ. Большое внимание было уделено PI3K α так как именно сверхэкспрессия данной киназы приводит к раку молочной железы, желудка, яичников, колоректальный раку, раку простаты, глиобластомы и раку эндометрия. В данной работе рассмотрен синтез ингибиторов PI3K за последние 10 лет.

В данном исследовании был проведен виртуальный скрининг, нами обнаружены новые перспективные хемотипы, которые могут быть использованы в дальнейших научных исследованиях.

Экспериментальная часть описывает методику проведенных исследований. А также было проведено *in vitro* на клеточных линиях MDA-MB-231 и MDA-MB-175. Все проведенные работы были детально описаны.

На основе проделанной работы можно сделать выводы о ингибиторах PI3K нового хемотипа. Особенно можно выделить соединения с дегидрохиназолиноновым каркасом, которые были идентифицированы как высокоаффинные ингибиторы PI3K. Это является важным открытием в области научных исследований, так как такие соединения могут быть использованы в дальнейшей разработке новых лекарственных препаратов. Анализ результатов проводился с помощью программного обеспечения Schrodinger Suite 2023-1.

Работа изложена на 168 страницах, содержит 32 рисунка, 16 схем, пять таблиц, 11 формул и одно приложение.

Abstract

The title of the graduation work is «Molecular design of PI3K kinase inhibitors».

The senior paper consists of an introduction, three parts, a conclusion, tables, list of references including foreign sources and supplement to the graduation work.

The key issue of the thesis is the conducting a virtual screening of the combinatorial library «library-in-house» of compounds of the Center for Medical Chemistry and searching for new chemotypes of PI3K inhibitors

The aim of the work is a molecular design and search for new chemotypes of PI3K inhibitors among the «library-in-house» collection of compounds of the Center for Medicinal Chemistry.

The graduation work may be divided into several logically connected parts which are: literature review, results and their discussion and experimental part.

Finally, we present the work on PI3K inhibitors of a new chemotype.

In conclusion we'd like to highlight the topicality of this work as such compounds can be used in the further development of new remedies.

Содержание

Введение.....	7
1 Литературный обзор	8
1.1 Характеристика фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)	8
1.2 Молекулярный докинг.....	13
1.3 Подходы к дизайну и синтезу ингибиторов PI3K	24
2 Результаты и их обсуждение.....	42
2.1 Выбор белковых мишеней	42
2.2 Аннотирование библиотек	44
2.3 Нативный докинг	48
2.4 Виртуальный скрининг и его результаты.....	57
2.5 Результат <i>in vitro</i> исследования	75
3 Экспериментальная часть.....	79
3.1 Компьютерное моделирование.....	79
3.2 Биологические испытания.....	81
Заключение	83
Список используемой литературы	84
Приложение А Результаты виртуального скрининга.....	91

Определения, обозначения и сокращения

В настоящей работе применяют следующие термины с соответствующими определениями:

АТФ	аденозинтрифосфат	NMM	<i>N</i> -метилморфолин
ABD	адапторсвязывающий домен	NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
АКТ	АКТ протеинкиназа В	p110	каталитическая субъединица с молекулярной массой 110 кДа
Akt/ПКВ	серин/треонин киназа	p85	регуляторная субъединица с молекулярной массой 85 кДа
ВН	домен гомологии BCR	РН	домен гомологии плекстрина
Вос	<i>трет</i> -бутоксикарбонильная группа	PI3K	фосфоинозитид-3-киназы
C2	мембраносвязывающий домен	PI3K α	фосфатидилинозитол-3-киназа альфа изоформы
CADD	компьютерный дизайн лекарств	PI3K β	фосфатидилинозитол-3-киназа бета изоформы
Cbz	бензилоксикарбонильная группа	PI3K γ	фосфатидилинозитол-3-киназа гамма изоформы
CDI	карбонилдиимидазол	PI3K δ	фосфатидилинозитол-3-киназа дельта изоформы
CL	клиренс	Pin ₂ B ₂	бис(пинаколато)диборон
dba	дибензилиденацетон	PIP	фосфатидилинозитол
DCM	дихлорметан	PIP ₂	фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат
DIPEA	диизопропилэтиламин	PIP ₃	фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат
DME	диметоксиэтан	PPAA	ангидрид пропанфосфоновой кислоты
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид	PTEN	фосфатаза с двойной субстратной специфичностью
dppf	дифенилфосфиноферроцен	Pu	пиримидин
F	биодоступность	QSAR	количественные модели взаимосвязи структура-активность
GPCR	рецепторы, связанные с G-белком	RasBD	Ras-связывающий домен
НСТ-116	человеческий рак толстой кишки	RBD	домен связывания Ras
IC ₅₀	концентрация полумаксимального ингибирования	RTK	тирозинкиназный рецептор
<i>in silico</i>	компьютерное моделирование	SBDD	дизайн лекарств на основе структуры
<i>in vitro</i>	в пробирке	SBVS	виртуальный скрининг на основе структуры
<i>in vivo</i>	внутри живого организма	SH2	Src-гомологии 2

iSH	p110-связывающий домен	SH3	домен Src-гомологии 3
IVS	виртуальный скрининг на основе докинга	T _{1/2}	период полувыведения
LBDD	дизайн лекарств на основе лигандов	TEA	триэтаноламин
LBVS	виртуальный скрининг на основе лигандов	SBVS	виртуальный скрининг на основе структуры
LDA	диизопропиламид лития	TFA	трифторуксусная кислота
LHMDS	бис(триметилсилил)амид лития	THF	тетрагидрофуран
MD	молекулярная динамика	THP	тетрагидропиран
mTOR	мишень рапамицина млекопитающих	TMEDA	тетраметилэтилендиамин
MW	микроволны	V _{ss}	объем распространения
NBS	N-бромсукцинимид		

Введение

В настоящий момент одним из приоритетных направлений медицинской химии является поиск и разработка низкомолекулярных ингибиторов протеинказ. Отличным примером таких соединений могут послужить высокоэффективные ингибиторы PI3K. Фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и ее сигнальный каскад PI3K/AKT/mTOR играет важную роль в пролиферации, дифференцировке клеток, метаболизме, выживании и ангиогенезе [1].

В результате возникновения лекарственной резистентности ингибиторы PI3K теряют свою эффективность. Вследствие этого существует необходимость в поиске и разработке новых ингибиторов, нацеленных на фосфоинозитид-3-киназу и ее сигнальный путь. Благодаря молекулярному моделированию и молекулярному докингу можно найти способы решения данной проблемы.

Целью работы:

Молекулярный дизайн и поиск новых хемотипов ингибиторов PI3K среди *library-in-house* коллекции соединений Центра медицинской химии.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- подготовку и анализ различных кристаллических структур PI3K;
- подготовка комбинаторной библиотеки *library-in-house* соединений Центра медицинской химии;
- виртуальный скрининг библиотеки;
- анализ полученных результатов и оценка аффинности MMGBSA;
- проведение *in vitro* исследования.

1 Литературный обзор

1.1 Характеристика фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)

Фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) относятся к семейству липидных ферментов, которые фосфорилируют мембранные фосфоинозитидные липиды по 3-ОН группе инозитилового кольца. PI3K участвует во многих клеточных процессах, таких как клеточный рост, дифференцировка, пролиферация, миграция, метаболизм, выживание, а также внутриклеточный транспорт [1,2].

Активация PI3K происходит двумя способами. Первый основан на образовании димера p85/p110 не сопровождающегося активацией фермента. Второй основан на взаимодействии образовавшегося димера с белками-активаторами. Для активации гетеродимера необходимо взаимодействие с белками, содержащими фосфорилированные по тирозину аминокислотные последовательности, представителями рецепторных тирозинкиназ и некоторых нерцепторных тирозинкиназ. Связывание белков-активаторов через фосфотирозиновые участки с доменами регуляторной субъединицы вызывает конформационные изменения гетеродимера и происходит активация фермента. Другой способ активации происходит, при взаимодействии клеточных белков с каталитической субъединицей. PI3K играет ключевую роль в регуляции роста и выживаемости клеток, благодаря полисубстратности и двойной активностью [3].

1.1.1 Молекулярная структура PI3K

PI3K является гетеродимером, состоящий из двух субъединиц: регуляторной с молекулярной массой 85 кДа (p85) и каталитической с молекулярной массой 110 кДа (p110). На рисунке 1 представлена молекулярная структура PI3K [4].

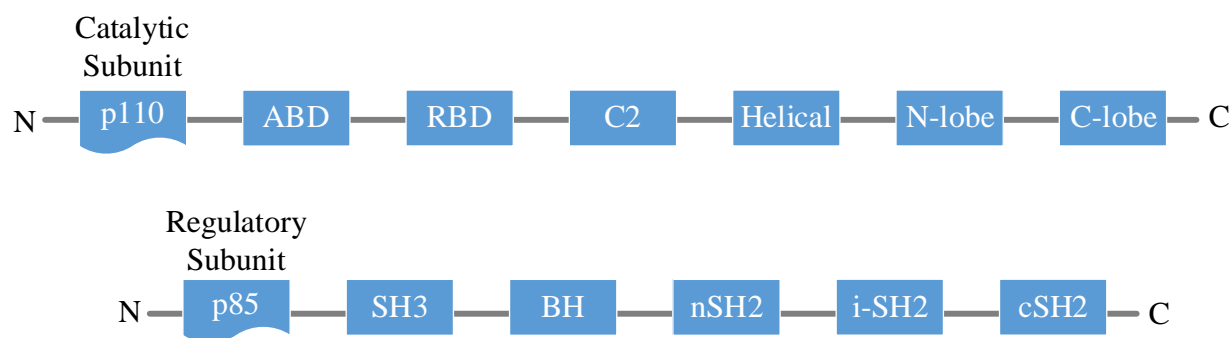


Рисунок 1 — Доменная организация PI3K

Регуляторная (p85) субъединица имеет пять доменов. На аминоконце домен Src-гомологии 3 (SH3) опосредует взаимодействие с белками. Домен гомологии BCR (BH) расположенный в расширенных N-концевых областях, который активирует белок GAP и взаимодействует с фосфатазой PTEN. p110-связывающий домен (iSH), окруженный двумя доменами Src-гомологии 2 (SH2) (N-концевой nSH2 и C-концевой cSH2). Два SH2 домена отвечают за связывание гетеродимера p85/p110 с рецепторными тирозинкиназами, а через iSH домен происходит взаимодействие p85 субъединицы с ABD-доменом p110, ингибируя его каталитическую активность [1,5].

Каталитическая (p110) субъединица имеет также пять доменов. N-концевой домен связывания p85 адапторсвязывающий домен (ABD). Домен связывания Ras (RBD), который активирует члены семейства Ras и взаимодействует с Ras-ГТФазным белком. Мембраносвязывающий домен C2, взаимодействующий с липидным слоем мембран. Домен Helical негативно регулирует активность p110. Домен C-концевой киназы, является каталитическим и имеет две доли: N-концевой и C-концевой, между ними располагается активный сайт связывания АТФ [3].

Регуляторная p85-субъединицы способна взаимодействовать как с рецепторными тирозинкиназами, так и с каталитической субъединицей, тем самым позволяя транспортировать p110 к клеточной мембране, где происходит образование комплекса фермент – фосфолипидный субстрат [3].

1.1.2 Классификация РІЗК

РІЗК состоит из восьми каталитических изоферментов, разделенных на три класса, в соответствии с их структурными характеристиками и субстратной специфичностью. Одним из определяющих критериев для каждого класса РІЗК является распознавание субстрата [6].

Наиболее изученными являются ферменты класса I, активация которых происходит рецепторами клеточной поверхности. У РІЗК класса I можно выделить два класса, это класс IA с изоформами РІЗК α , β и δ , и класс IB РІЗК γ . Класс I использует нефосфорилированный фосфатидилинозитол (PIP), монофосфат (PI(4)P) и бисфосфат (PI(4,5)P₂) фосфатидилинозитолы, образуя PI(3)P, PI(3,4)P₂ и PI(3,4,5)P₃, также называемые PIP, PIP₂ и PIP₃ соответственно. РІЗК класса I делятся на ферменты класса IA, активируемые RTK, GPCR и некоторыми онкогенами, такими как белок Ras и ферменты класса IB, регулируемые GPCR [6].

РІЗК класса IA являются гетеродимерами, состоящие из двух субъединиц регуляторной (p85) и каталитической (110 α , 110 β и 110 δ). p110 α и p110 β широко экспрессируются во многих тканях, тогда как p110 δ и p110 γ в основном экспрессируются в лейкоцитах [7].

РІЗК класса IB также является гетеродимером, активируемым GPCR. РІЗК класса IB состоит из каталитической субъединицы p110 γ и регуляторной субъединицей p110. Субъединица p110 γ в основном экспрессируется в лейкоцитах и может активироваться непосредственно с помощью GPCRs [4]. РІЗК класса IB активируются посредством прямого связывания p110 γ с субъединицей G $\beta\gamma$ рецепторов, связанных с G-белком [8].

Все РІЗК I класса связываются с рецепторами клеточной поверхности на плазматической мембране, где после активации они фосфорилируют фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат в короткоживущий вторичный мессенджер фосфатидилинозитол-(3,4,5)-трифосфат (PIP₃). Активация данных изоформ включает взаимодействие с фосфотирозинами в рецепторах и

адаптерных белках благодаря доменам SH2 регуляторной субъединицы p85 (PI3K α , PI3K β , PI3K δ) [9].

PI3K класса II является мономером, содержащий только одну каталитическую субъединицу. PI3K класса II распознают PIP и PI(4)P, но не PI(4,5)P₂ в качестве субстратов для производства PIP и PIP₂. Также они способны синтезировать PIP₃ на плазматической мембране или эндосомах [9].

Существует три изоформы PI3K класса II, PI3KC2 α , PI3KC2 β и PI3KC2 γ , каждая из которых имеет расходящийся N-конец, за которым следует Ras-связывающий домен (RasBD), домен C2, спиральный домен, и каталитический домен с доменами PX и C2 на C-концах [10].

PI3K класса III могут использовать только PIP и преобразовывать его в PIP₃. Класс III PI3K состоит из одной каталитической субъединицы Vps34 (вакуолярный сортирующий белок 34), который участвует в фагоцитозе в иммунной системе и в транспортных белках и везикулах [9].

PI3K класса III фосфорилирует фосфатидилинозитол с образованием фосфатидилинозитол-3-фосфата в определенных внутриклеточных местах, таких как эндосомы и ранние аутофагоцитарные структуры, и регулирует функцию этих структур посредством связывания с различными эффекторными доменами [9].

Класс I и II отвечает за передачу клеточных сигналов, а класс II и III за перенос через мембрану [10].

Также есть три гена: *PIK3R1*, *PIK3R2* и *PIK3R3*, кодирующий p85 α и его варианты сплайсинга p55 α и p50 α , регуляторные субъединицы p85 β и p55 γ , вместе называемые p85 [11].

1.1.3 Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR

Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, состоит из двух частей: фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и ее нижележащей молекулы серин/треониновой протеинкиназы B (PKB). Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR представлен на рисунке 2.

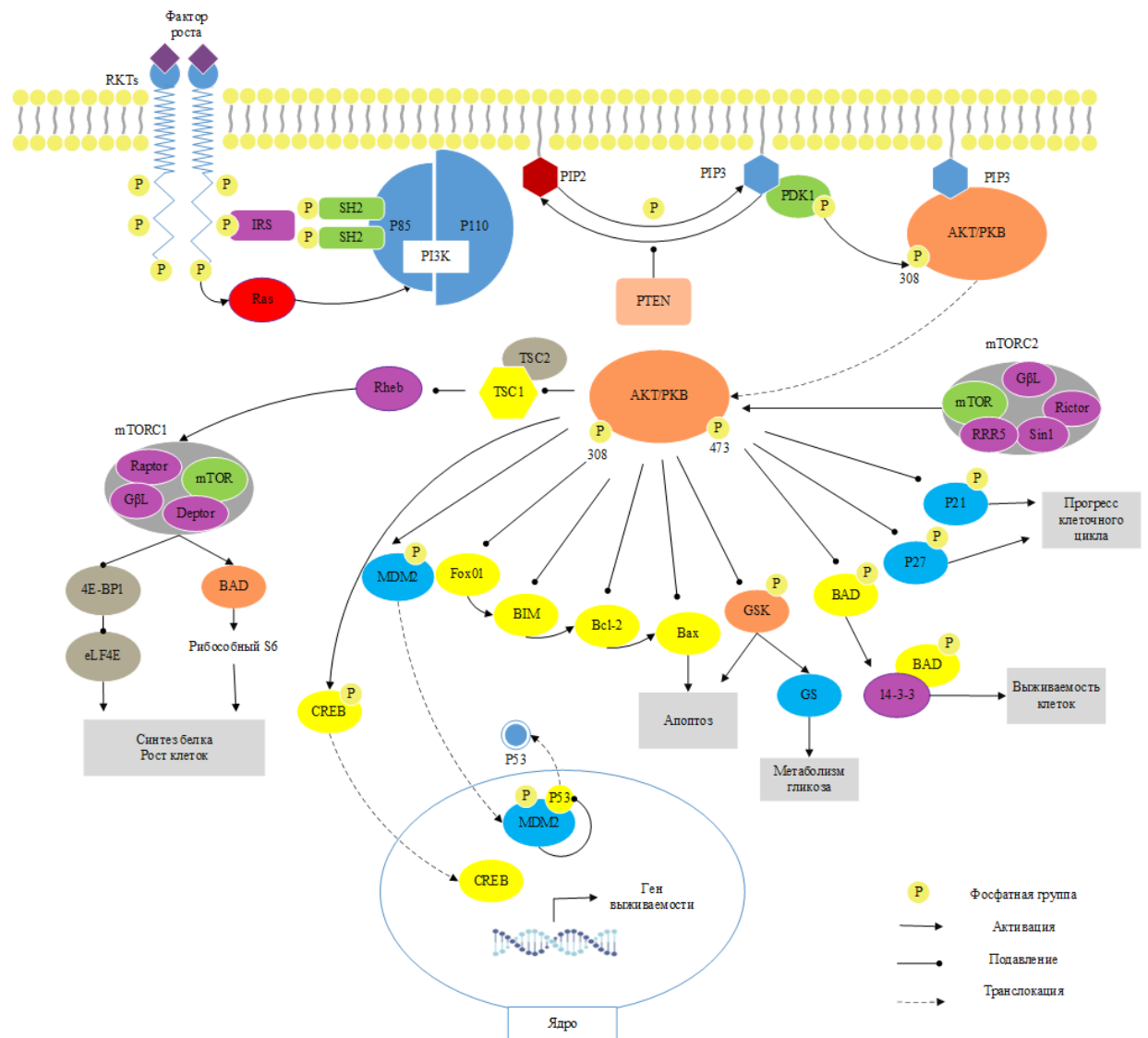


Рисунок 2 — Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR

Путь PI3K/AKT/mTOR стимулируется активацией RTK. Активация PI3K происходит в результате непосредственной стимуляции через регуляторную субъединицу. Белок PI3K действует на PIP₂ и преобразует его в PIP₃, путем добавления фосфатной группы.

Онкосупрессор PTEN катализирует реакцию, противоположную генерации PIP₃, путем превращения PIP₃ в PIP₂. PTEN подавляет путь PI3K/AKT/mTOR, подавляя пролиферацию клеток и препятствуя клеточному метаболизму, а ингибирование активности PTEN активирует AKT и нижележащие пути [12].

АКТ повышает выживаемость клеток за счет блокирования функции проапоптотических белков и процессов. АКТ отрицательно регулирует функцию или экспрессию членов семейства Bcl-2, белка Bax и белка Bim. АКТ также ингибирует экспрессию белков, посредством воздействия на факторы транскрипции. p53 является онкогеном, который опосредует клеточный апоптоз. АКТ может способствовать деградации p53 посредством фосфорилирования MDM2 [13].

Общее направление сигнального пути PI3K-АКТ заключается в стимуляции роста и пролиферации клеток. Чрезмерная активация этого сигнального пути может чрезмерно стимулировать клетки и привести к онкогенезу. Аномалии пути PI3K часто встречаются при раке и играют роль в неопластической трансформации. Сам PI3K часто является мишенью мутационной активации [13].

АКТ и PTEN также являются мишенями частых геномных и эпигенетических изменений при раке человека. Наиболее распространенными мутациями гена, который экспрессирует АКТ, являются мутации точки активации и аномальное увеличение числа копий гена. Распространенной мутацией гена PTEN являются аномальная потеря числа копий гена и мутация точки инактивации [13].

1.2 Молекулярный докинг

Молекулярное моделирование — структурно-ориентированный метод дизайна, моделирующий взаимодействие молекул, который предсказывает методы связывания и аффинность между рецептором и лигандом [14].

Существует два основных подхода в рамках компьютерного дизайна лекарств (CADD): дизайн лекарств на основе структуры (SBDD) и дизайн лекарств на основе лигандов (LBDD). SBDD основан на структурной информации, полученной от биологических мишеней, и включает в себя методы *in silico*, такие как молекулярная стыковка, виртуальный скрининг на

основе структуры (SBVS) и молекулярную динамику (MD). LBDD опирается на знание лигандов, которые взаимодействуют с конкретной мишенью, и эти методы включают виртуальный скрининг на основе лигандов (LBVS), поиск сходства, моделирование количественной связи структура-активность (QSAR) и генерацию фармакофоров [15].

1.2.1 Методология молекулярного докинга

Молекулярный докинг — метод компьютерного моделирования, оценивающий взаимодействие между молекулами. Целью докинга является определение мотива связывания лиганда в активном сайте белка на основе взаимного пространственного расположения. Результатом докинга является количественная оценка качества заполнения лиганда в сайте связывания рецептора [16].

Докинг нацелен на поиск лучшей конформации лиганда с белком. Для этого необходимо иметь трехмерную структуру мишени [17].

Существует две модели связывания белок-белковый [18] и лиганд-белковый докинг [19], оба основаны на молекулярных соединениях, участвующих в процессе.

С учетом подвижности компонентов при докинге выделяют несколько видов: жесткий, полугибкий, гибкий и индуцированный докинг.

Жесткий докинг — белок и лиганд являются жесткими объектами. Учитывается только три поступательных и вращательных степеней свободы. Данный вид в основном используется для стыковки белок-белок, где количество конформационных степеней свободы слишком велико для выборки [20].

Полугибкий докинг — гибкий лиганд и жесткий белок. Учитываются шесть поступательных и три вращательных степеней свободы при выборке конформаций лиганда [20].

Гибкий докинг — лиганд и белок гибкий. Имеет большое количество степеней свободы, вносимое гибкой стыковкой, вычислительные усилия, необходимые для выполнения расчета стыковки, увеличиваются [20].

Индукцированный докинг (IFD) — метод моделирования конформационных изменений, вызванных связыванием лиганда, моделирует индуцированную стыковку одного или нескольких лигандов. Он учитывает энергию взаимодействия лиганд-рецептор, энергии деформации и сольватации, а также конформационную подвижность боковых цепей аминокислотных остатков [21].

Молекулярная стыковка включает в себя два этапа: выбор оптимальной конформации и подсчет очков, связывающий оценку с предложенной конформацией. Процесс перебора должен быть эффективен в поиске наилучшего положения, описываемый свободной энергией. Подсчет очков должен связывать нативную конформацию с глобальной переменной минимума энергетической гиперповерхности [20].

1.2.2 Скоринговые функции

Скоринговые функции представляют собой математическое выражение, позволяющее оценить энергию связывания лиганда в конформации с белковой мишенью. Каждый тип взаимодействия между лигандом и белком представляется определенным энергетическим термом, выраженном в численном виде, сумма которых и позволяет наделять ту или иную конформацию лиганда в активном сайте энергетическим статусом для дальнейшего ранжирования [22].

Скоринговые функции выполняют три основные задачи: определение способа связывания; предсказание абсолютной аффинности связывания между белком и лигандом при оптимизации соединений и виртуальный скрининг.

Выделяют три типа скоринговых функций: эмпирические, статистические и классические (основанные на силовых полях).

Скоринговые функции на силовых полях оценивают энергию взаимодействия между рецептором и лигандом, вычисляя сумму несвязанных (электростатических и Ван-дер-Ваальсовых) взаимодействий.

Силовое поле — описание сил и энергий между атомами с точки зрения математики, где энергия — координаты атомов. В уравнение силового поля включен набор функций, который описывает характеристики молекул и принцип их взаимодействия.

Члены взаимодействий Ван-дер-Ваальса описываются потенциальной функцией Леннарда-Джонса, а электростатические взаимодействия законом Кулона (формула 1) [23].

$$E = \sum_{i=1} \sum_{j=1} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\varepsilon(r_{ij})r_{ij}} \right), \quad (1)$$

где r_{ij} - расстояние между атомами белка i и атомом лиганда j ;

A_{ij} и B_{ij} – коэффициент отталкивания и притяжения между атомами;

q_i и q_j – атомные заряды;

ε – диэлектрическая проницаемость.

Существует расширенная функция подсчета очков на основе силового поля от AutoDock (формула 2) [23].

$$V = W_{vdw} \sum_{i,j} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + W_{hbond} \sum_{i,j} E(t) \left(\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) + \quad (2)$$

$$+ W_{elec} \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{\varepsilon(r_{ij})r_{ij}} + W_{sol} \sum_{i,j} (S_i V_j + S_j V_i) e^{\left(-\frac{r_{ij}^2}{2\sigma^2} \right)},$$

где r_{ij} – расстояние между атомами белка i и атомом лиганда j ;

A_{ij} и B_{ij} – коэффициент отталкивания и притяжения между атомами;

q_i и q_j – атомные заряды;

S – энтропия;

V – парные оценки;

W_{vdw} , W_{hbond} , W_{elec} , W_{sol} – взвешенные коэффициенты для калибровки эмпирической свободной энергии.

Для двух атомов i, j парная атомная энергия оценивается суммой Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий, водородной связью и кулоновской энергией.

Значительным минусом классических скоринговых функций является то, что они могут охарактеризовать только электростатические и Ван-дер-Ваальсовые взаимодействия. В данной функции учитывается только энтальпийная часть энергии, и никак не затрагивается эффект десольватации и изменение энтропии [24].

Существует несколько классов функций подсчета очков.

Программы DOCK [25], GOLD [26], AutoDock [27], FlexX [28] и Glide [29] оценивают результаты стыковки, основанные на силовом поле, учитывают водородные связи, сольватацию и энтропийные вклады.

Эмпирические оценочные функции основаны на подсчете количества различных взаимодействий между лигандом и рецептором. Общая формула, основанная на количестве атомов лиганда и рецептора находящихся в контакте друг с другом представлена на формуле 3.

$$\Delta G = \sum_i W_i \Delta G_i, \quad (3)$$

где ΔG – расчетная свободная энергия связывания;

ΔG_i – различные энергетические термы;

W_i – коэффициент аффинности связывания.

Подсчет основан на количестве атомов, контактирующих друг с другом, или путем измерения площади поверхности вещества. Каждый компонент, такие как гидрофобный эффект, энтропия связи, ионное и водородное взаимодействие, умножается на коэффициент и суммируется, давая

окончательный результат [30]. Эмпирическая функция оценки от FlexX представлена на формуле 4.

$$\begin{aligned} \Delta G = & \Delta G_0 + \Delta G_{rot} N_{rot} + \Delta G_{hb} \Sigma_{neutral\ H-bond} f(\Delta R, \Delta \alpha) + \quad (4) \\ & + \Delta G_{io} \Sigma_{ion\ init.} f(\Delta R, \Delta \alpha) + \Delta G_{aro} \Sigma_{aro\ init.} f(\Delta R, \Delta \alpha) + \\ & + \Delta G_{lipo} \Sigma_{lipo\ cont.} f^*(\Delta R), \end{aligned}$$

где ΔG – расчетная свободная энергия связывания;

ΔG_0 – константа регрессии;

ΔG_{rot} , ΔG_{hb} , ΔG_{io} , ΔG_{aro} и ΔG_{lipo} – коэффициенты регрессии для каждого соответствующего члена свободной энергии;

$f(\Delta R, \Delta \alpha)$ – масштабирующая функция, штрафующая отклонения от идеальной геометрии;

N_{rot} – число свободно вращающихся связей, иммобилизованных в комплексе.

$f^*(\Delta R)$ – функция, рассматривающая контакты с идеальными расстояниями.

Оценочные функции, основанные на знаниях, используют анализ кристаллических структур комплексов лиганд-белок для получения частот межатомных контактов и расстояний между лигандом и белком. Они основаны на предположении, что чем благоприятнее взаимодействие, тем выше будет частота его возникновения. Эти частотные распределения далее преобразуются в парные потенциалы атомного типа. Оценка рассчитывается путем выборки предпочтительных контактов и исключением отталкивающих взаимодействий между каждым атомом лиганда и белком в пределах заданного порога [31]. Для исследований белок-лиганд потенциалы рассчитываются по формулам 5 и 6 [32]:

$$A(r) = -k_B T \ln g_{ij}(r), \quad (5)$$

$$g(r) = \frac{\rho(r)}{\rho} * (r), \quad (6)$$

где $A(r)$ – свободная энергия лиганд-белкового взаимодействия в зависимости от его частоты;

k_B – физическая постоянная Больцмана;

T – температура системы;

$g_{ij}(r)$ – функция распределения пары атомов белка и лиганда;

$\rho(r)$ – числовая плотность атомов белок-лиганд на расстоянии r ;

$\rho^*(r)$ – плотность в эталонном состоянии, при которой межатомные взаимодействия равны нулю [33].

Недостатком эмпирических функций является необходимость в создании обучающей выборки для вывода весовых факторов индивидуальных членов. Также к недостаткам можно отнести что неизвестно, в какой степени они применимы к лиганд-белковым комплексам, не попавшим в обучающую выборку при подсчете основного уравнения [33].

Оценочные функции, основанные на знаниях, предпочтительнее так как являются быстрее и точнее по сравнению с классическими и эмпирическими [33].

Способность лиганда связываться с белком можно описать при помощи скоринговой функции Glide. Есть протокол стандартной точности Standard-Precision (SP) и протокол дополнительной точности Extra-Precision (XP). Также со скоринговыми функциями используют дескрипторы. Glide приближается к полному систематическому поиску конформационного, ориентационного и позиционного пространства, стыкованного лиганда. Glide использует серию иерархических фильтров для поиска возможных положений лиганда в области активного сайта рецептора. С использованием данной функции, время стыковки значительно сокращается (в среднем составляет

менее 1 минуты для наборов данных, имеющих 0–10 вращающихся связей) [29].

Начальной точкой для оценки Glide является эмпирическая функция ChemScore, представлена на формуле 7 [34].

$$\Delta G_{bind} = C_0 + C_{lipo} \Sigma f(r_{ir}) + C_{hbond} \Sigma g(\Delta r) h(\Delta \alpha) + \quad (7) \\ + C_{metal} \Sigma f(r_{lm}) + C_{rotb} H_{rotb},$$

где ΔG_{bind} – расчетная свободная энергия связи;

C_0 – константа регрессии;

C_{lipo} , C_{hbond} , C_{metal} , C_{rotb} – коэффициенты регрессии для каждого соответствующего члена свободной энергии;

g , h , f – функции угла и расстояния, находящихся в номинальных пределах.

Протокол стандартной точности, представленный на формуле 8, определяет лиганды, склонные к связыванию. Данный подход минимизирует ложноотрицательные результаты [29].

Протокол дополнительной точности, представленный на формуле 9, является более сложной функцией, требующей углубленную выборку положения связывания [29].

$$SP\ GlideScore = E_{coul} + E_{vdw} + E_{bind}, \quad (8)$$

$$XP\ GlideScore = E_{coul} + E_{vdw} + E_{bind} + E_{penalty}, \quad (9)$$

где E_{coul} – энергия Кулона;

E_{vdw} – взаимодействия Ван-дер-Ваальса;

E_{bind} – дескрипторы, способствующие связыванию;

$E_{penalty}$ – дескрипторы, препятствующие связыванию.

1.2.3 Подходы к открытию киназных ингибиторов

К основным подходам открытия ингибиторов PI3K можно отнести QSAR, фармакофорный и виртуальный скрининг.

Анализ QSAR – математический подход, который позволяет провести сравнение между химической структурой и ее биологической активностью. Количественная взаимосвязь структура-активность (QSAR), которая связывает изменения наблюдаемой активности с числовыми дескрипторами, широко используется для определения структурных требований к более активным молекулам и для прогнозирования активности новых соединений. Обычные модели QSAR разрабатываются на основе экспериментальной активности соединений, протестированных против одной биологической мишени в определенных экспериментальных условиях [35].

В 2022 году группа ученых провела QSAR-анализ ингибиторов PI3K γ с использованием множественной линейной регрессии и искусственной нейронной сети. Отобранные 245 соединений в широком диапазоне pIC_{50} (5.23–9.32), подвергли оценке лекарственного сходства, все они соответствовали правилу Липински. Вневыборочное тестирование в качестве проводилось 10 раз с разными тестовыми наборами. Для дальнейшей оценки надежности и для обеспечения точности методологии, используемой в процессе моделирования, модель была интерпретирована на основе типа и коэффициентов дескрипторов. Результаты хорошо согласуются с рентгеновскими структурами комплексов мишень-лиганд [36].

Виртуальный скрининг на основе структур (SBVS) является одним из наиболее многообещающих *in silico* дизайна лекарств. Скрининг способен предсказать взаимодействия между двумя молекулами для образования стабильного комплекса используя скоринговые функции для оценки силы нековалентных взаимодействий между лигандом и молекулярной мишенью [37].

В исследовании использовали 44 соединения, из которых 30 соединений были выбраны случайным образом в качестве обучающего набора, а 14

соединений были выбраны в качестве тестового набора для создания структурного разнообразия при моделировании [38].

Для создания фармакофоров используют шесть характеристик, такие как: акцептор водородной связи (A), донор водородной связи (D), гидрофобная группа (H), отрицательная/анионная (N), положительная/катионное (P) и ароматическое кольцо (R). Программа генерирует правдоподобные сайты фармакофоров для заданного набора данных, основываясь на структурном сходстве и общих фармакофорных характеристиках. Было составлено четыре модели AADRR, AADHR, AАНHR и ADHRR. Модель ADHRR является предпочтительной так как показывает наилучшее значения статистических критериев. По базам данных был осуществлен поиск мощного ингибитора P13K α с использованием выбранной модели. Идентифицированные хиты были пристыкованы к активному сайту P13K α и дополнительно подвергнуты анализу свободной энергии связывания. Результаты показали, что соединения, содержащие индольные и бензотиазольные фрагменты с заданными фармакофорными свойствами, могут действовать как мощные ингибиторы P13K α [38].

В виртуальном скрининге на основе докинга, панель белков подвергается анализу с помощью программы молекулярной стыковки, чтобы идентифицировать потенциальные мишени для запрашиваемого лиганда [38].

При помощи IVS в 2020 году открыли новые ингибиторы P13K α . В качестве модельного белкового рецептора была использована кристаллическая структура p110 α в комплексе с niSH2 p85 α (PDB ID: 4L2Y). После многоэтапного протокола виртуального скрининга и биологической оценки были обнаружены три совпадения, и дальнейший поиск сходства привел к более активным производным соединению **1** и **2**. Структурные формулы соединений представлены на рисунке 3.

Докинг соединения **1** (рисунок 4) показал, что хинолиновая часть заякорена в области шарнира, азот образует водородную связь с Val851, а фенильное кольцо образует π - π -взаимодействие с Tyr836. Кроме того, азот

1,3,4-оксадиазола и NH ацетамида образуют *H*-связь с Tyr836 и Asp933 соответственно [39].

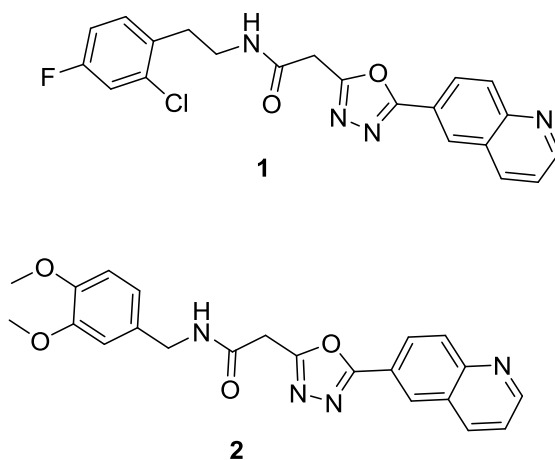


Рисунок 3 — Структурная формула соединения **1** и **2**

Докинг соединения **2** (рисунок 4) аналогичен соединению **1**, за исключением того, что карбонильная часть амида образует водородную связь с Lys802 вместо NH [39].

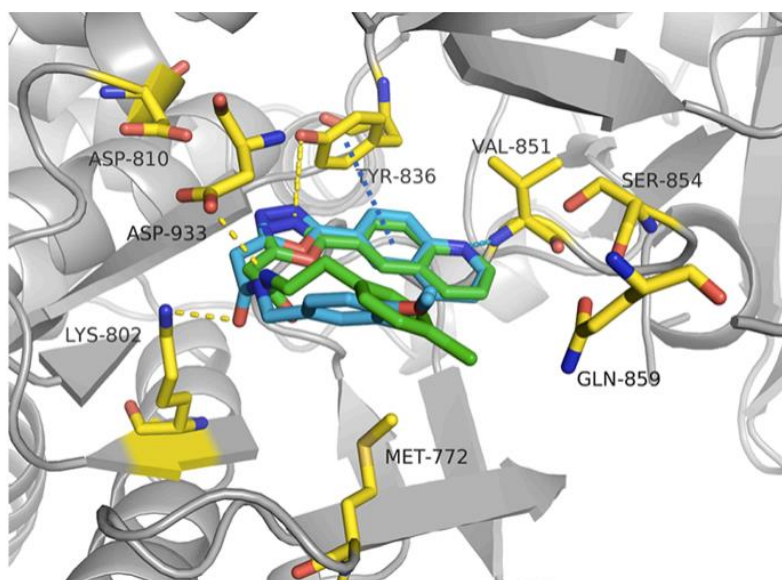


Рисунок 4 — Молекулярный докинг соединения **1** (зеленый) и **2** (синий) в активном сайте PI3K α

1.3 Подходы к дизайну и синтезу ингибиторов PI3K

Ингибиторы PI3K можно разделить на пан-ингибиторы PI3K, изоформ-специфические ингибиторы PI3K и двойные ингибиторы PI3K/mTOR.

Ингибиторы пан-PI3K нацелены на несколько изоформ PI3K класса I, однако широкое нацеливание на несколько форм изоферментов PI3K приводит к высокой частоте тяжелых нежелательных явлений, требующих снижения дозы, перерывов и прекращения лечения, что препятствует проведению дальнейших исследований [40].

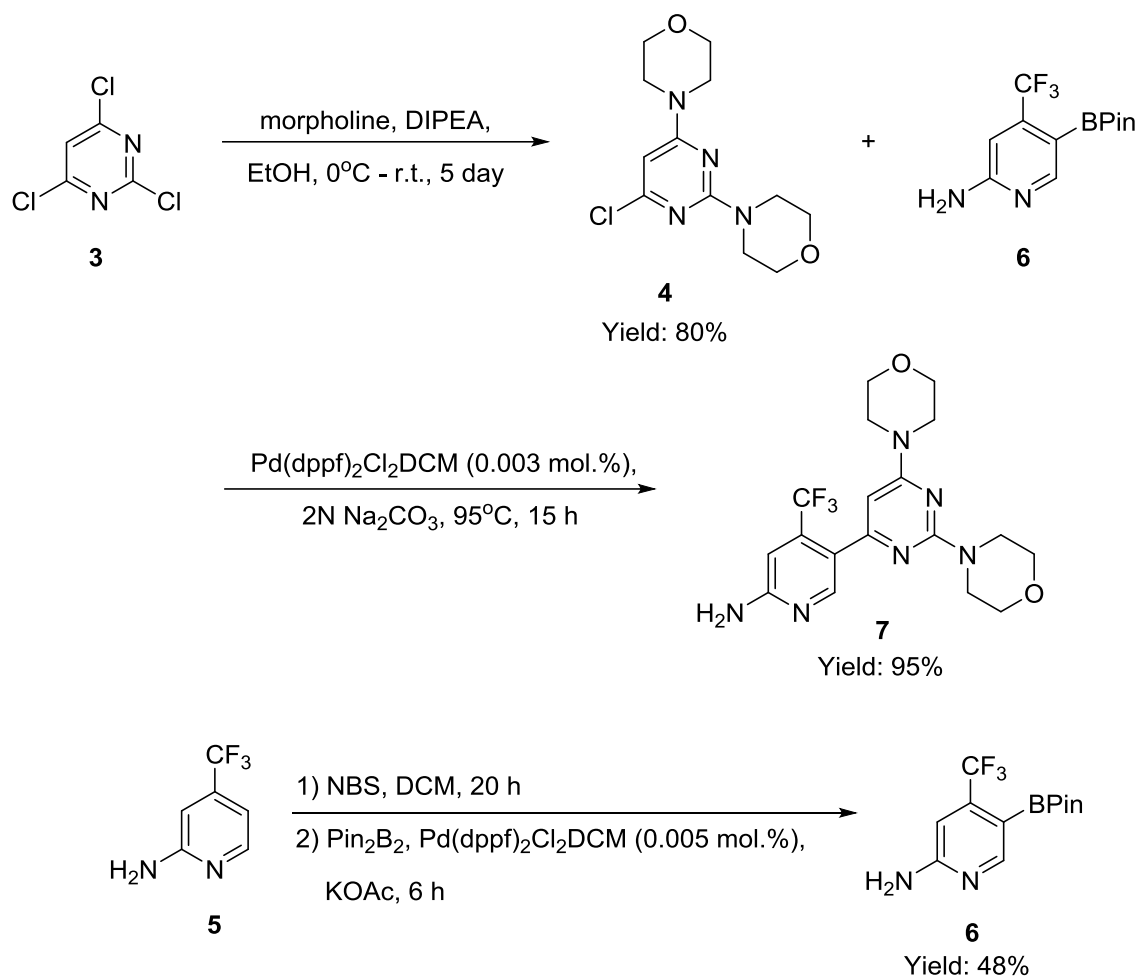
Селективные ингибиторы PI3K нацелены только на одну или несколько выбранных изоформ из четырех. Частота нежелательных явлений также ниже, чем у ингибиторов пан-PI3K, что указывает на более переносимый профиль токсичности, что позволяет использовать более продолжительный и непрерывный режим дозирования и более высокие дозы [41].

Двойные ингибиторы PI3K/mTOR конкурируют за АТФ-связывающую цель киназ PI3K и mTOR [42].

1.3.1 Пиримидины

Ингибиторы, содержащие в качестве скаффолда пиримидиновый фрагмент, являются первыми селективными ингибиторами PI3K α и представляют особый интерес [43].

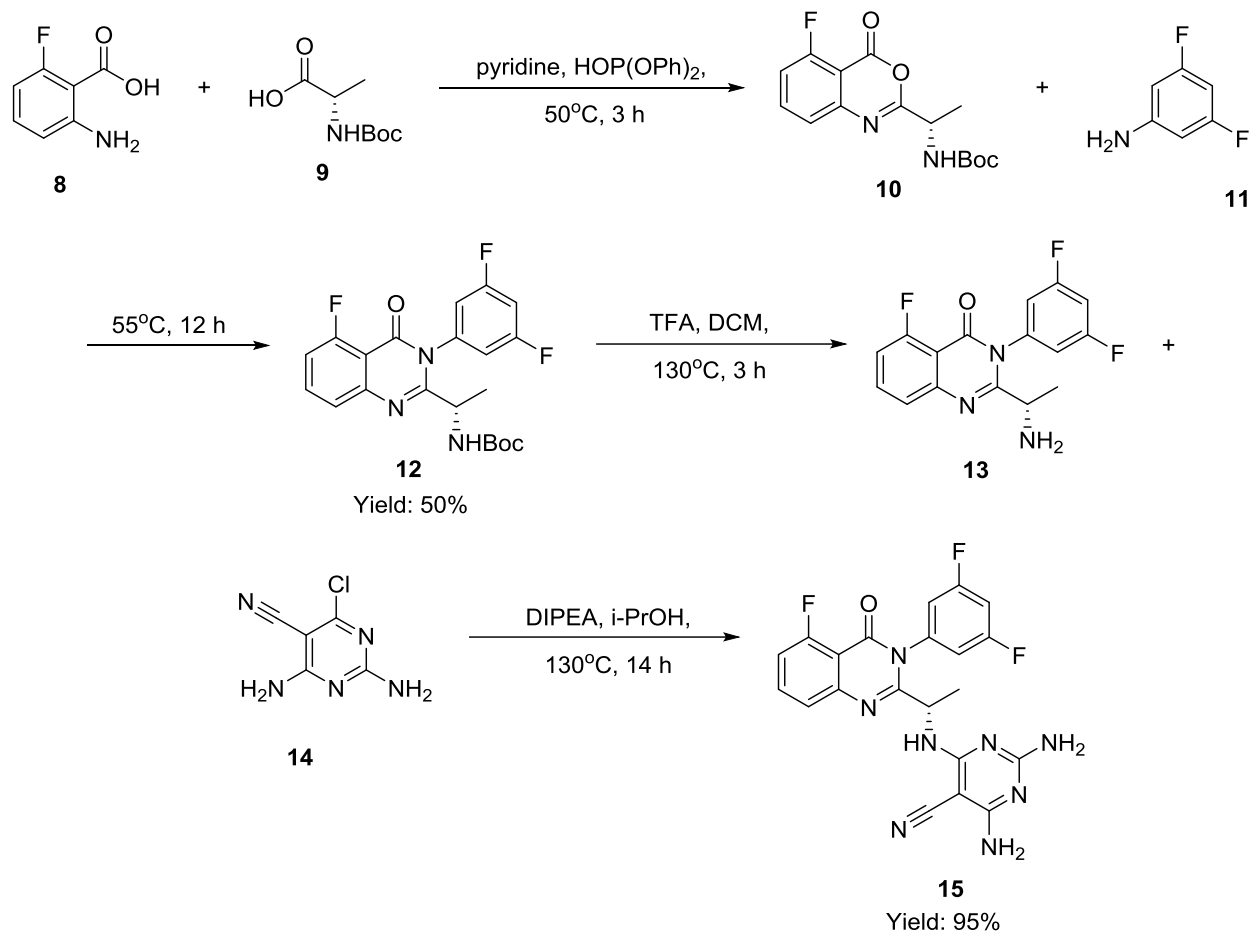
В 2011 году был синтезирован ВКМ-120, представленный на схеме 1. Синтез ингибитора начинали с 2,4,6-трихлорпиримидина **3** избытком морфолина получили соединение **4**. 4,4-(6-хлорпиримидин-2,4-диил)диморфолин **4** ввели в реакцию Сузуки в сочетании с пиридинилпинаколовым эфиром борной кислоты **6** дал продукт **7**.



Включение морфолина в центральную часть пиримидина в 4-ое положение увеличивает растворимость в воде, сохраняя при этом достаточную активность, селективность и благоприятные свойства *in vivo* [43].

Соединение **7** ингибирует все изоформы Р13К класса I и является пан-ингибитором: IC_{50} (p110 α) = (0.052 \pm 0.037) мкмоль, IC_{50} (p110 β) = (0.166 \pm 0.029) мкмоль, IC_{50} (p110 δ) = 0.116 мкмоль, IC_{50} (p110 γ) = (0.262 \pm 0.094) мкмоль. Обладает благоприятной клеточной активностью, селективностью в отношении киназ, доклинической фармакологией, фармакокинетикой на грызунах, собаках и обезьянах [43].

В 2016 году был представлен синтез эффективных ингибиторов Р13К δ (схема 2) [44]



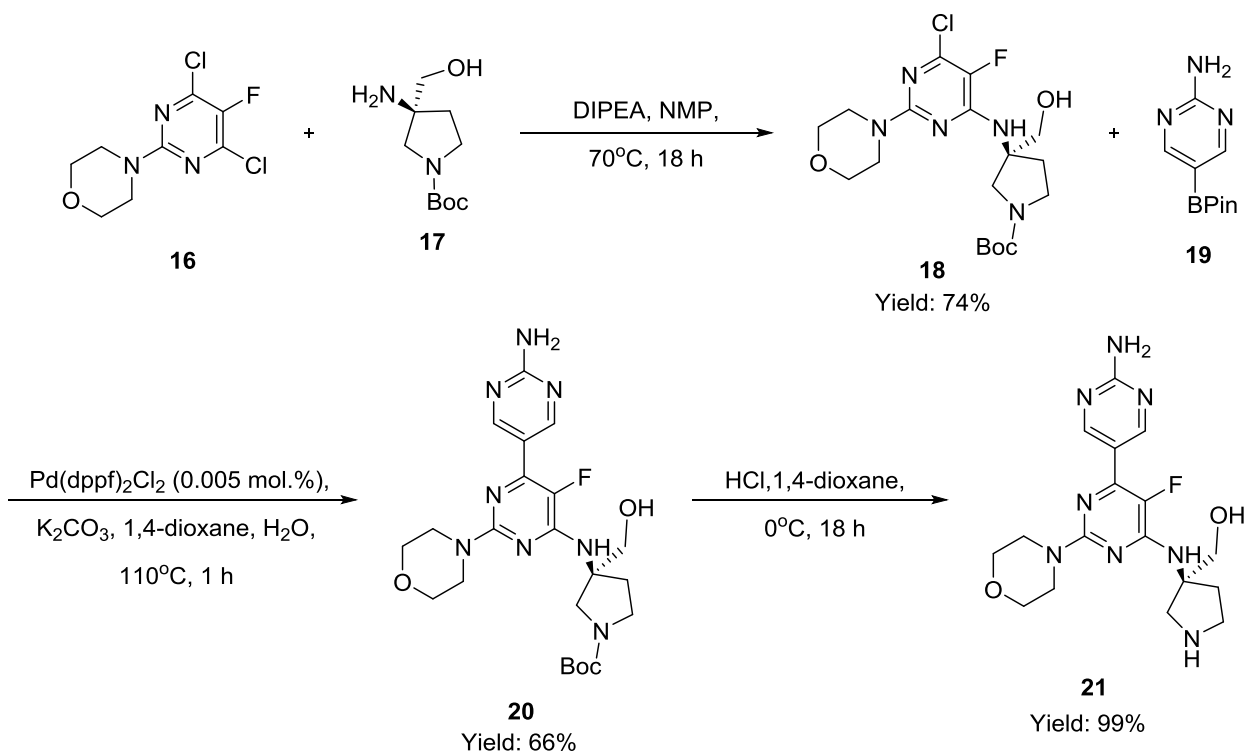
Хиназолиновый скэффолд **12** был синтезирован с помощью одnoreакторной двухстадийной дегидратационной циклизацией. Оксазиноновый продукт **10** был получен обработкой антраниловой кислотой **8**, с Boc-защищенным амином **9** в присутствии дифенилфосфита и пиридина. Последующее добавление дизамещенного анилина **11** в реакционную смесь образует хиназолиновый скэффолд **12**. После снятия защиты с помощью трифторуксусной кислоты получили первичный амин **13** с высоким выходом. Фиксация шарнирного связующего мотива была достигнута нуклеофильным вытеснением, замещенным гетероциклом **14** в присутствии основания Хюнига при высоких температурах. Полученное соединение **15** является мощным и селективным ингибитором PI3Kδ с отличными

фармакокинетическими свойствами. Имеет высокую биологическую активность по отношению к PI3K δ IC₅₀ = 2.2 мкмоль [44].

В 2020 году была опубликована работа о синтезе соединения **23**, которое продемонстрировало хорошую эффективность в отношении PI3K α IC₅₀ = 18 нМ и отличную селективность *in vitro* по сравнению с PI3K β IC₅₀ = 360 нМ, умеренную *in vitro* селективность по сравнению с PI3K δ IC₅₀ = 160 нМ и превосходную селективность по mTOR IC₅₀ = 1.500 нМ. Также данное соединение показало хорошую метаболическую стабильность и высокую проницаемость. Синтез представлен на схеме 3 и 4 [45].

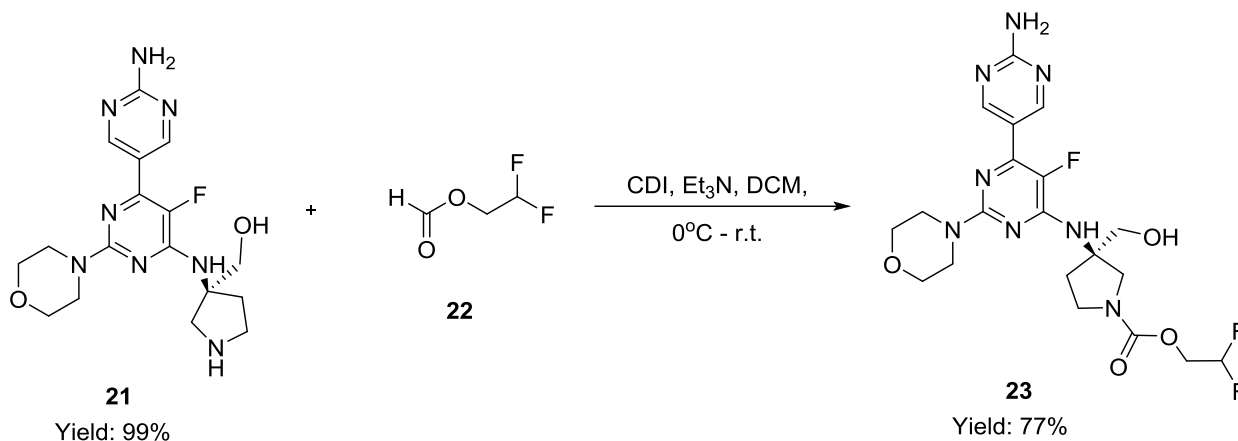
Соединение синтезировали при помощи реакции нуклеофильного замещения, путем добавления бокированного (*R*)-(3-аминопирролидин-3-ил)метанол **17** к 4-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)морфолин **16** с получением **18**. Далее провели реакцию кросс-сочетания по Сузуки с получением соединения **20**. Снятие защитной группы с получением **21** [45].

Схема 3



Затем провели реакцию присоединения 2,2-дифторэтилкарбонхлоридат **22** для получения соединения **23** (схема 4) с выходом 77% [45].

Схема 4



Соединение **7** и **23** являются пан-ингибиторами, однако соединение **23** обладает наиболее выраженным ингибирующим свойством по отношению к PI3K α . Согласно ранее описанным данным, соединение **7** более эффективно ингибирует β и γ изоформы, по сравнению с **23** и **15**.

1.3.2 Пиразины

Пиразины обладают уникальной фармакологической активностью, поэтому их часто выбирают в качестве скаффолда ингибиторов PI3K.

На схеме 5 представлен синтез соединения **29**. Из дибромпиразина **24** и 1,1,1-трифторпропан-2-ола **25** получили соединение **26**, затем при помощи реакции ароматического нуклеофильного замещения получили бороновый эфир **27**. В заключение проводят реакцию Сузуки, бороновый эфир **27** смешивают с йодоимидазопиридином **28** и получают соединение **29**. Соединение **29** значительно подавляет уровень фосфорилированной AKTSer473 [46].

При исследовании *in vivo* модели ксенотрансплантата карциномы яичника A2780 на мышах установили, что при дозе 30 мг/кг, соединение **29**

демонстрирует подавление уровней pAKTser473 в опухолях A2780 в течение 8–16 часов [46].

Соединение **39** является высокоэффективным ингибитором серин/треониновой протекиназе ATR, принадлежащей к семейству фосфатидилинозитоловых 3-киназосвязанных киназных белков. Синтез представлен на схеме 6 [47].

Схема 5

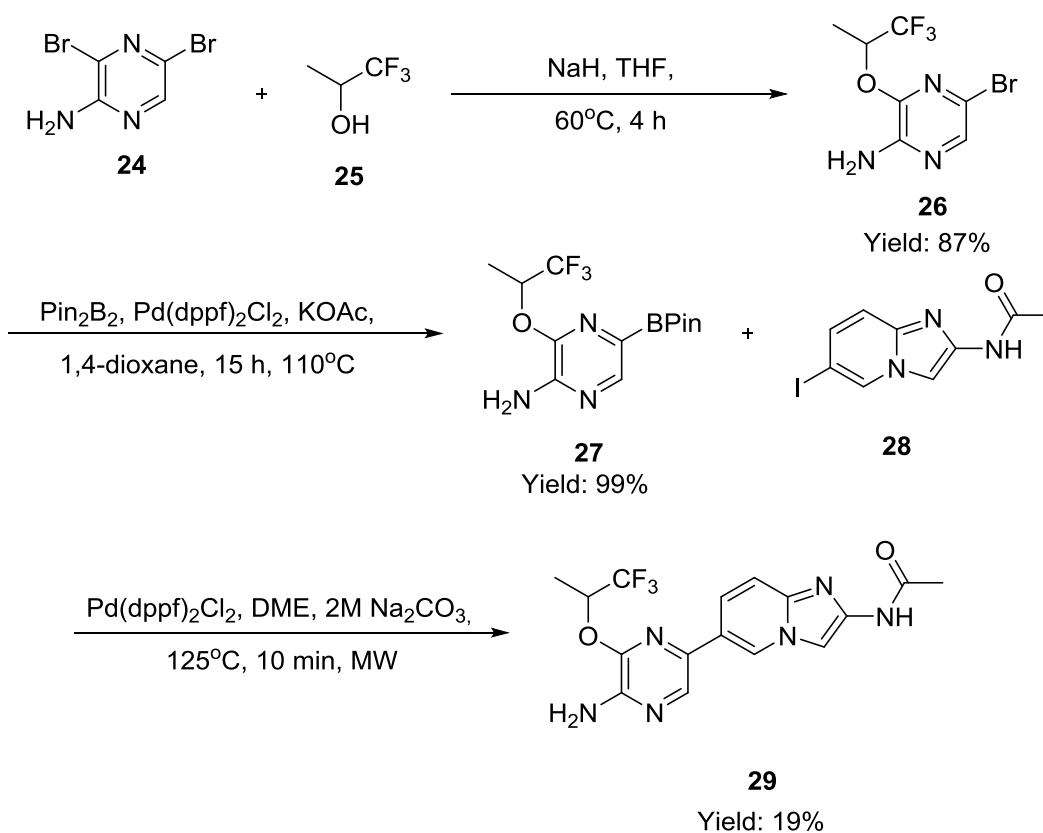
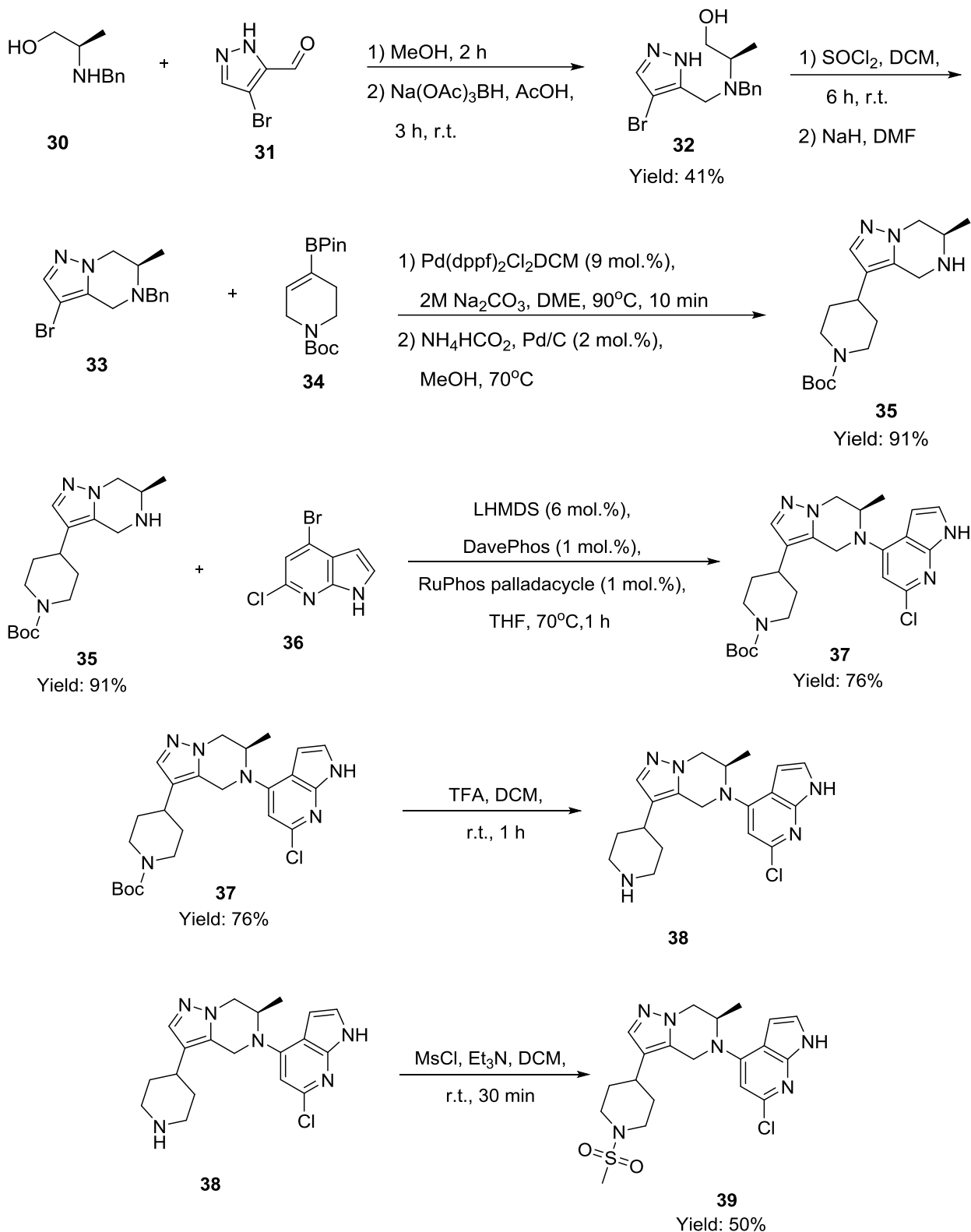


Схема 6



Бензиламин **30** был соединен с альдегидом **31** при помощи восстановительного аминирования с получением промежуточного соединения

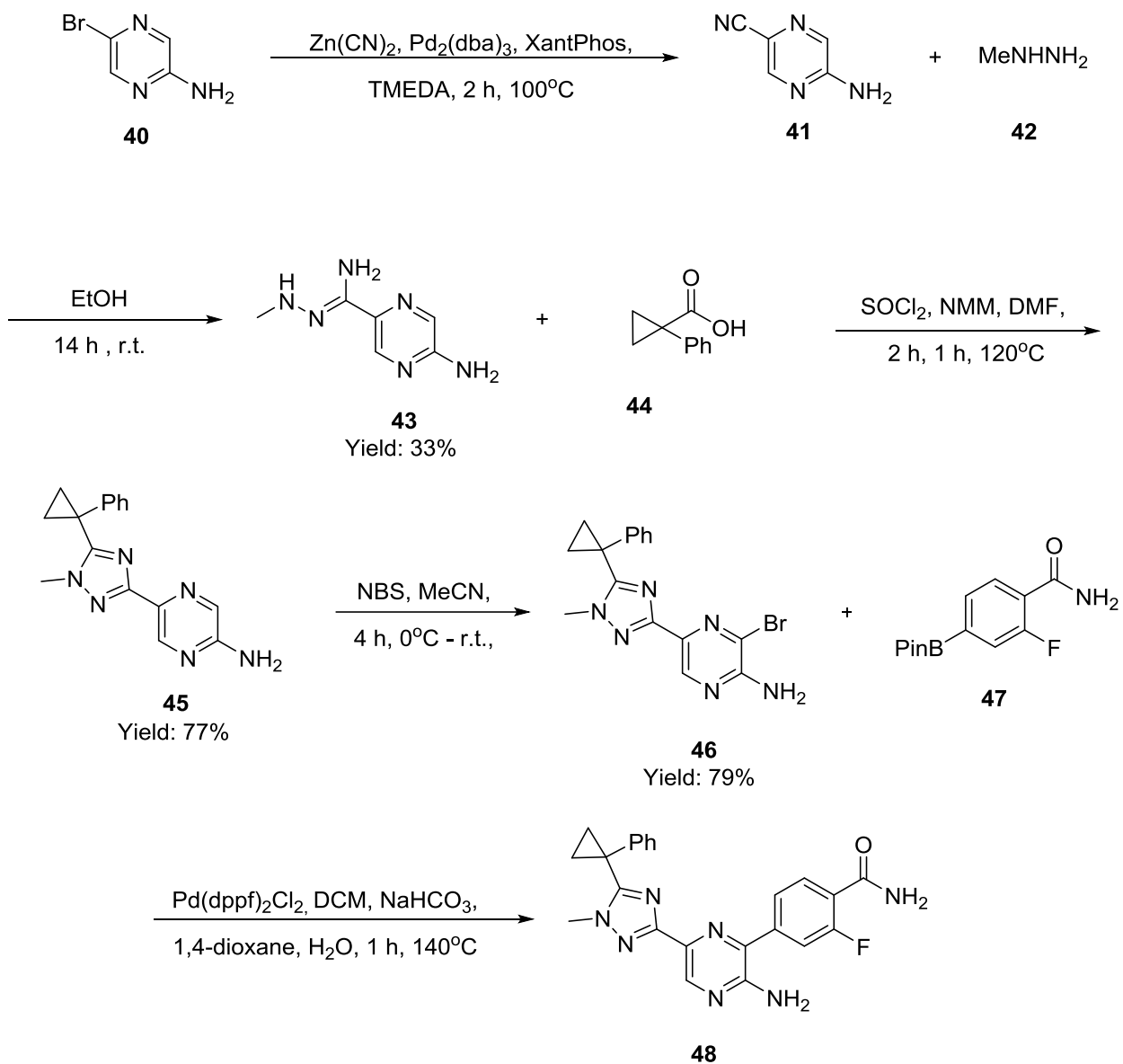
32. Происходит циклизация, приводящая к ключевому промежуточному продукту **33**. Далее проводили реакцию Сузуки с винилбороновым эфиром **34**. Последующая реакция гидрирования отщепляет защитную группу бензиламина с образованием **35**. При введении азаиндола **36** реакцией Бухвальда, получили соединение **37**. Затем сняли Вос-группу при помощи трифторуксусной кислоты **38** и получили соединение **39** [48].

Соединение **39** имеет высокую биологическую активность по отношению к ATR $IC_{50} = 0.0004$ мкмоль и достаточный профиль *in vivo* при дозе в 2.5 мг/кг, введенные крысе, показатели составили $CL = 57$ мл/мин/кг, $V_{ss} = 3.3$ л/кг, $T_{1/2} = 0.86$ час, $F = 64\%$ [47].

В 2017 году синтезировали высокоселективный ингибитор на основе 1,2,4-триазилилзамещённых пиразин-2-аминов [48]. Синтез представлен на схеме 7.

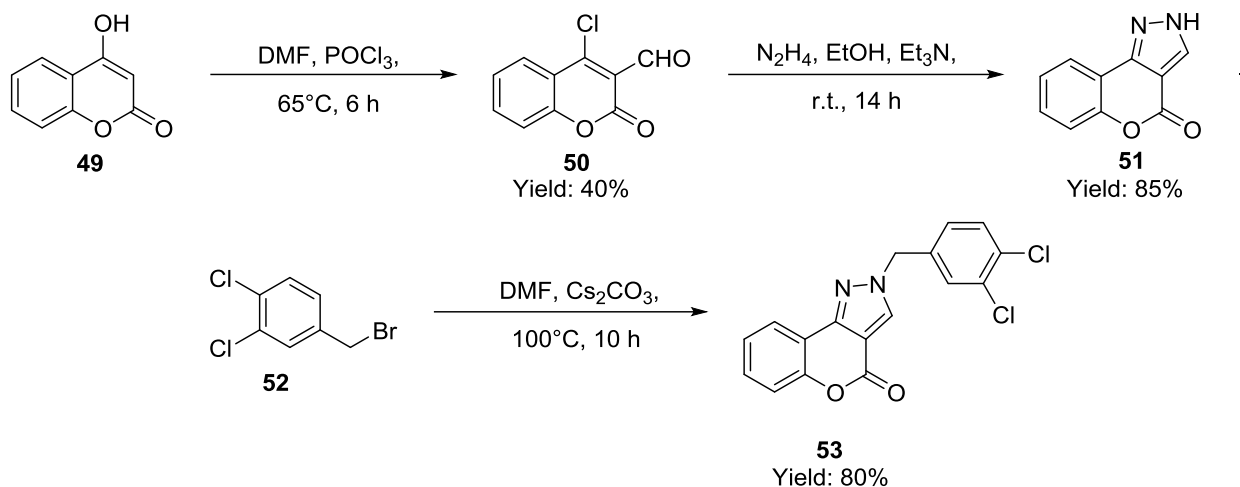
Парабромаминопиразин **40** превращали в нитрил **41** при помощи реакции цианирования, катализируемую палладием. При соединении **41** с метилгидразином **42** получили соединение **43**. Образование метилтриазола **45** проводилось в три этапа: 1-фенилциклопропанкарбонилхлорид **44** с последующей реакцией хлорангидрида с **43** и замыканием цикла при высокой температуре. Бромирование **45** с помощью NBS дало бромид **46**, который вступает в реакцию с бороновой кислотой **47** в условиях катализа Pd для синтеза конечного соединения **48** [48].

Соединение **48** имеет высокую степень ингибирования PI3K δ $IC_{50} = 0.9$ нМ. Данные *in vivo*: $CL = 12$ мл/мин/кг, $V_{ss} = 2.8$ л/кг, $T_{1/2} = 3.4$ час., $F = 41\%$ [48].



1.3.2 Пиразолы

В 2014 году был представлен синтез ингибиторов на основе пиразола (схема 8) [49].



3-формил-4-хлоркумарин **50** был получен из 4-гидроксикумарина **49** в условиях реакции Вильсмайера - Хаака. Затем нагревая 3-формил-4-хлоркумарин **50** и 85%-ный гидрат гидразина в этаноле при комнатной температуре с использованием триэтиламина в качестве катализатора в течение 14 часов, с получением хромено[4,3-*c*] пиразол-4(2*H*)-он получили **51** с высоким выходом (85%). Соединение **51** и бромид **52** реагировал с получением соединения **53** [49].

Соединение **53** проявляет высокую биологическую активность по отношению к Р13К α IC₅₀ = 0.014 мкмоль. Провели эксперимент по клеточному апоптозу для подтверждения относительной биологической активности. Получили данные о превосходной способности соединения **53** индуцировать апоптоз клеток НСТ-116 [49].

1.3.3 Пираны

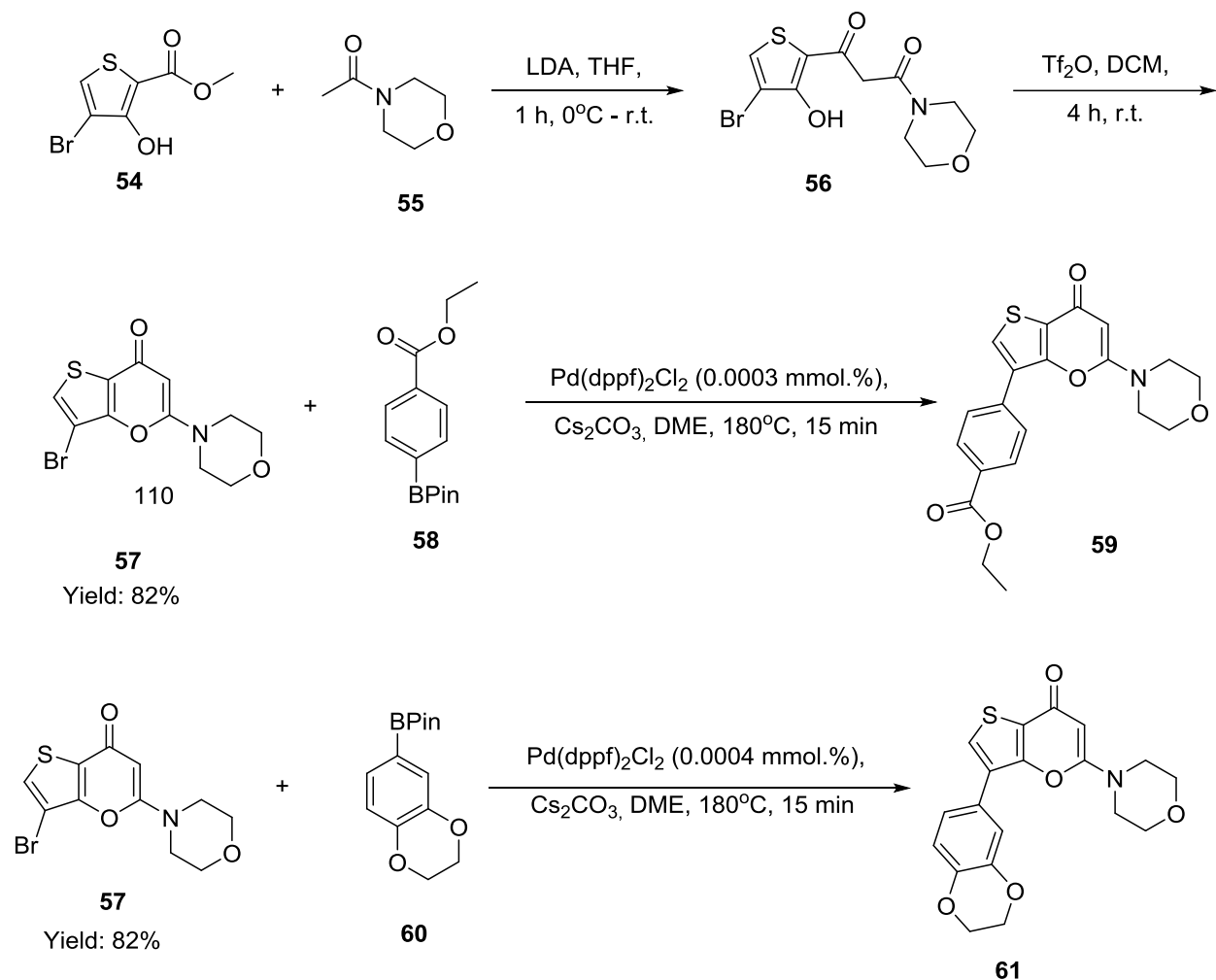
Синтез ингибиторов на основе пирана представлен на схеме 9. Синтез тиенопиранонового каркаса начался с алкилирования метил-4-бром-3-гидрокситиофен-2-карбоксилата **54** с *N*-ацетилморфолином **55** с использованием LDA в THF с получением 1-(4-бром-3-гидрокситиофен-2-ил)-3-морфолинопропан-1,3-диона **56** который при обработке трифликовым ангидридом подвергался внутримолекулярной циклизации-дегидратации с

образованием ключевого промежуточного соединения 3-бром-5-морфолино-7H-тиено[3,2-*b*]пиран-7-он **57** [50].

Соединение **57** содержит тиенопиранонное ядро с атомом брома, при кросс-сочетании Сузуки с бороновым эфиром **58** и **60** получаем соединения **59** и **61** [50].

Степень ингибирования **59** соединения IC_{50} (PI3K δ) = 27 нМ, а **61** IC_{50} (PI3K δ) = 34 нМ [50].

Схема 9

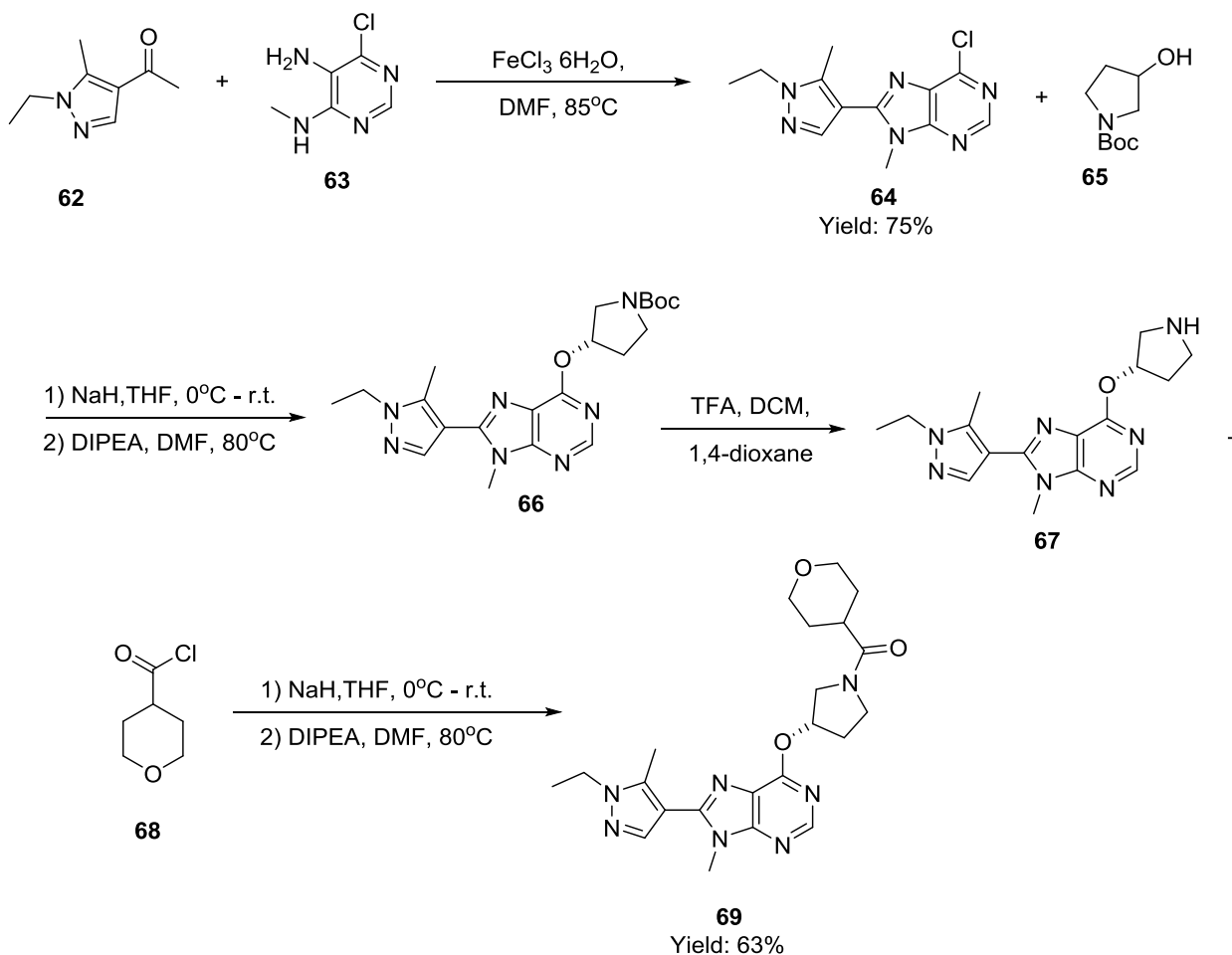


1.3.4 Пурины

В 2019 году на основе 8-(1-этил-5-метилпиразол-4-ил)-9-метилпурина синтезировали ингибитор Р13Кδ (схема 10). Соединение **69** обладает высокой селективностью по отношению к Р13Кδ $IC_{50} = 3.9$ нМ [51].

Промежуточный хлорпиразолопурин **64** получают окислительной циклоконденсацией *N*-этил-1*H*-5-метилпиразол-4-карбоксальдегида **62** с **63** соединением с использованием $FeCl_3$. При использовании хлорпиразолопурина **64** с защищенным амином **65** и реакцией депротонирования с последующим нуклеофильным замещением получили соединение **66**. При помощи трифторуксусной кислоты сняли защитную группу и также провели реакцию нуклеофильного замещения с получением конечного соединения **69** [51].

Схема 10

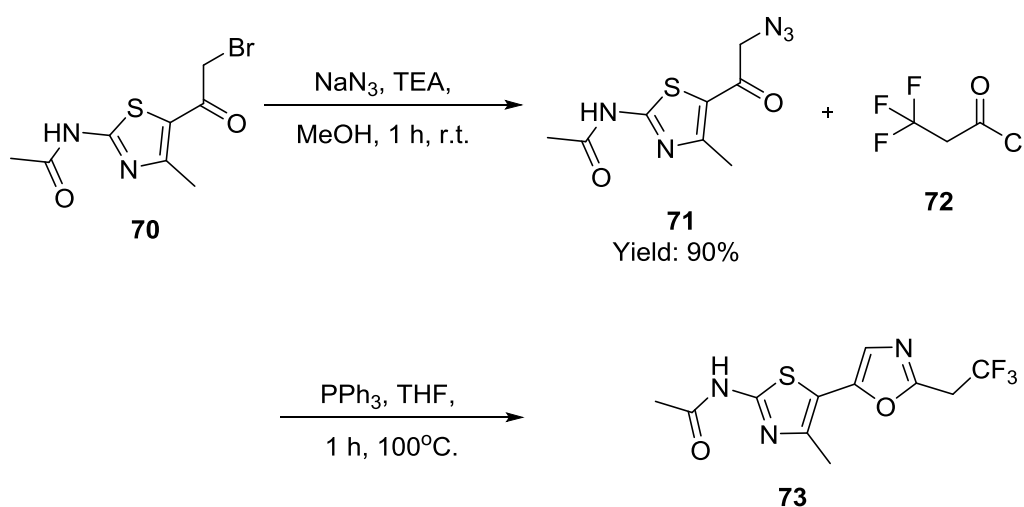


1.3.5 Азолы

Соединение **73** является двойным ингибитором PI3K γ и PI3K α , IC₅₀ (PI3K γ) = 10 нМ и IC₅₀ (PI3K α) = 43 нМ [52]. Синтез представлен на схеме 11.

Из *N*-(5-(2-бромацетил)-4-метилтиазол-2-ил)ацетамид **70** получили азид **71**. Азид восстановили с помощью трифенилфосфина и ввели в реакцию с хлорангидридом с образованием **73** [52].

Схема 11

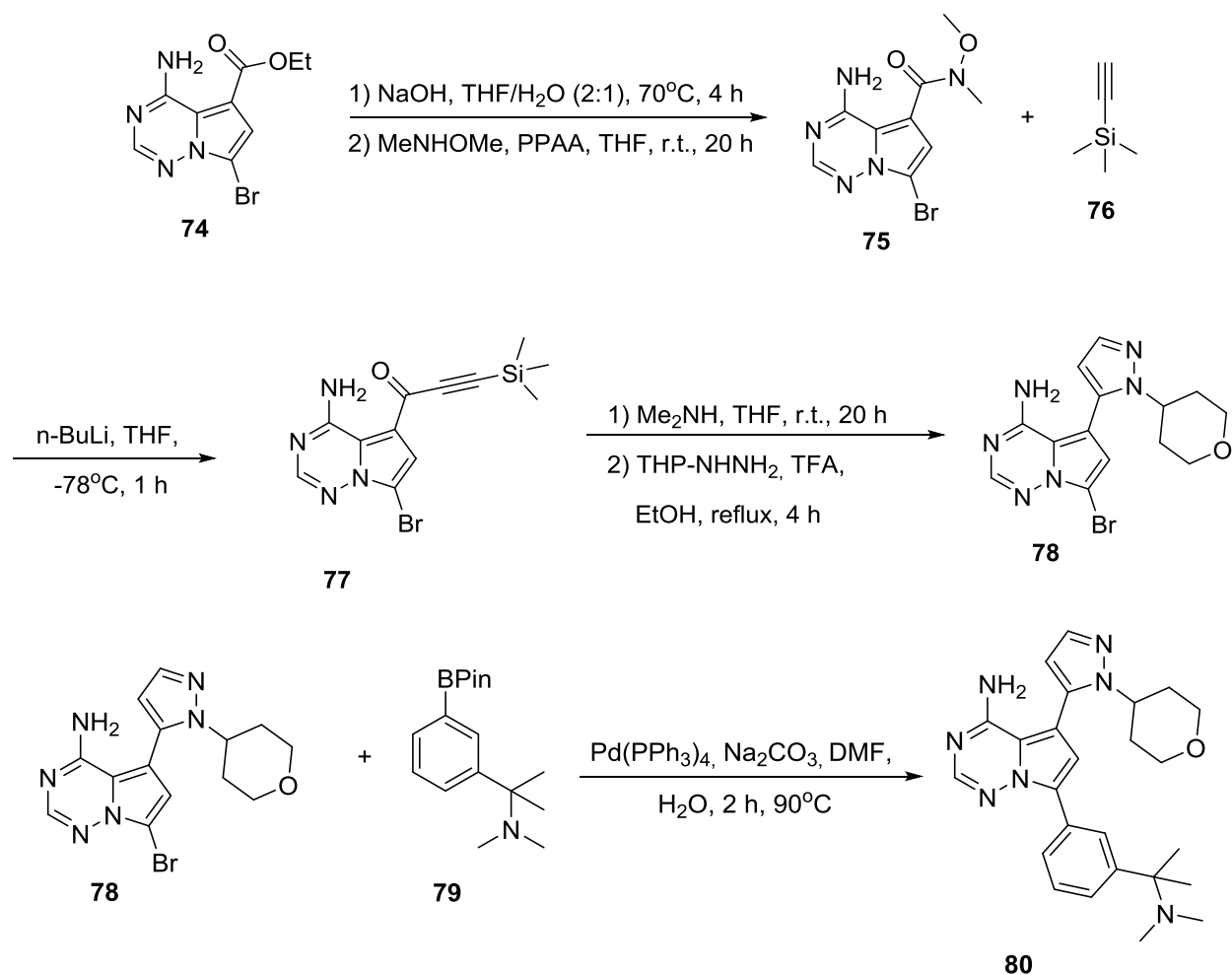


1.3.6 Пирролотриазины

В 2016 году был представлен синтез селективного ингибитора PI3K δ (схема 12).

Производное пирролотриазина **80** получали при взаимодействии *N*, *O*-диметилгидроксиламина с карбоксилатом **74**. Затем присоединяли ацетилен с триметилсилильной защитной группы **76**. Под действием диметиламина гидразина происходила циклизация **78**. По реакции кросс-сочетания ввели арильный фрагмент [53].

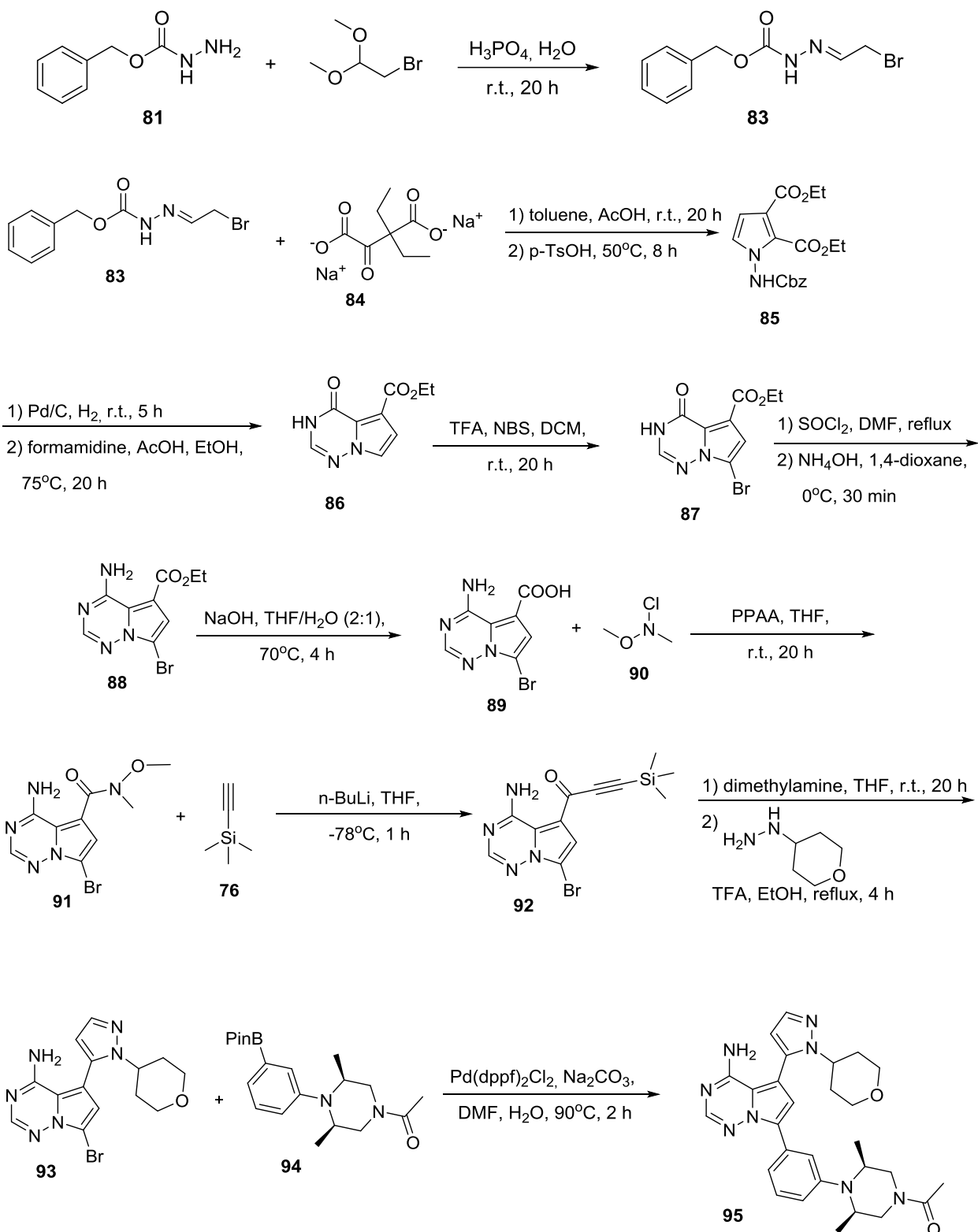
Схема 12



Соединение **80** показывает высокую степень ингибирования PI3Kδ IC₅₀ = 2 нМ [53].

В 2017 году синтезировали селективный ингибитор к PI3Kδ (схема 13) [54].

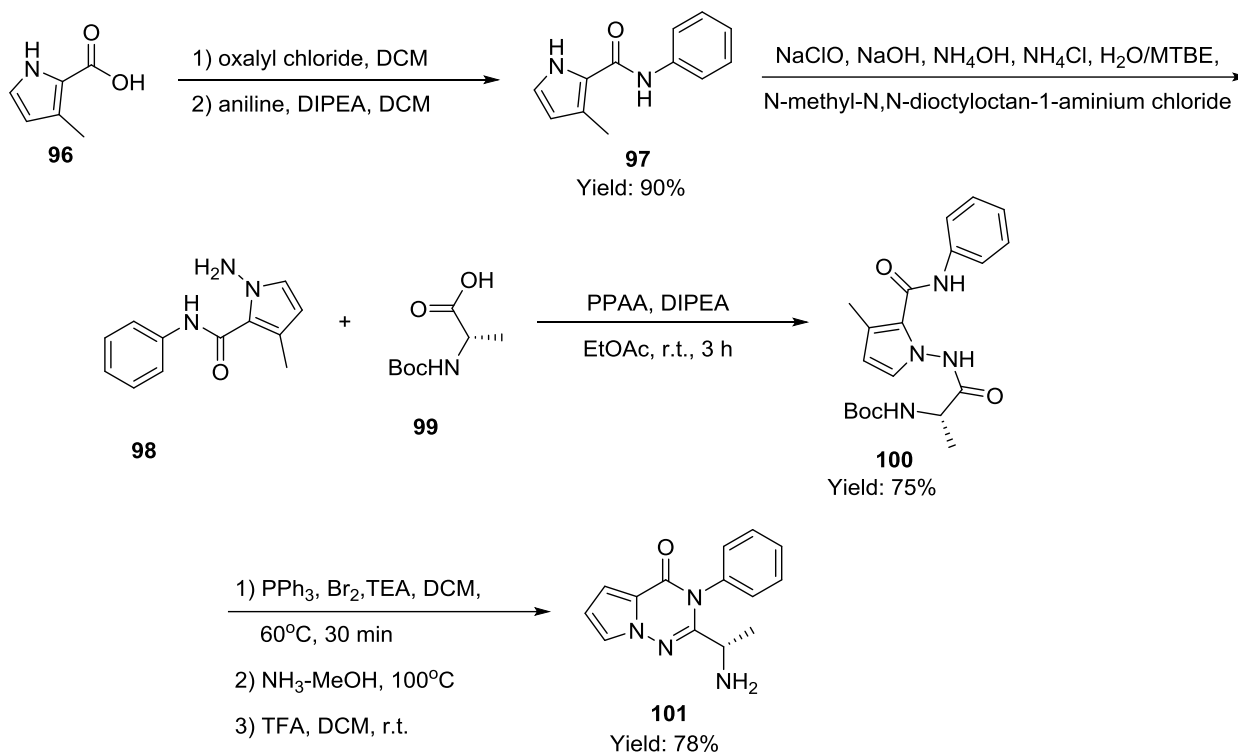
Бензилгидразинкарбоксилат **81** вступает в реакцию с диметилацеталь бромацетальдегидом **82** с получением **83**.

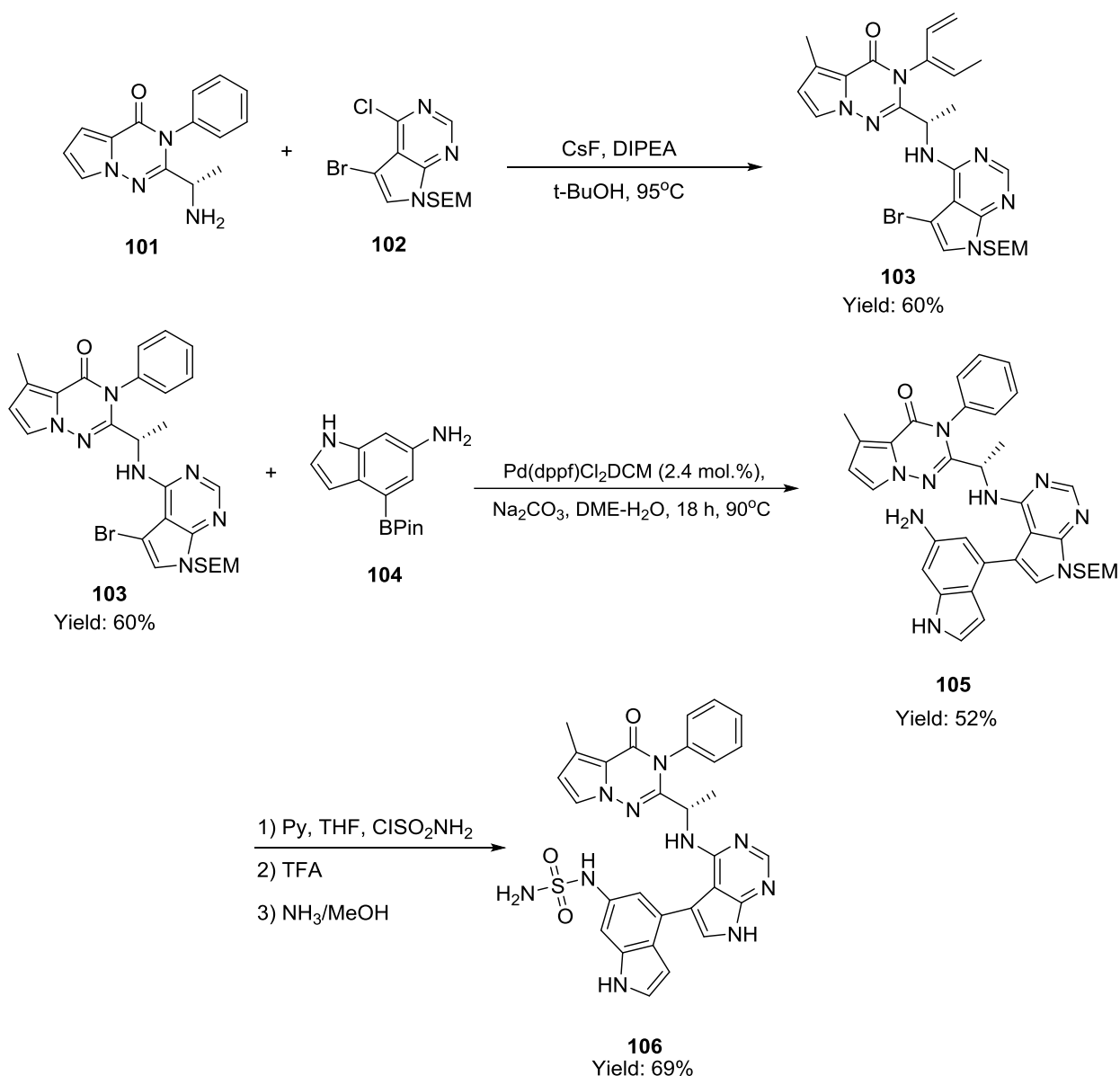


Соединение **83** реагирует с натриевой солью диэтилоксаацетата **84**, с последующей циклизацией **85** в присутствии пара-толуолсульфокислоты. Группа Cbz была удалена до того, как обработка формамидином дала **86**. Соединение **86** бромировали с получением **87**, который затем обрабатывали тионилхлоридом с последующим замещением аммиаком, который затем обрабатывали тионилхлоридом, а далее вытесняли аммиак с получением **88**. Затем эфир **88** гидролизуется **89** и превращается в амид Вайнреба **91**, который обрабатывался н-бутиллитием и ТМС-ацетиленом **76**, чтобы получить **92**. Соединение **92** обрабатывали диметиламином, а затем реагировали с **93** для получения **94** который был соединен с **95** по реакции Сузуки для получения **96**. Соединение **96** является сильнодействующим, селективным и перорально биодоступным ингибитором PI3K δ IC₅₀ = 1.3 нМ [54].

В 2018 году синтезировали ингибитор PI3K δ (схема 15 – 16) [55].

Схема 14

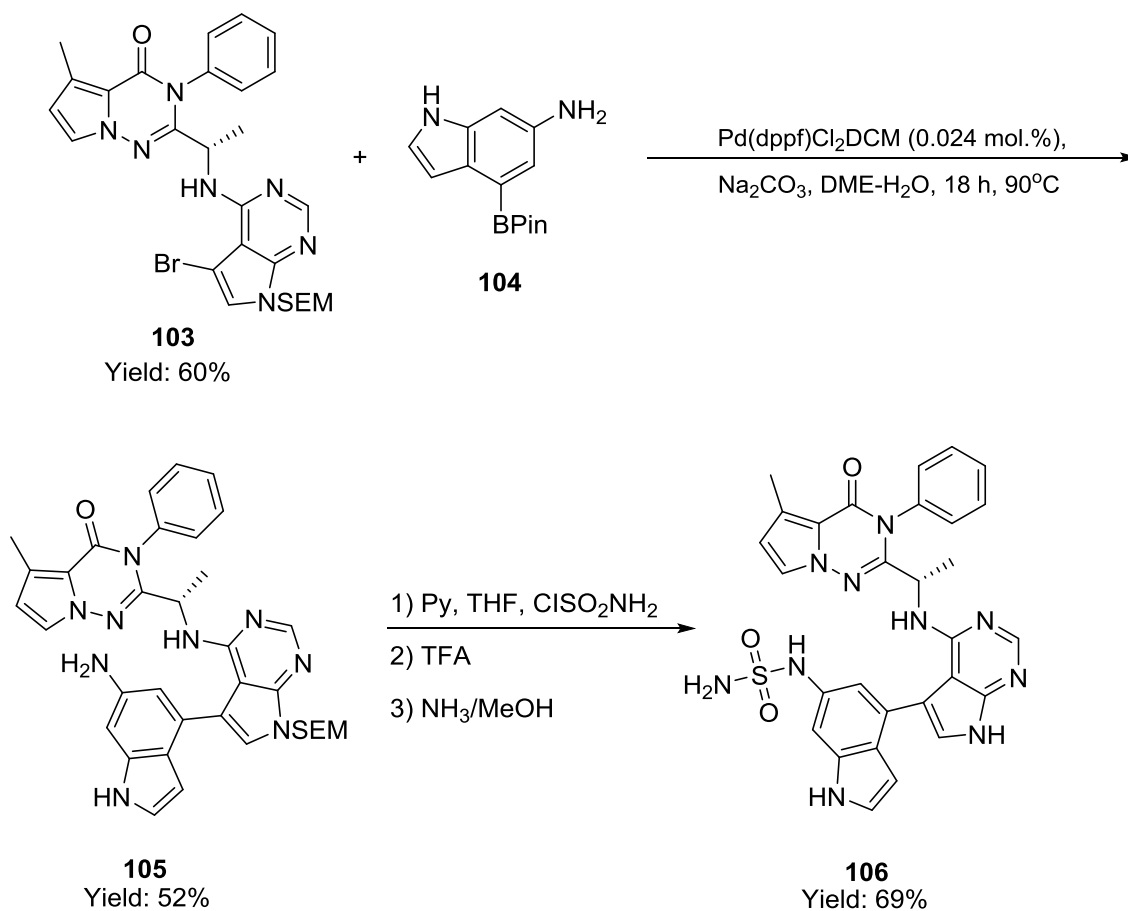




Конденсация **98** с Вос-защищенным аланином **99**, при помощи ангидрида пропилфосфоновой кислоты давали амид **100**. После снятия Вос-группы, получали продукт **101**. Нуклеофильная атака амина **101** с хлорпиримидином **102** в присутствии фторида цезия привело к образованию соединения **103**. Далее по реакции Сузуки производили сочетание соединения **103** со **104**, получая соединение **105**. Соединение **106** является ингибитором Р1ЗК δ IC₅₀ = 0.5 нМ. При эффективной дозе 0.3 мг/кг соединения **104**

максимальная концентрация свободного лекарственного средства в плазме после внутривенного введения составляла 0.3 мкмоль [55].

Схема 16



Соединения **80**, **95** и **106** являются селективными ингибиторами Р13Кδ.

2 Результаты и их обсуждение

Передача сигналов PI3K/AKT/mTOR является важной частью внутриклеточного сигнального пути, который мутирует или амплифицируется при таких видах рака как, рак молочной железы, желудка, яичников, колоректальный рак, рак простаты, глиобластомы и рака эндометрия. Передача сигналов PI3K играет важную роль в развитии рака, выживания клеток, ангиогенеза и метастазирования, что делает его многообещающей терапевтической мишенью [12].

Целью работы является молекулярный дизайн и поиск новых хемотипов ингибиторов PI3K среди *library-in-house* коллекции соединений Центра медицинской химии.

Для достижения поставленной цели нам необходимо было первоначально провести подготовку и анализ различных кристаллических структур PI3K, затем провести виртуальный скрининг [29] *library-in-house* библиотеки соединений Центра медицинской химии. На рисунке 5 представлено описание общего дизайна исследования, описанного выше.

2.1 Выбор белковых мишеней

В ProteinDataBank [56] находится 141 кристаллическая структура PI3K, из них 35 – PI3K α , 93 – PI3K γ , 13 – PI3K δ с разрешением 2.12 – 3.40Å.

PI3K α наиболее распространенная изоформа при раке, поэтому исследования проводились на данной изоформе. Для работы было отобрано четыре структуры PI3K α : 5UBR, 6GVH, 6OAC, и 7K6N, включающие различные хемотипы ингибиторов PI3K (**108** и **110** – пропеллерного типа, **107** и **109** – сконденсированный пирролотриазин и пиролопиримидин), а также обеспечивающие различные режимы связывания и степень покрытия сайта.

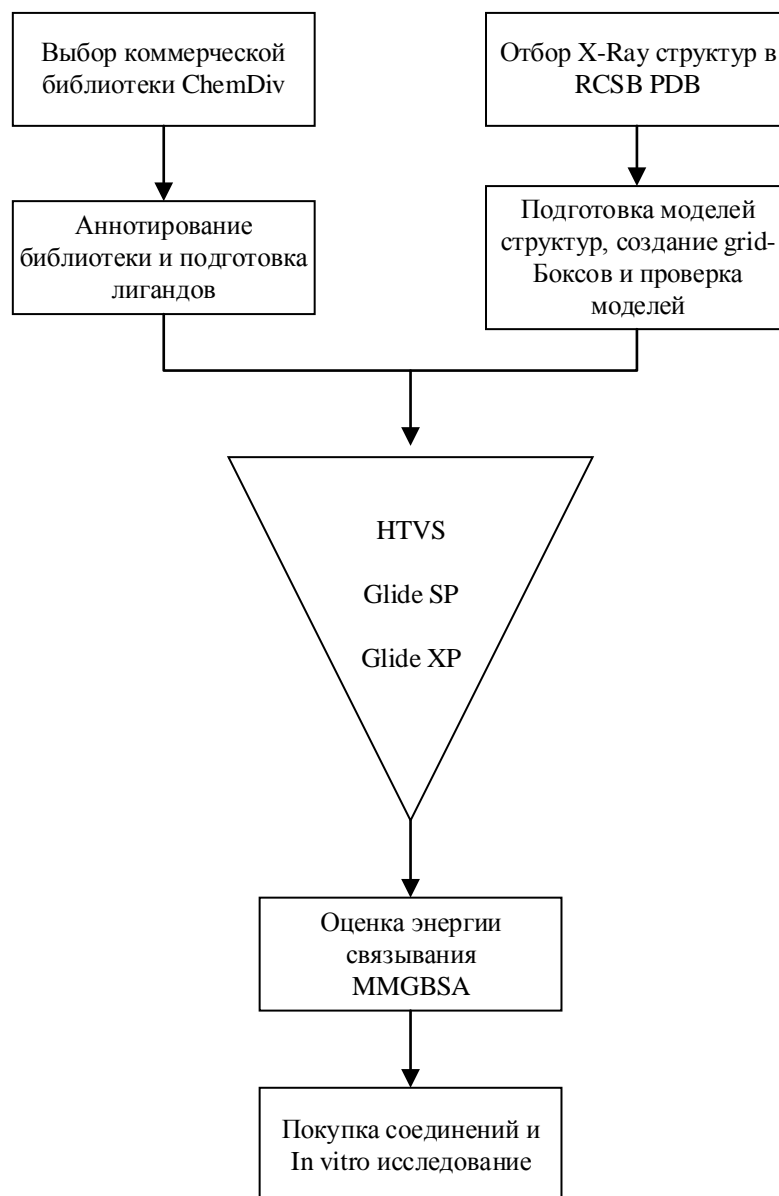


Рисунок 5 — Описание общего дизайна исследования

После отбора кристаллических структур из Protein Data Bank [56], данные были обработаны с помощью интерфейса Maestro в программном пакете Schrödinger. В ходе подготовки белковых структур с помощью модуля ProteinPreparationWizard [57] была проведена их первичная оптимизация: добавлены атомы водорода, удалены молекулы воды, уточнены порядки связей, достроены отсутствующие боковые цепи аминокислот.

Все использованные нативные лиганды представлены на рисунке 6.

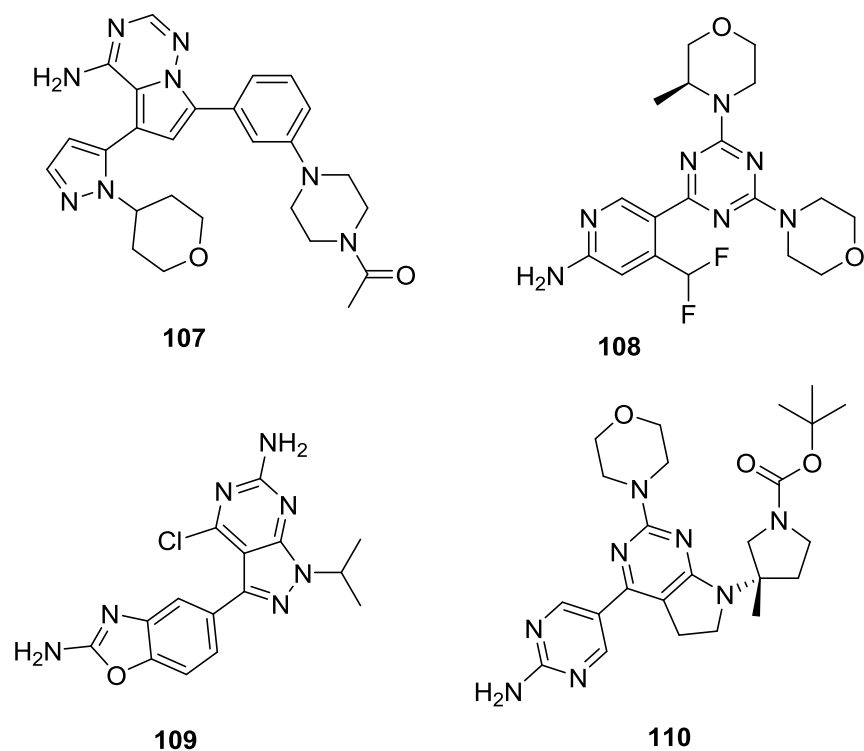


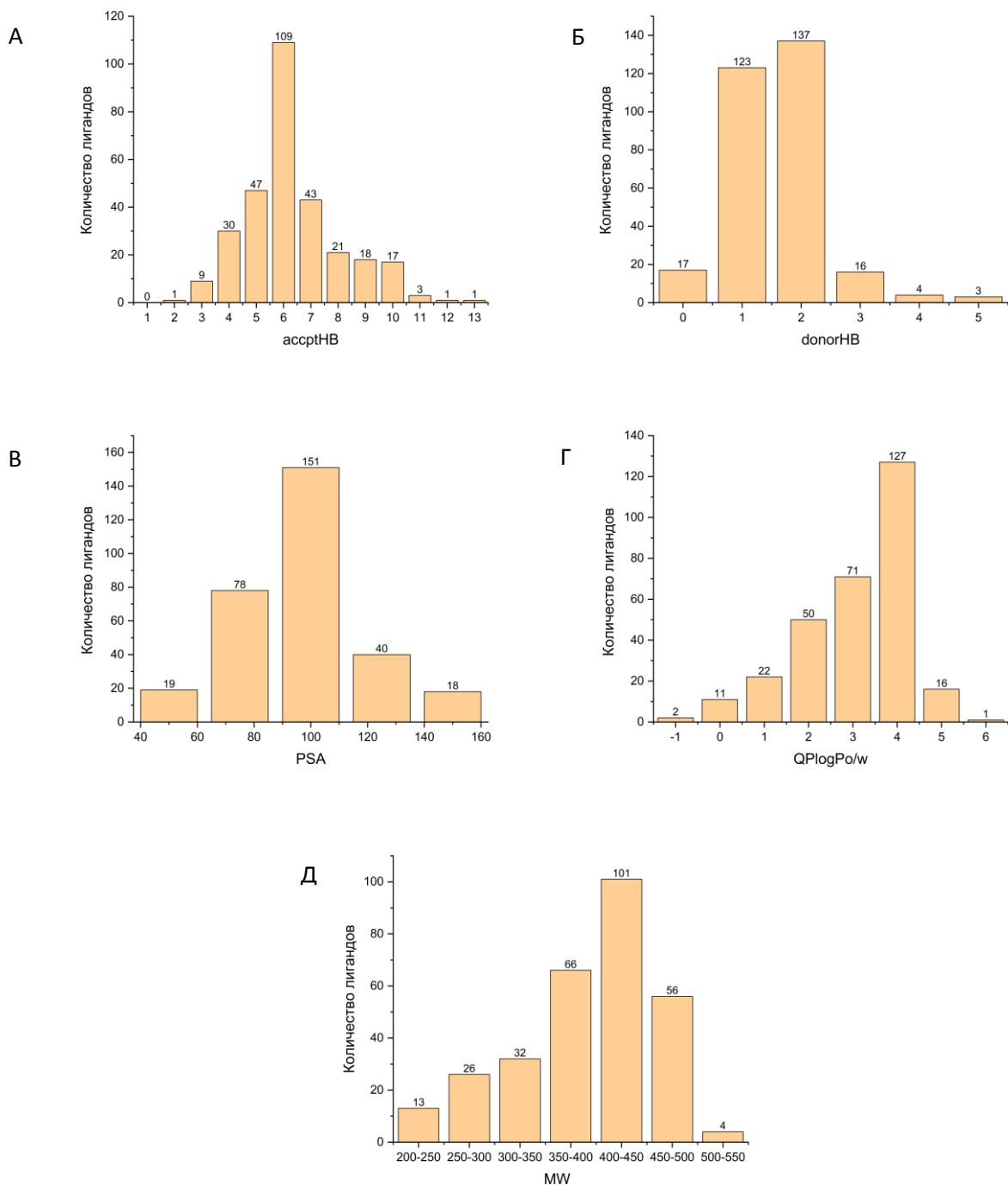
Рисунок 6 — Нативные лиганды PI3K α

2.2 Аннотирование библиотек

Нами была выбрана *library-in-house*, включающих в себя набор различных мильтикиназных ингибиторов, всего 300 соединений. Выбранные лиганды не содержали ковалентно-реактивных групп, дубликатов и PAINS. Трехмерные структуры и состояния протонирования определены с помощью модуля LigPrep [58], после чего с использованием модуля QuickProp [59] были рассчитаны различные физико-химические свойства представленных 300 соединений. Диаграммы распространения свойств, определенных правилами Липински [60] представлены на рисунке 7, где ось ординат на диаграммах показывает число соединений библиотеки, а ось абсцисс – диапазон значений свойства.

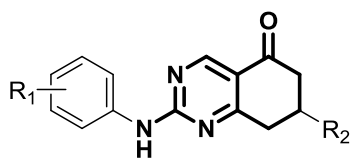
Вся библиотека соединений была разделена нами на кластеры на основе общего скаффолда. Те соединения, скаффолд которых встречается в единственном экземпляре, не были отнесены ни к одному кластеру (рисунки

8-10). Как можно увидеть, объединенная библиотека целиком охватывает весь диапазон свойств.



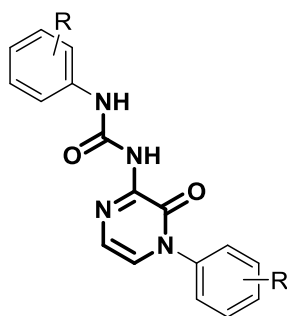
А – число акцепторов водородной связи, шт; Б – число доноров водородной связи, шт;
 В – площадь полярной поверхности, Å²; Г – липофильность; Д – молекулярная масса, Да.

Рисунок 7 – Распределение свойств среди соединений библиотеки



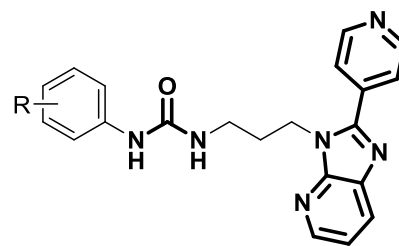
R₁=Alk, OAlk, Hal or H
R₂=Ar, Alk, Hal or H

Cluster index: 1
Cluster size: 30



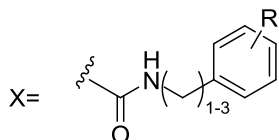
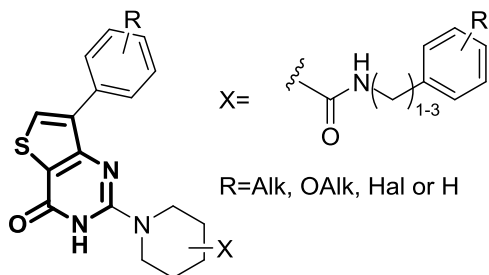
R=Alk, OAlk, Hal or H

Cluster index: 2
Cluster size: 3



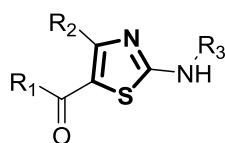
R=Alk, OAlk, Hal or H

Cluster index: 3
Cluster size: 20



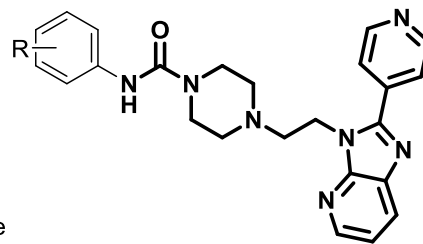
R=Alk, OAlk, Hal or H

Cluster index: 4
Cluster size: 2



R₁=Ar, Alk, morpholine
R₂=NH₂, Alk
R₃=Ar, HetAr

Cluster index: 5
Cluster size: 27



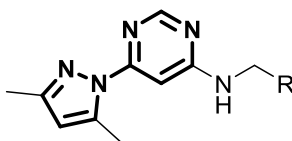
R=Alk, OAlk, Hal or H

Cluster index: 6
Cluster size: 3



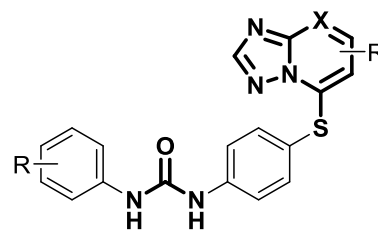
X=N or C
R=Ar or HetAr

Cluster index: 7
Cluster size: 9



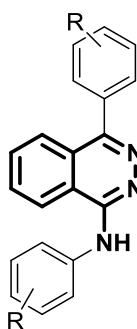
R=Ar or HetAr

Cluster index: 8
Cluster size: 3



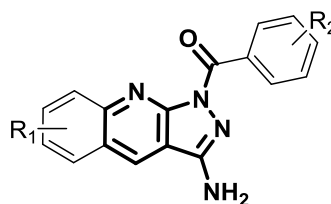
X=C or N
R=Alk, OAlk, Hal or H

Cluster index: 9
Cluster size: 29



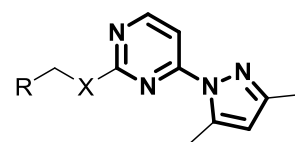
R=sulfamide, amide, Hal

Cluster index: 10
Cluster size: 15



R₁=OAlk
R₂=Alk, OAlk, Hal

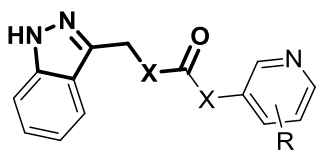
Cluster index: 11
Cluster size: 7



X=N or S
R=Ar or HetAr

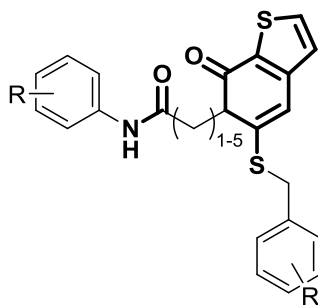
Cluster index: 12
Cluster size: 18

Рисунок 8 — Основные кластеры



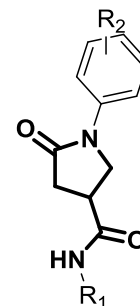
X=C or N
R=OAlk, Hal

Cluster index: 13
Cluster size: 5



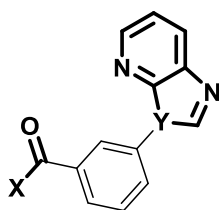
R=Alk, OAlk, Hal or H

Cluster index: 14
Cluster size: 3



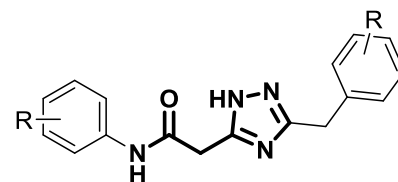
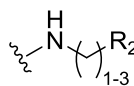
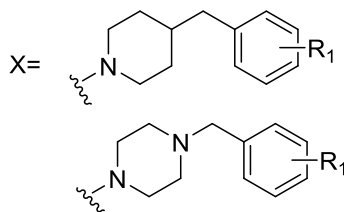
R₁=Alk, Hal or H
R₂=Ar or HetAr

Cluster index: 15
Cluster size: 11



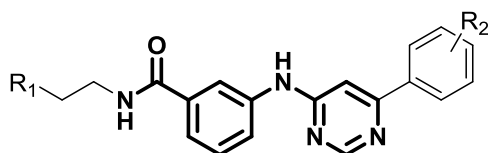
Y=C or N
R₁=Alk, OAlk, Hal or H
R₂=Ar or HetAr

Cluster index: 16
Cluster size: 15



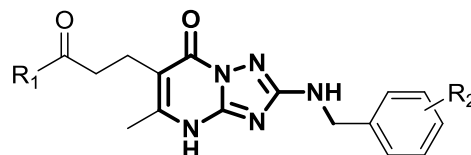
R=Alk, Hal or H

Cluster index: 17
Cluster size: 3



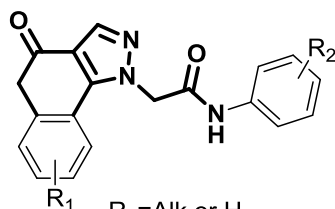
R₁=pyrrolidine, piperidine
R₂=Alk

Cluster index: 18
Cluster size: 4



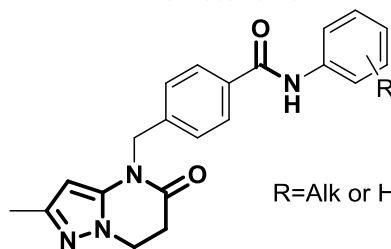
R₁=Ar or HetAr
R₂=Alk or Hal

Cluster index: 19
Cluster size: 2



R₁=Alk or H
R₂=OAlk, Alk, Hal

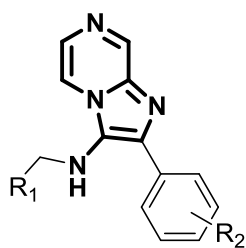
Cluster index: 20
Cluster size: 1



R=Alk or Hal

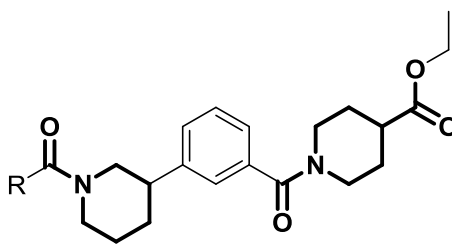
Cluster index: 21
Cluster size: 5

Рисунок 9 — Основные кластеры



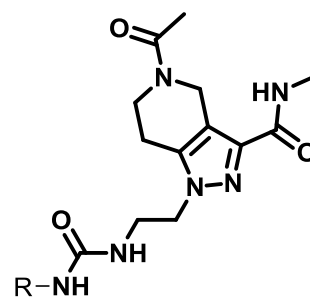
R₁=Ar, OAlk, Alk, Hal
R₂=OAlk

Cluster index: 22
Cluster size: 6



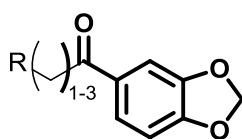
R=-NHMe, Ar, OAlk

Cluster index: 23
Cluster size: 2



R=Ar or HetAr

Cluster index: 24
Cluster size: 3



R=Ar or HetAr

Cluster index: 25
Cluster size: 3

Рисунок 10 — Основные кластеры

2.3 Нативный докинг

Нами была проведена процедура нативного докинга. С помощью модуля ReceptorGridGeneration была создана сетка, включающая сайт связывания, определенный по месту положения сокристаллического лиганда. Процедура стыковки осуществлялась с помощью модуля LigandDocking в режиме точности XP [34] с подвижным лигандом. Результаты для импортированных из PDB комплексов PI3K α представлены в таблице 1. Для работы было отобрано четыре структуры для PI3K α : 5UBR, 6GVH, 6OAC, и 7K6N.

Таблица 1 – Результаты нативного докинга

PDB ID	XP Gscore, ккал/моль	Дескрипторы XP GScore, ккал/моль										MM GBSA dG Bind, ккал/моль	RMSD, Å
		XP Hbond	XP PhobEn	XP PhobEnHB	XP lowMW	XP RotPenal	XP LipophilicEvdW	XP PhobEnPairHB	XP Electro	XP Sitemap	XP Penalties		
5UBR	-9.504	-1.401	-0.144	0.000	0.000	0.103	-4.999	-2.139	-0.586	-0.338	0.000	-64.61	1.058
6OAC	-8.710	-1.498	-0.557	0.000	-0.354	0.048	-3.273	-1.950	-0.589	-0.536	0.000	-36.09	0.681
6GVH	-8.307	-0.953	-1.114	-1.000	-0.142	0.152	-4.001	0.000	-0.407	-0.843	0.000	-33.96	1.301
7K6N	-7.491	-1.152	-0.330	-1.000	0.000	0.187	-4.490	0.000	-0.479	-0.240	0.012	-64.22	1.291

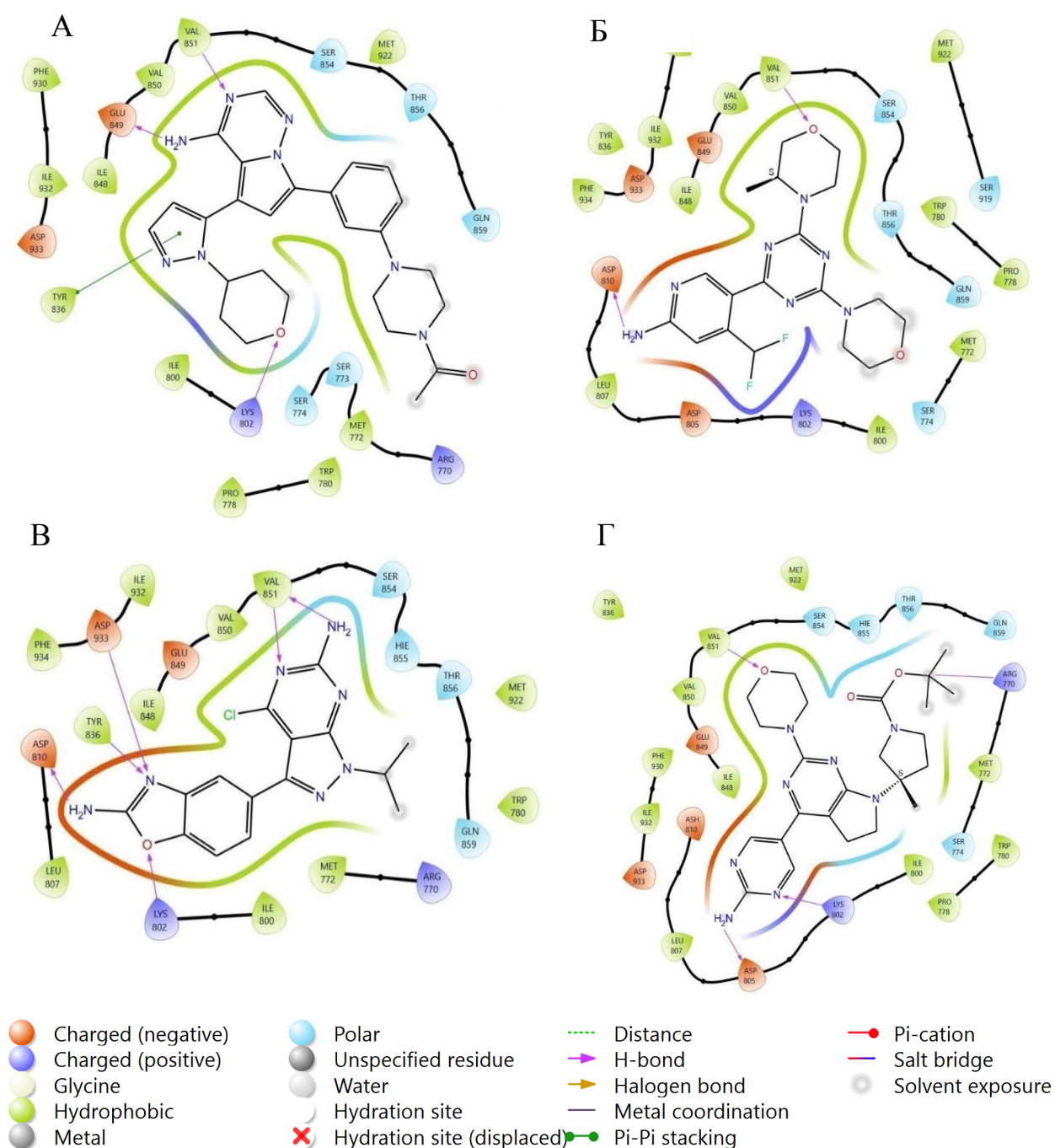
XP HBond – вклад водородных связей; XP PhobEn – награда за связывание в локальных гидрофобных областях сайта; XP PhobEnHB – вклад водородных связей, образованных в гидрофобных областях; XP lowMW – награда для лигандов, обладающих низкой молекулярной массой; XP RotPenal – штраф за свободно вращающиеся связи лиганда; XP LipophilicEvdW – вклад, отражающий степень комплементарности гидрофобных поверхностей лиганда и рецептора; XP PhobEnPairHB – вклад коррелированных водородных связей, образованных в гидрофобных областях; XP Electro – награда за благоприятные электростатические взаимодействия; XP Sitemap – вклад, отражающий степень комплементарности поверхностей лиганда и рецептора (без учета водородных, гидрофильных и гидрофобных взаимодействий); XP Penalties – штрафы за десольватацию полярных атомов, внутрилигандные контакты.

Мерой качества подготовки структур и валидности алгоритма стыковки может служить значение среднеквадратичного отклонения атомных координат (RMSD) между закристаллизованной позой лиганда и позой, полученной в результате докинга. По полученным данным можно сделать вывод, что во всех случаях удается правильно воспроизвести нативную геометрию: все комплексы были подготовлены без ошибок, а функция Glide [29] применима для дальнейшего проведения виртуального скрининга. Полученные значения XP Gscore [34] были приняты нами в качестве референтных и использованы для оценки связывания лигандов библиотеки в дальнейшем.

Поза связывания лиганда **107** с комплексом 5UBR представлена на 11 рисунке (А). Киназный паттерн связывания реализуется за счет образования водородных связей с остатками Glu849 и Val851. Имидазольный фрагмент участвует в π – π стекинговом взаимодействии с Tyr836.

Поза, полученная в результате нативного докинга в структуру 6OAC, представлена на рисунке 11 (Б). Данный лиганд является ингибитором пропелерного типа, где плоское триазиновое ядро занимает центральную область сайта, один из морфолиновых заместителей образует взаимодействие с остатком Val851, а другой ориентирован в область растворителя. Аминогруппа пиримидинового фрагмента также участвует в образовании водородной связи с Asp810.

Результат докинга нативного лиганда в сайт 6GVH представлен на рисунке 11 (В). Киназный мотив связывания в данном случае представлен водородными связями между аминопиримидиновым фрагментов и остатком Val851. Множественные взаимодействия с остатками Tyr836, Asp933, Asp810 и Lys802 образует 2-аминобензоксазольный мотив. Неполярный изопропил ориентирован в зону, доступную для сольватации.

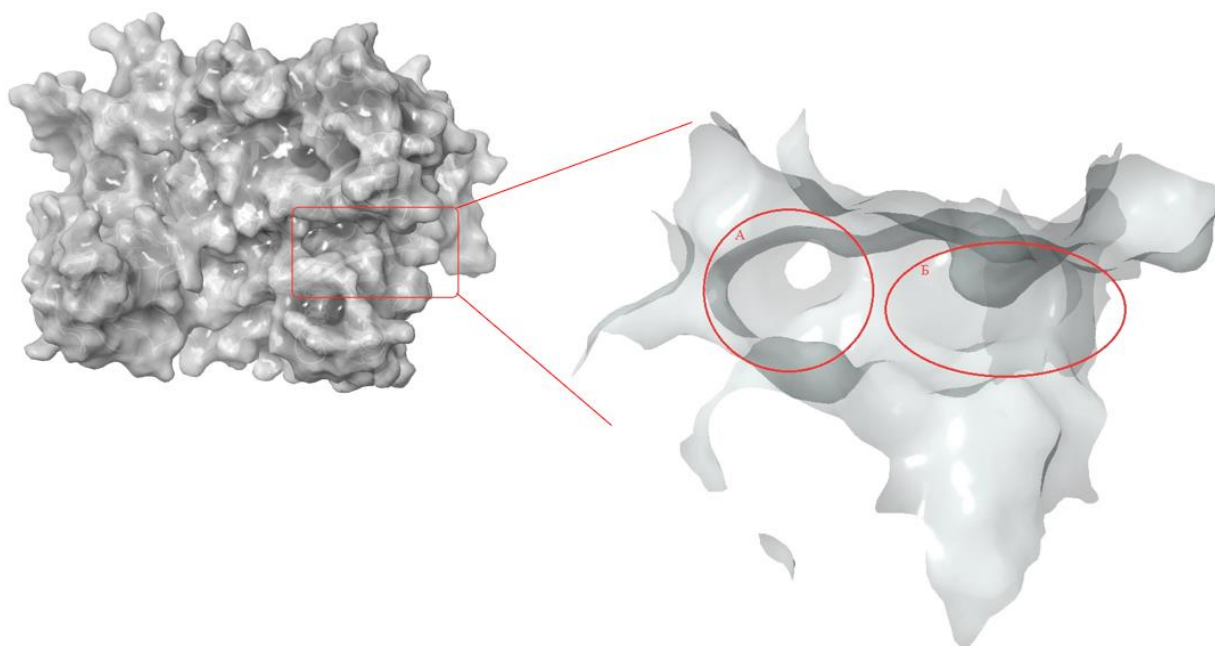


А – Лиганд **107**, комплекс PDB ID:5UBR; Б – Лиганд **108**, комплекс PDB ID:6OAC;
 В – Лиганд **109**, комплекс PDB ID:6GVH; Г – Лиганд **110**, комплекс PDB ID:7K6N.

Рисунок 11 — Взаимодействие PI3Kα с ингибитором **107** – **110**

Конформация, полученная в ходе стыковки лиганда **110** в активный сайт 7K6N, представлена на рисунке 11 (Г). Морфолиновый заместитель выступает в роли акцептора водородной связи с остатком Val851. Аминопиримидиновый фрагмент участвует в образовании связей с Asp805 и Lys802.

Сайт связывания PI3K α в целом представляет собой неглубокую полость на поверхности киназы в шарнирной области объемом 370.097 Å², которую можно условно разделить на две области: глубоко расположенная гидрофобная часть (область А), представленная остатками Glu849, Val850-851, Ser854 и Phe930, а также область Б, выстланная Leu807, Asp805 и Lys802, расположенная ближе к поверхности белка. На рисунке 12 представлено схематичное изображение сайта связывания лиганда в комплексе 7K6N.



А – глубоко расположенная гидрофобная область;
Б – область расположенная ближе к поверхности белка.

Рисунок 12 — Активный сайт связывания лиганда в комплексе 7K6N

В ходе анализа поз стыковки нативных лигандов мы обнаружили, что все структуры образуют взаимодействие с остатком Val851, которое мы можем идентифицировать как ключевое для образования устойчивого комплекса. У всех лигандов Val-связывающий мотив ориентирован примерно одинаково, в образовании водородных связей участвуют либо акцепторные атомы кислорода морфолина, либо атомы азота пиридинового типа. Взаимодействие реализуется в области А; некоторые лиганды за счет парного

связывания с все с тем же остатком Val или Glu образуют в этой области киназный паттерн. На рисунке 13 представлено наложение лигандов в конформациях, полученных в результате докинга. Жирно выделены взаимодействующие в области А атомы.

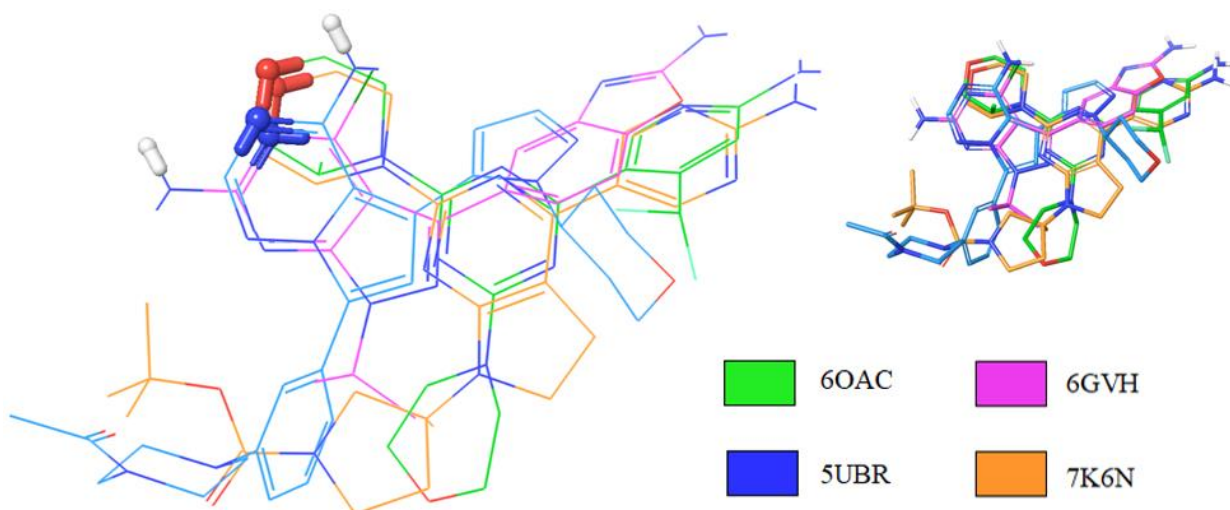
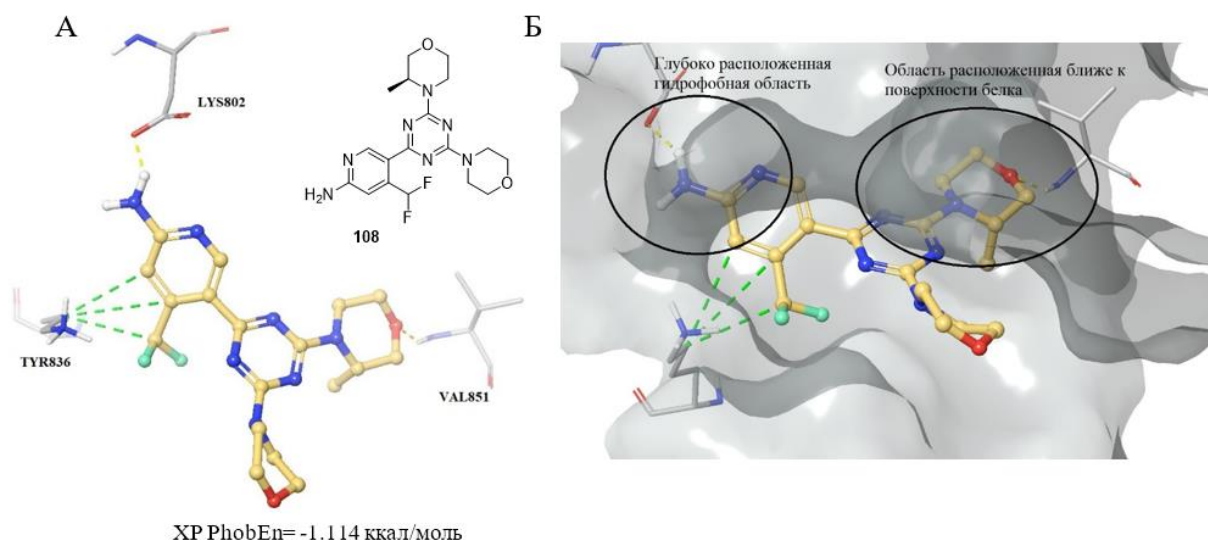


Рисунок 13 — Наложение структур лигандов **107-110**

Обращаясь к значениям энергетических дескрипторов скоринговой функции, можно заметить, что все лиганды получают поощрения благодаря образованию гидрофобных взаимодействий в глубинных областях сайта, однако действительно большой фобный вклад в связывание можно наблюдать только в случае лигандов 6OAC и 6GVH (значения дескриптора XP PhobEn - 1.114 ккал/моль и -0.557 ккал/моль, соответственно). Структура нативного лиганда **108** содержит дифторметильный заместитель в аминопиридиновом ядре, ориентированном в карман Б, а также метильную группу в Val-связывающем морфолине в кармане А (рисунок 14).

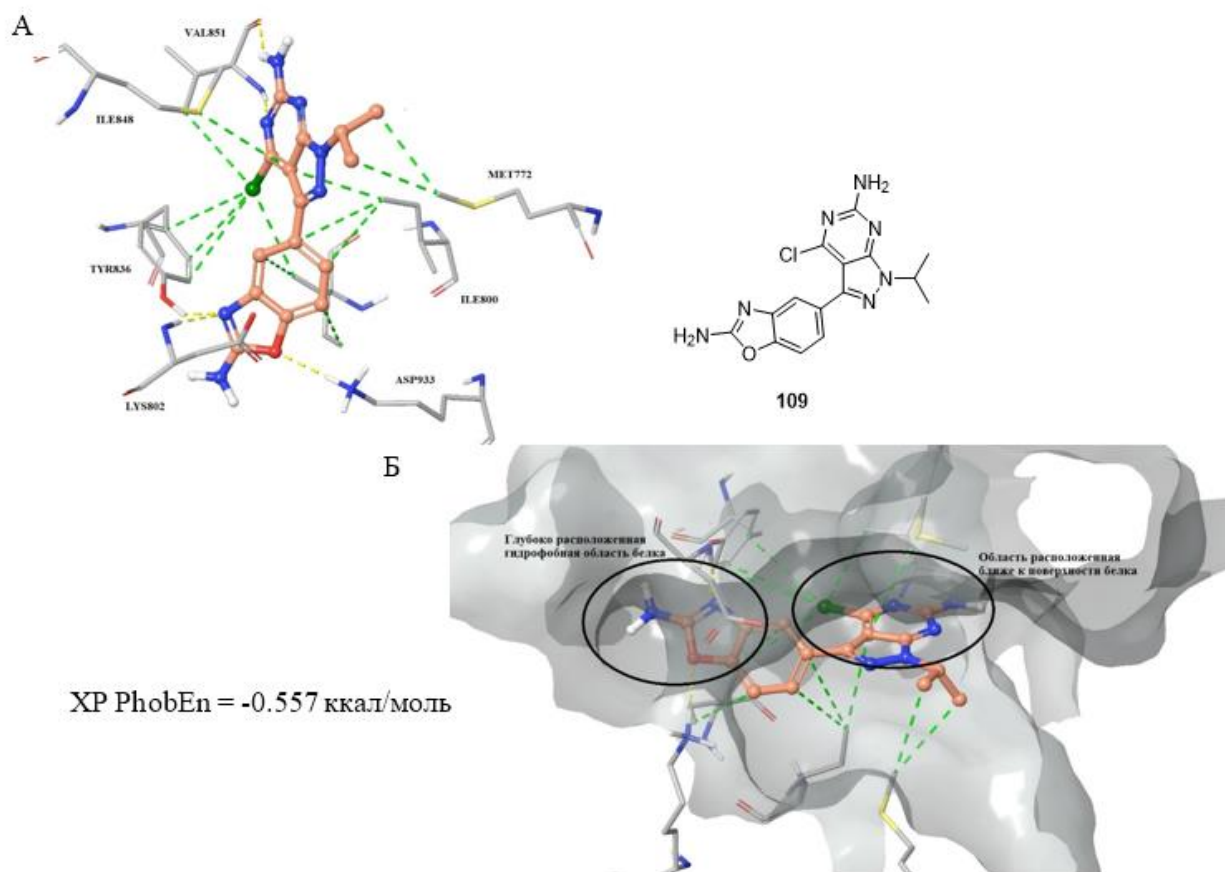


А – Ключевые взаимодействия;
 Б – Расположение лиганда в полости сайта;
 зеленый пунктир – гидрофобные контакты.

Рисунок 14 — Образование выгодных гидрофобных взаимодействий лиганда **108** в полости сайта PI3K α (PDB ID: 6OAC)

Структура **109**, связанная с сайтом в PI3K α 6GVH, в свою очередь, выгодно ориентирует атом хлора в глубь кармана Б, а изопропильную группировку из кармана А в область, доступную для растворителя, где на периферии сайта образует многочисленные гидрофобные контакты с остатками Met772 и Met922 (рисунок 15).

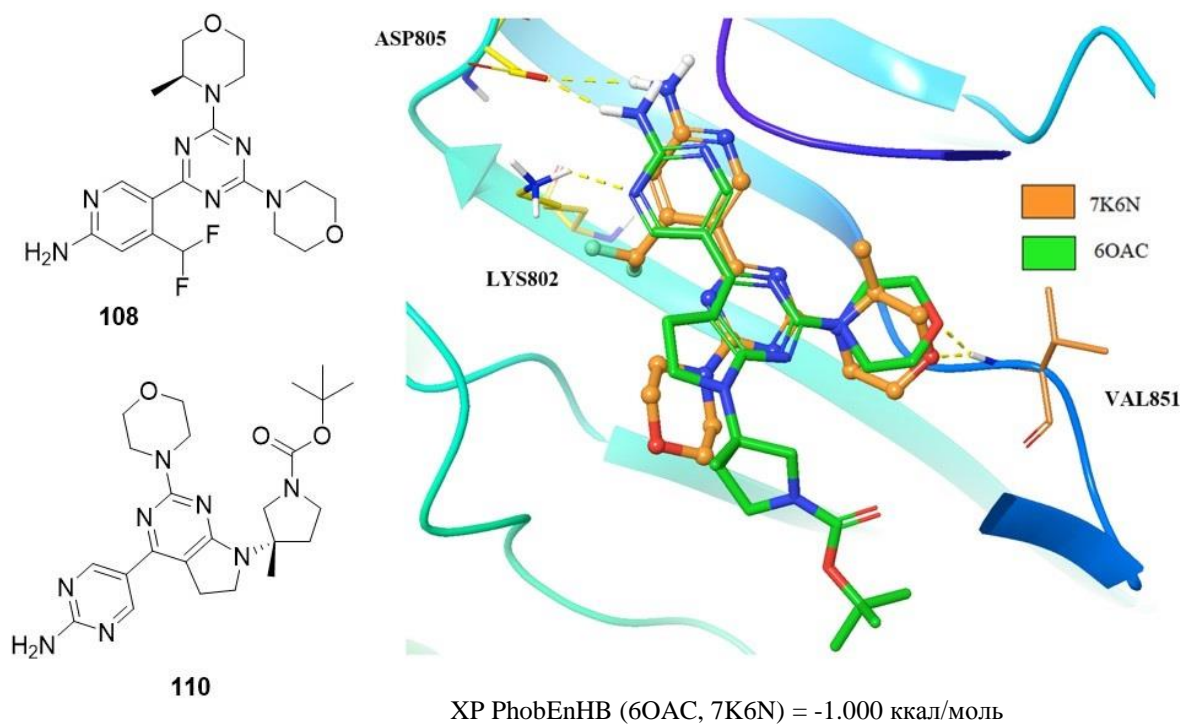
Различные по величине вклады в общую энергию связывания водородных связей довольно четко коррелируют с их количеством для каждого из лигандов (таблица 1, рисунок 11). Интересная картина наблюдается в случае, если обратить внимание на дескрипторы XP PhobEnHB и XP PhobEnPairHB.



А – Ключевые взаимодействия;
 Б – Расположение лиганда в полости сайта;
 зеленый пунктир – гидрофобные контакты.

Рисунок 15 — Связывание структуры **109** в активном сайте PI3K α (PDB ID: 6GVH)

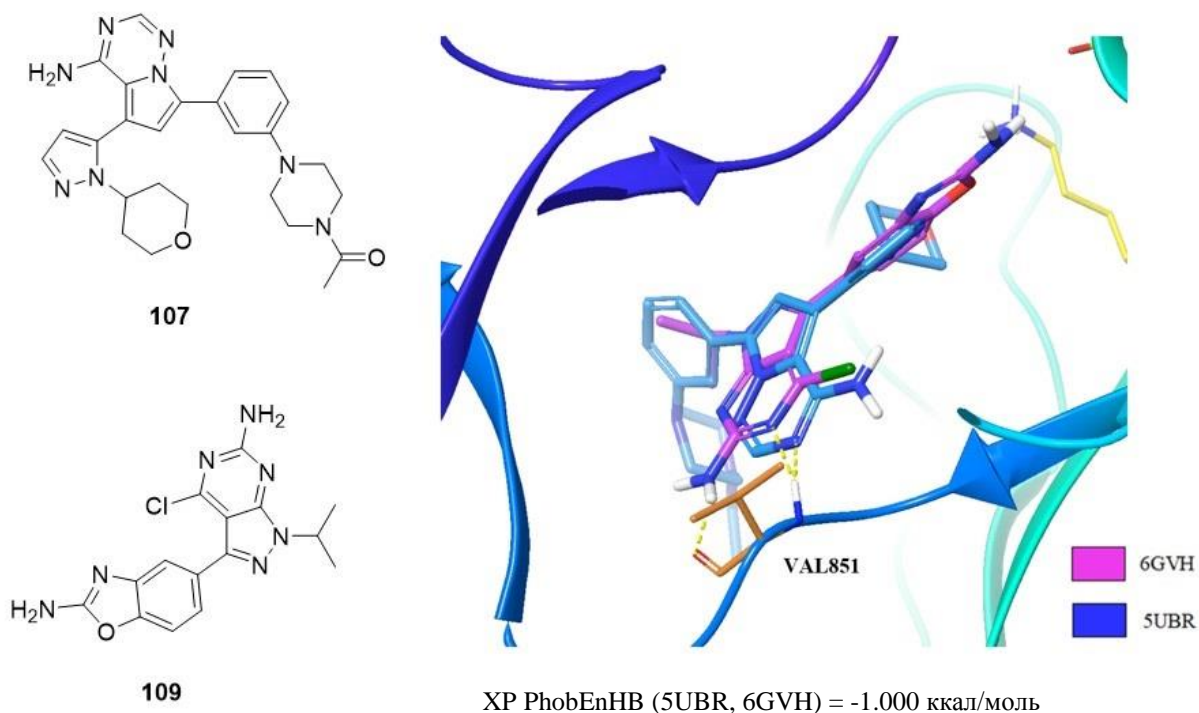
С помощью первого из них функция Glide поощряет лиганды, которые образуют водородные связи в области гидрофобных взаимодействий (лиганды 6OAC и 7K6N похожим образом связываются в карманах А и Б – рисунок 16).



Желтый пунктир – водородные связи.

Рисунок 16 — Наложение лигандов **108** (6OAC) и **110** (7K6N) в связывающих конформациях в сайте PI3K α

Однако оставшиеся две структуры (5UBR и 6GVH) реализуют киназный паттерн связывания и получают дополнительный вклад в функцию Glide с помощью дескриптора – XP PhobEnPairNB – который учитывает образование коррелированных (парных) водородных связей, образованных между вицинальными донорно/акцепторными группами лиганда и одним остатком (или соседними остатками) аминокислот (рисунок 17).



Желтый пунктир – водородные связи.

Рисунок 17 — наложение лигандов **107** (5UBR) и **109** (6GVH) в связывающих конформациях в сайте PI3K α

2.4 Виртуальный скрининг и его результаты

С помощью модуля VirtualScreeningWorkflow была реализована классическая воронка виртуального скрининга, представляющая собой трехэтапный молекулярный докинг и отбор подготовленных соединений библиотеки с помощью различных протоколов точности Glide [29, 34]. В качестве рецепторов нами были выбраны следующие структуры PI3K: 6GVH, 5UBR, 7K6N и 6OAC. 50% лигандов, обладающих лучшими значениями скоринга по результатам HTVS [29], далее вновь оценивались с помощью Glide SP [29]. Среди выявленных после повторного докинга соединений 50% лидеров подвергались финальной стыковке на протоколе повышенной точности XP [34]. Заключительно был проведен расчет энергии связывания с помощью модуля Prime методом MMGBSA [61] для 80% структур, обладающих самыми низкими значениями скоринговой функции. Таким

образом, для комплекса 6OAC было выявлено 68 соединений, для комплекса 7K6N – 111, для структур 5UBR и 6GVH – 56 и 101, соответственно.

2.4.1 Результаты виртуального скрининга (PDB ID: 6OAC)

В ходе выполнения процедуры виртуального скрининга 300 соединений в составе *library-in-house* в комплекс P13K α 6OAC алгоритм Glide идентифицировал 68 лигандов, для которых были найдены позы связывания в активном сайте.

В данном разделе будут обсуждаться общие аспекты режимов стыковки, характерные для данной кристаллической структуры. Среди остальных подготовленных комплексов P13K акцент на результаты виртуального скрининга именно для 6OAC был сделан потому, что в ходе нативного докинга значение RMSD было самым низким по сравнению с другими комплексами (таблица 1).

Для того, чтобы показать, насколько лучше или хуже ранжируется стыковочная поза какого-либо лиганда относительно нативного, нами были рассчитаны значения *relXP GScore* (формула 10).

$$relXP\ GScore = \frac{XP\ GScore\ (ligand)}{XP\ GScore\ (native)}, \quad (10)$$

где *XP GScore (ligand)* и *XP GScore (native)* – значения оценочной функции Glide *XP GScore* для текущего и нативного лиганда, соответственно, ккал/моль.

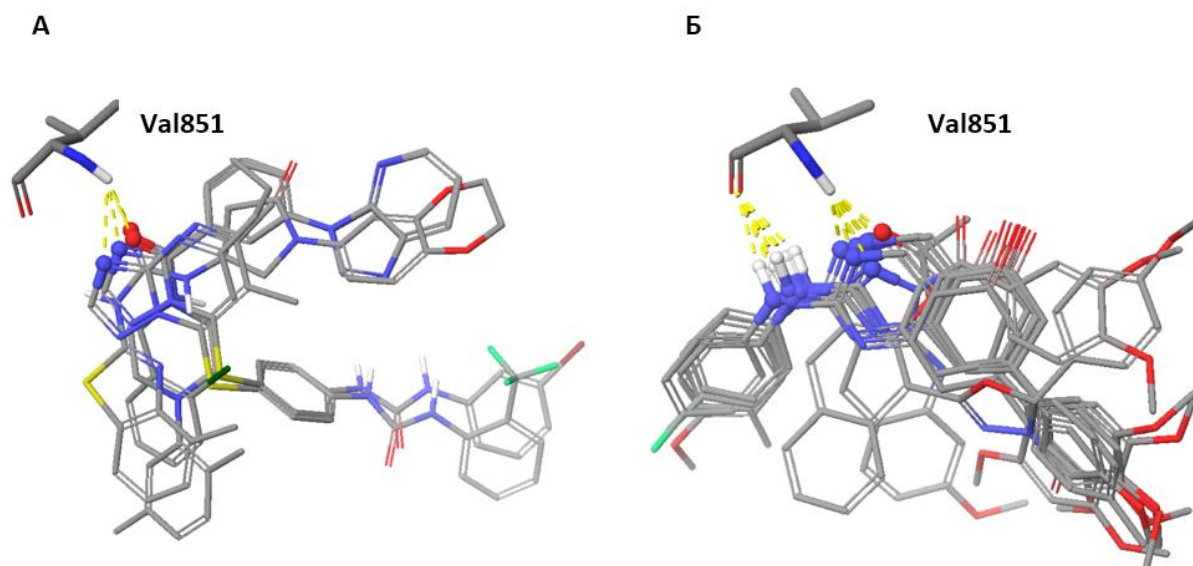
В соответствии со значениями относительного скоринга все соединения были условно разделены на три группы: обладающие высокой активностью (*relXP GScore* > 1.100), средней активностью (*relXP GScore* в интервале от 0.900 до 1.100) и низкой активностью (*relXP GScore* < 0.900) (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты виртуального скрининга для комплекса БОАС

Код соединения	Cluster Index	XP GScore. ккал/моль	reXP GScore. ккал/моль	MM GBSA ΔG_{bind} . ккал/моль	Код соединения	Cluster Index	XP GScore. ккал/моль	reXP GScore. ккал/моль	MM GBSA ΔG_{bind} . ккал/моль
D367-0429	1	-10.291	1.239	-36.899	L282-0247	9	-7.861	0.946	-41.499
C594-0040	11	-10.257	1.235	-48.487	8211-0179	1	-7.854	0.945	-36.675
D367-0279	1	-9.975	1.201	-34.433	P774-4284	5	-7.854	0.945	-45.952
D367-0054	1	-9.948	1.198	-34.010	E570-2684	1	-7.801	0.939	-41.778
D367-0246	1	-9.919	1.194	-30.255	D367-0152	-	-7.799	0.939	-31.529
D367-0033	1	-9.561	1.151	-33.217	L610-0084	21	-7.721	0.929	-48.097
G642-6351	7	-9.493	1.143	-53.237	E856-1926	1	-7.703	0.927	-37.996
Y020-1462	1	-9.452	1.138	-29.820	8211-0170	-	-7.693	0.926	-44.323
D367-0275	1	-9.362	1.127	-34.595	L282-0253	-	-7.665	0.923	-40.308
D401-0776	22	-9.354	1.126	-41.028	S555-0957	12	-7.640	0.920	-41.092
P496-1807	17	-9.225	1.111	-36.310	P592-0475	9	-7.484	0.901	-40.737
D367-0328	1	-9.201	1.108	-33.795	L282-0013	1	-7.419	0.893	-47.123
D367-0158	1	-9.110	1.097	-32.396	D367-0277	9	-7.410	0.892	-41.895
M976-0252	15	-9.057	1.090	-39.385	L282-0227	1	-7.402	0.891	-41.074
P349-2419	22	-9.039	1.088	-54.499	D367-0386	25	-7.383	0.889	-36.389
P496-2013	17	-9.028	1.087	-46.488	G069-0814	3	-7.260	0.874	-28.973
D367-0183	1	-8.972	1.080	-38.413	F873-0489	3	-7.172	0.863	-43.638
F725-0720	18	-8.819	1.062	-49.365	ZE09-1182	-	-7.046	0.848	-28.63
P184-0141	13	-8.815	1.061	-31.249	F873-0488	12	-7.111	0.856	-39.054
S055-1353	13	-8.761	1.055	-31.859	4109-2011	10	-7.008	0.844	-41.151
D367-0350	1	-8.745	1.053	-60.468	F143-0019	-	-6.981	0.840	-47.839
F091-0880	5	-8.561	1.031	-38.245	C434-0074	-	-6.937	0.835	-59.084
F925-0583	23	-8.560	1.030	-54.288	P592-0447	12	-6.908	0.832	-36.714
4109-1933	10	-8.547	1.029	-56.496	L282-0269	9	-6.858	0.826	-42.794
F873-0497	3	-8.466	1.019	-42.503	4109-2010	10	-6.798	0.818	-33.617
8211-0186	1	-8.455	1.018	-33.183	Y503-1558	12	-6.751	0.813	-22.853
D367-0236	1	-8.370	1.008	-28.414	S606-0855	-	-6.717	0.809	-49.228
8582-1676	5	-8.366	1.007	-52.140	M406-1275	15	-6.697	0.806	-36.014
Z250-1322	14	-8.311	1.000	-55.945	D367-0248	1	-6.597	0.794	-45.060
native	-	-8.307	-	-	L282-0234	9	-6.591	0.793	-30.138
T226-1299	21	-8.259	0.994	-51.543	E760-4966	16	-6.531	0.786	-51.316
D367-0269	1	-8.225	0.990	-33.280	E760-4921	16	-6.437	0.775	-51.096
2389-2207	5	-8.155	0.982	-50.450	G856-2311	15	-6.211	0.748	-38.390
L282-0254	9	-7.965	0.959	-39.380	L282-0692	9	-6.105	0.735	-44.977
Y504-8080	-	-7.918	0.953	-23.650					

Индекс кластера (-) — соединения встречаются в едином виде, не имеют кластера.

Среди соединений, находящихся в верхних строчках рейтинга (relXP Gscore > 1.100), преимущественно встречаются представители дегидрохиназолинового ряда (индекс кластера 1), закономерно демонстрируя схожие режимы связывания. Во-первых, все члены кластера 1 образуют ключевую водородную связь с Val851 в глубоком гидрофобном кармане сайта; причем данная связь является парной (за счет аминопиримидинового фрагмента); в противоположность соединениям, находящимся в конце списка, лидеры получают награду за коррелированную связь (значение дескриптора XP PhobEnPairHB, ккал/моль) (рисунок 18).



А – лидеры; Б – аутсайдеры.

Рисунок 18 — Образование ключевых водородных связей соединений кластера 1

Кроме прочего, соединения кластера 1 также ориентируют фенильный мотив, связанный с центральным ядром через амин во втором положении дегидрохиназолинона, в область выхода из сайта связывания, образованную Gln859, Thr856, His855, где образуют прочные π -катионные или π -стэкинговые взаимодействия с остатками Arg770 и Trp780. Среди всех

результатов скрининга в данную кристаллическую структуры подобного рода паттерна не демонстрирует никто больше (рисунок 19).

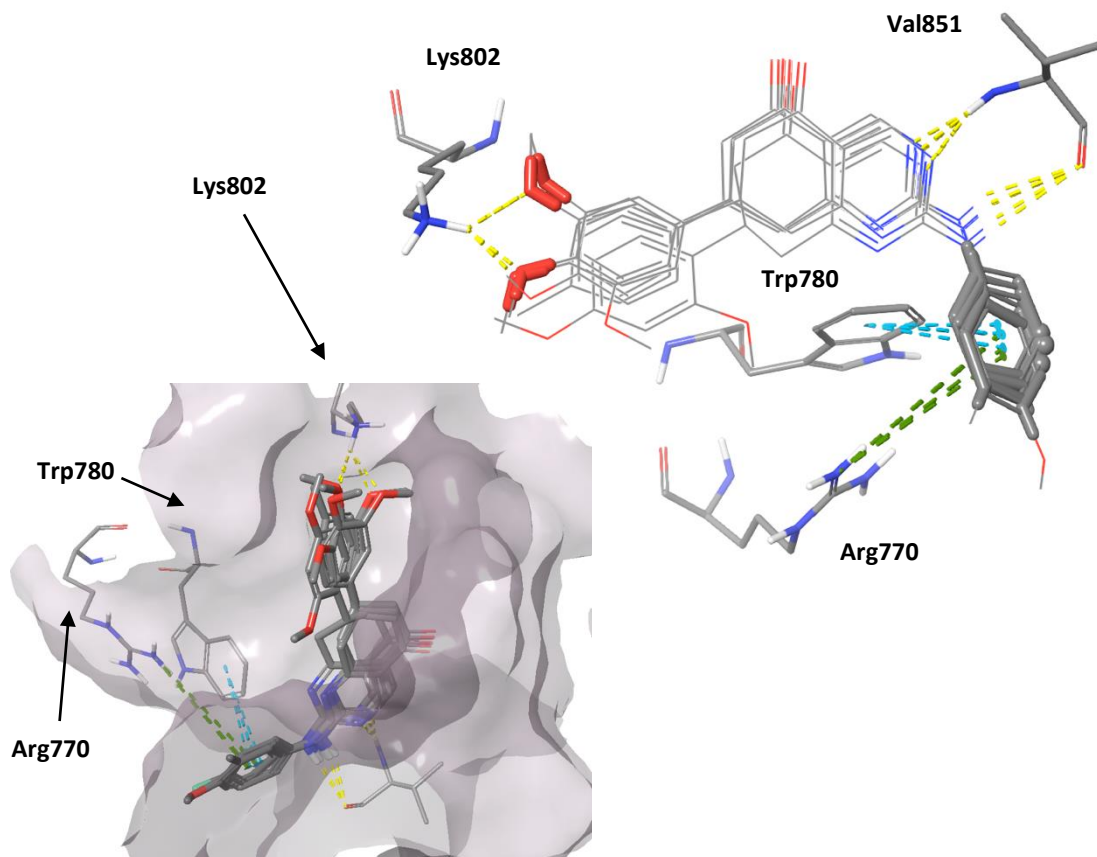


Рисунок 19 — Связывание соединений кластера 1 в сайте связывания

Второй ароматический фрагмент простирается в область, доступную для растворителя близ Ala775, Ser774, Met772, где метокси-заместители в *para*- или *meta*-положениях могут образовывать дополнительную водородную связь с Lys802. Структуры, показывающие такой режим связывания, имеют более низкие значения термина вклада водородных связей. Среди 1 кластера некоторые представители не имеют такой выгодной ориентации метоксифенила: соединение **D367-0429** имеет XP HBond = -1.264 ккал/моль против **D367-0275** со значением XP HBond = -1.720 ккал/моль (рисунок 20).

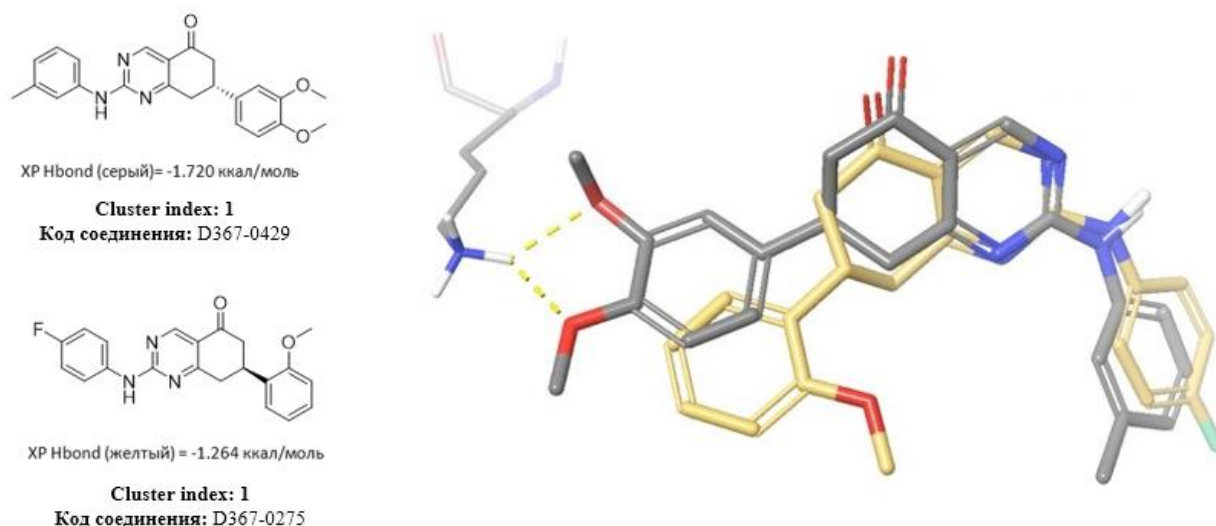


Рисунок 20 — Связывание соединений (желтый) **D367-0275** и (серый) **D367-0429** кластера 1 в сайте связывания

Кроме кластера 1 среди лидеров в единственных экземплярах встречаются представители 11, 7 и 22 кластеров. Соединение **C594-0040** (индекс кластера 11), занимающее второе место в списке лидеров, показывает подобный 1 кластеру режим стыковки, образуя коррелированную водородную связь с валином с помощью пиразолопиридино-3-аминового ядра, простирая 3,4-диметоксифенильный фрагмент в область, расположенную рядом с Lys802 на выходе из сайта, связываясь там схожим образом с остатком Asp в позиции 933 (рисунок 21).

Соединение **D401-0776** (индекс кластера 17) образует одиночную ключевую связь с Val851, дополнительно связываясь также с Ser854 за счет амидного фрагмента, ориентируя метилзамещенный ароматический фрагмент во внешнюю область. Представитель 22 кластера **D401-0776**, на удивление, не показывает связывания с ключевой аминокислотой, характерной для данной изоформы, что в теории, может повлиять на селективность и аффинность связывания *in vitro*.

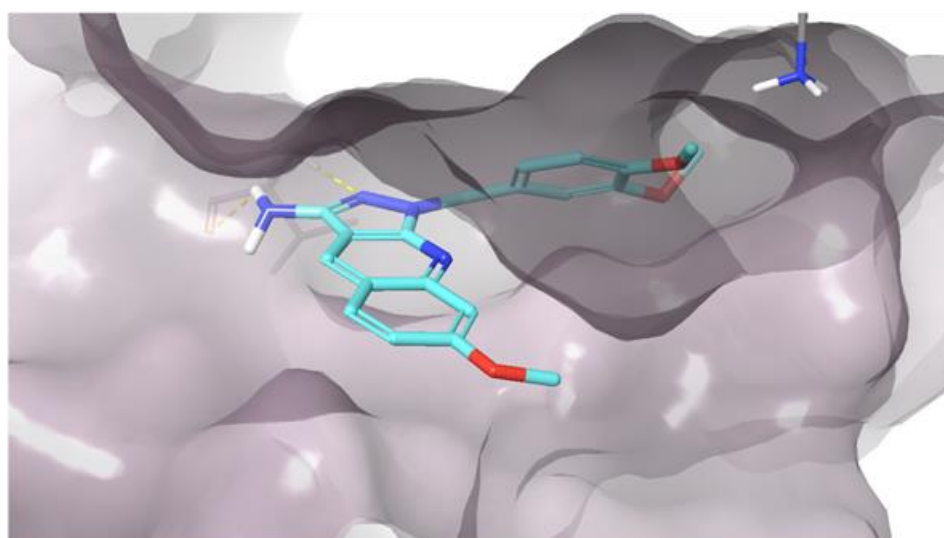
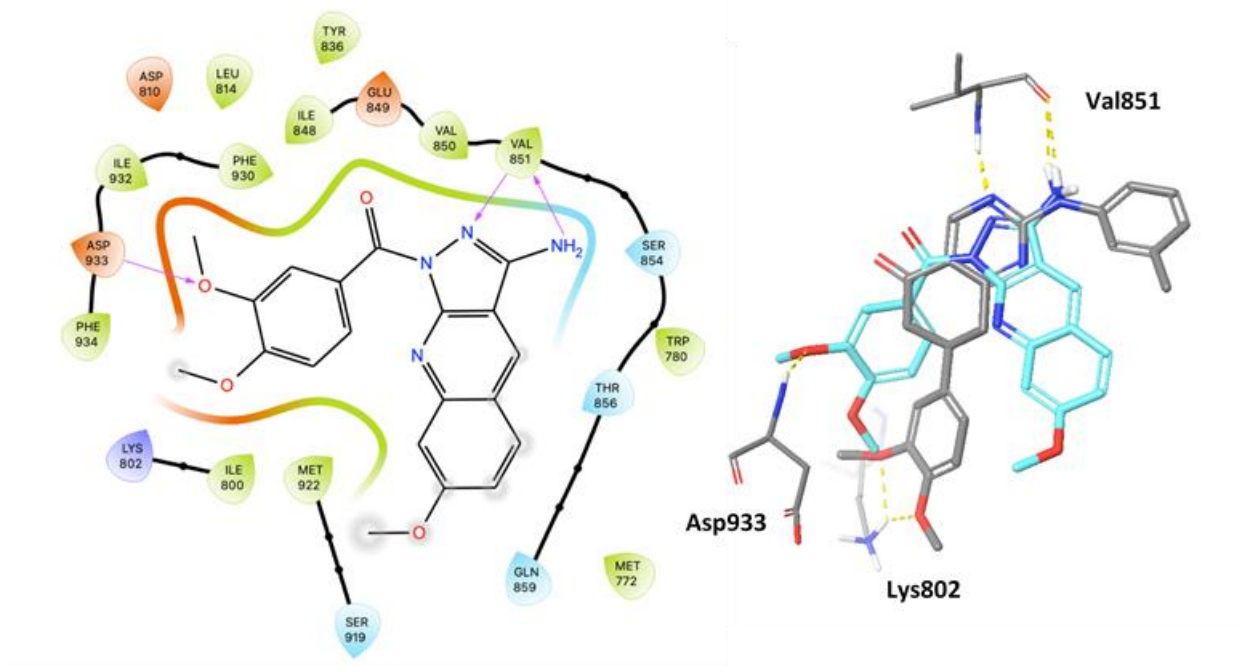


Рисунок 21 — Связывание соединения **C594-0040** кластера 11 в сайте связывания

Однако алгоритмом оценки данный лиганд был номинирован на столь высокие значения скоринга из-за иных многочисленных взаимодействий: парная водородная связь фенольного гидроксила с Arg770 и Met772, связь карбонильного кислорода сложноэфирной группы с остатком Lys 802 (подобно вышеописанным паттернам), π -катионное взаимодействие центрального ядра с остатком Trp (рисунок 20).

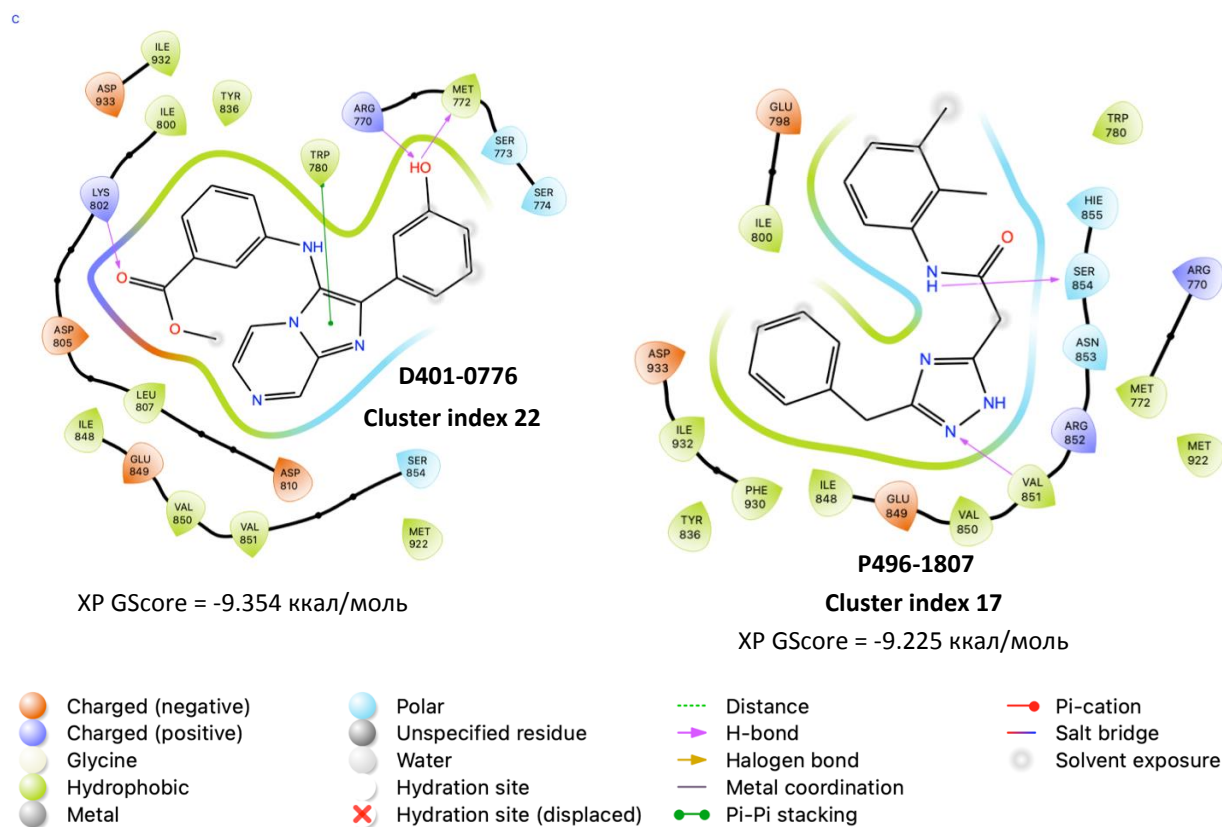


Рисунок 22 — Связывание соединения **D401-0776** кластера 11 и **P496-1807** кластера 17 в сайте связывания

Ориентация в область, доступную для растворителя, метила в *мета* положении бензольного кольца соединения **P496-1807** (рисунок 22) является нежелательной, структура получает штраф за сольватацию неполярных групп XP ExposPen = 0.210 ккал/моль, в отличие от всех остальных представителей группы лидеров. Конформации последних двух соединений в топ-листе явно являются более напряженными, по сравнению с соседями, что отражается в значении термина XPRotPen = 0.253 и 0.327 ккал/моль для **D401-0776** и **P496-1807**, соответственно. Большинство соединений в верхней и средних частях списка после ранжирования не демонстрируют таких конформационных конфликтов.

Соединения, рассчитанное значение relXP GScore которых лежало в интервале от 0.900 до 1.100 были условно идентифицированы нами как средне активные. В целом можно сказать, что в данном диапазоне значений скоринга лежит большая часть всех соединений, позы которых были найдены в ходе

докинга: это 34 соединения, большая часть из которых представлена 1 кластером (из-за того, что данный кластер обладает самым большим размером), встречаются также скаффолды из 10, 13, 9, 22, 3 кластеров (таблица 2).

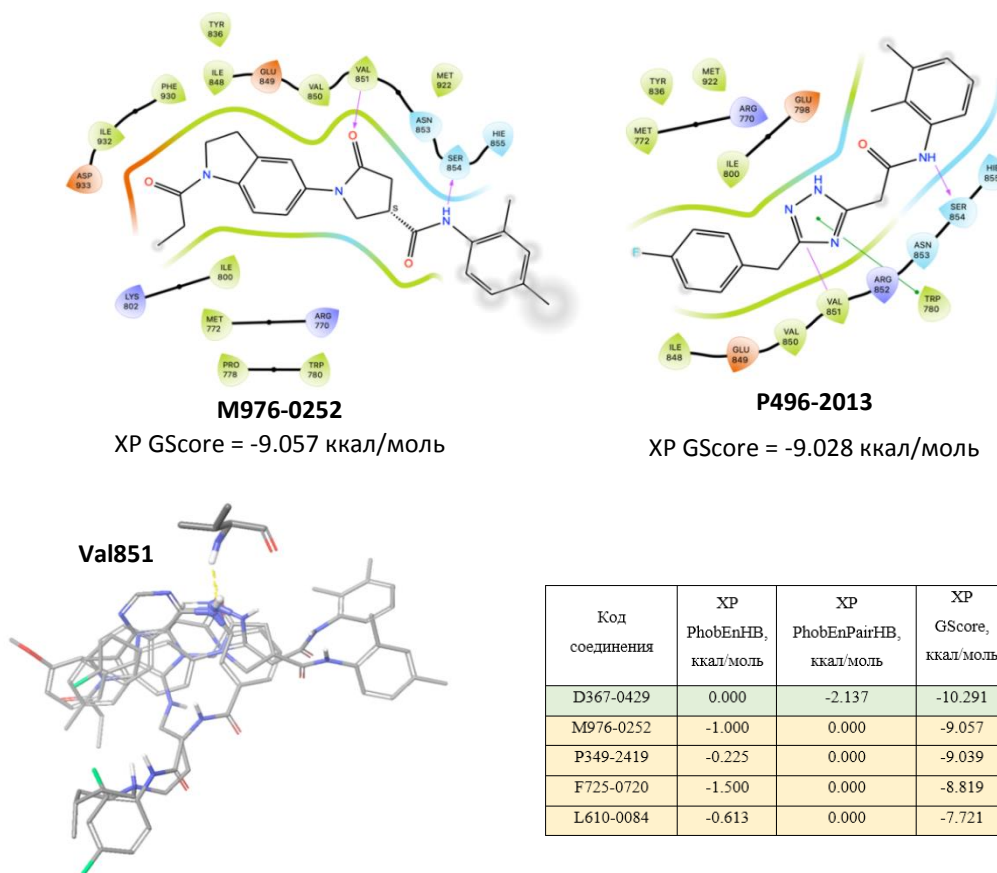


Рисунок 23 — Связывание соединения средней активностью с ключевой аминокислотой

При движении вниз по списку результатов скрининга можно отметить тенденцию к потере коррелированного связывания с остатком Val851. На рисунке ниже показано, как реализуется связывание с ключевой аминокислотой среди некоторых представителей группы средней активности. В связи с этим для большинства лигандов этой группы наблюдаются нулевые значения дескриптора парной водородной связи (приложение А. таблица А.1). Одновременно с этим, награда за связь в гидрофобном кармане остается, однако нивелировать утрату скоринга не удастся (рисунок 22). Структуры

кластера 1, встречающийся среди группы средне активных демонстрируют инверсию режима связывания. Во-первых, происходит потеря парной связи с валином – на примере представленных на рисунке 24 соединений **D367-0277** (темно-зеленый) и **D367-0386** (светло-зеленый). Метокси-замещенный фенил ориентируется в область Arg770, где может образовать связь с ним, аминоконъюгированный ароматический мотив простирается в противоположный конец сайта. В целом можно отметить, что такие позы не являются выгодными.

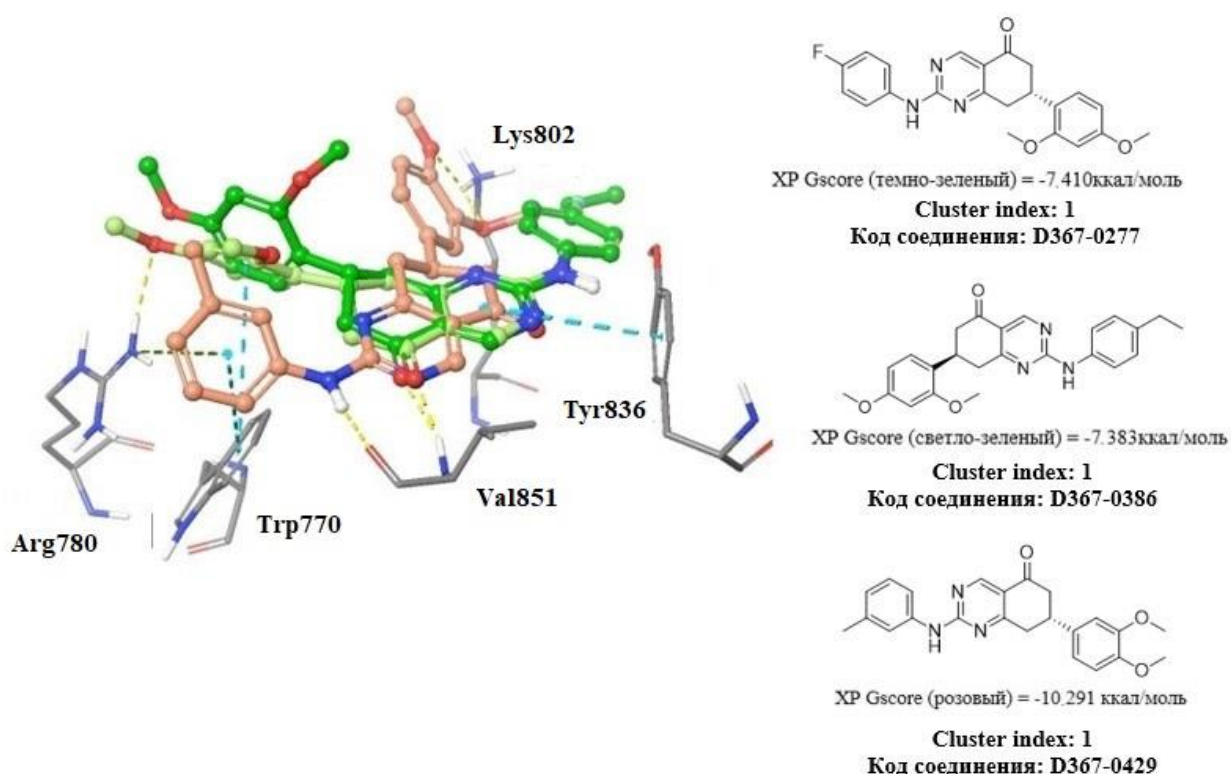


Рисунок 24 — Связывания соединений **D367-0277** (темно-зеленый), **D367-0386** (светло-зеленый) и **D367-0429** (розовый)

Соединения из группы средне активных демонстрируют увеличение штрафа за напряжение в связывающих конформациях, приводящие к ухудшению энергии скоринга (таблица 3).

Таблица 3 — Штрафы соединений, обладающие средней активностью

Код соединения	XP Gscore, ккал/моль	XP RotPen, ккал/моль
M976-0252	-9.057	0.256
P349-2419	-9.039	0.284
P496-2013	-9.028	0.297
D367-0279	-9.975	0.114

Среди структур, получающих большие значения терминов штрафа можно выделить представителей кластера 17, имеющих в качестве ядра триазол. Изображенное на рисунке ниже соединение **P496-1807** дополнительно штрафуются за ориентацию неполярных фрагментов в зону растворителя (рисунок 25).

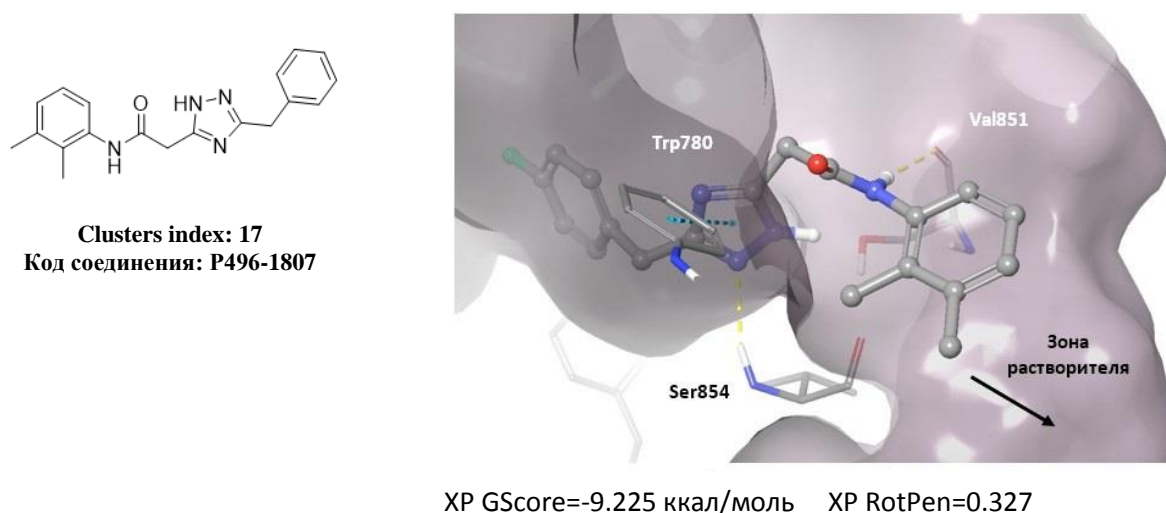


Рисунок 25 — Связывания соединений **P496-1807** кластера 17 в активном сайте

Кроме того, за счет довольно компактной структуры, кластер 5 не обладает высокой степенью покрытия сайта, чем можно объяснить отсутствие его представителей в верхних строчках рейтинга (рисунок 26).

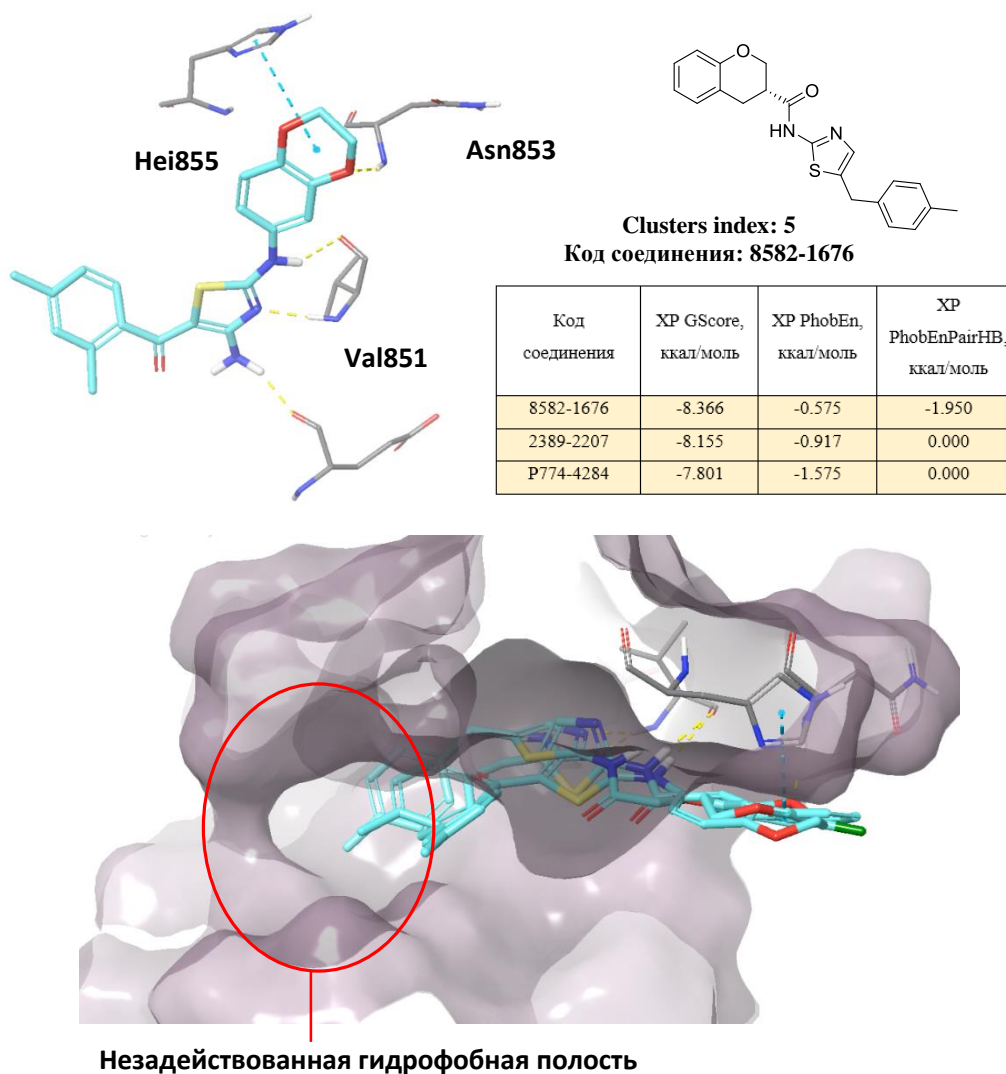


Рисунок 26 — Связывания средне активных соединений

Среди 22 соединений, показавших $relXP\ GScore < 0.9$, можно встретить представителей 3, 9, 10, 15 и 16 кластеров. Сохраняется тенденция к отсутствию коррелированных водородных связей с Val, что подтверждается нулевыми значениями дескриптора PhobEnPairHB (рисунок 27). Кроме того, явно снижается число благоприятных гидрофобных взаимодействий между лигандом и белком – см. значение дескриптора PhobEn.

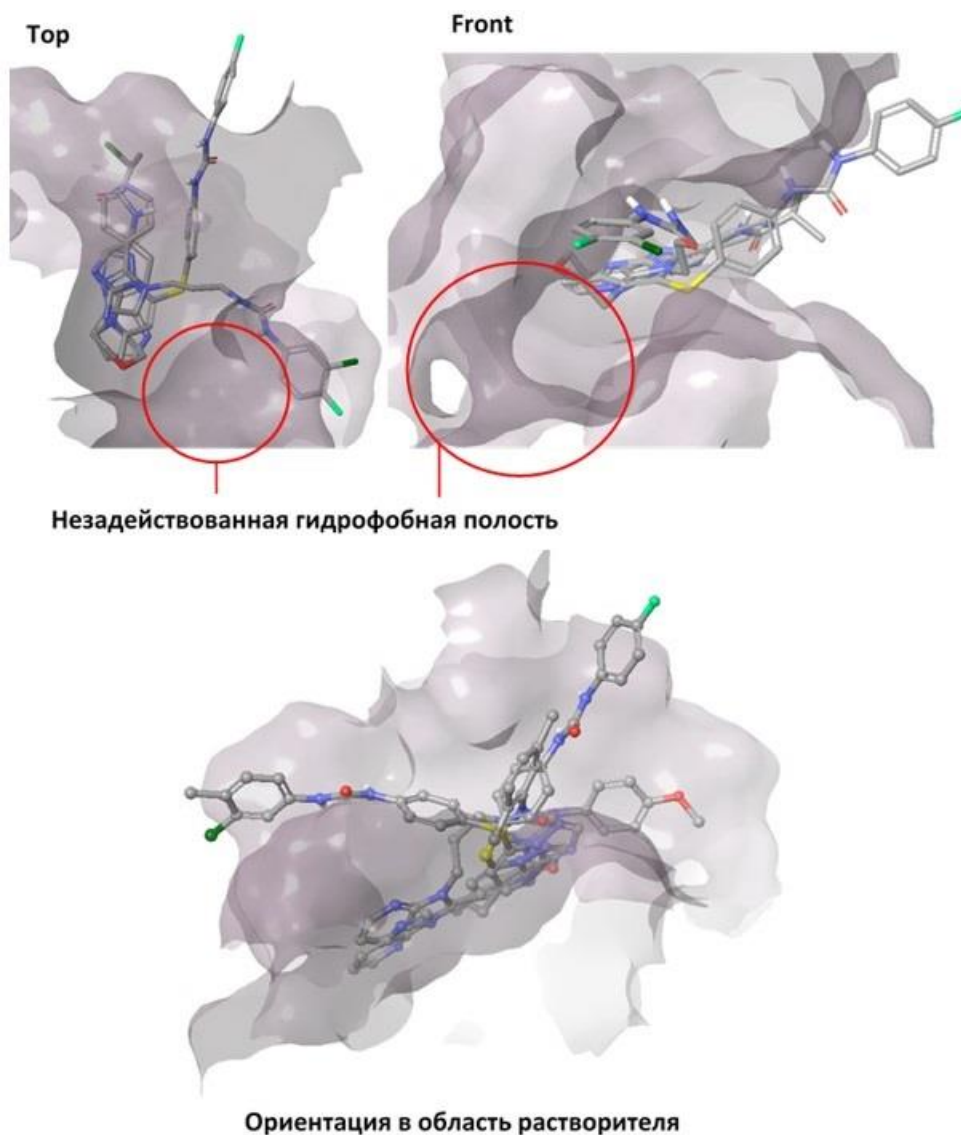


Рисунок 27 — Связывания низко активных соединений

2.4.2 Идентификация потенциальных хитов

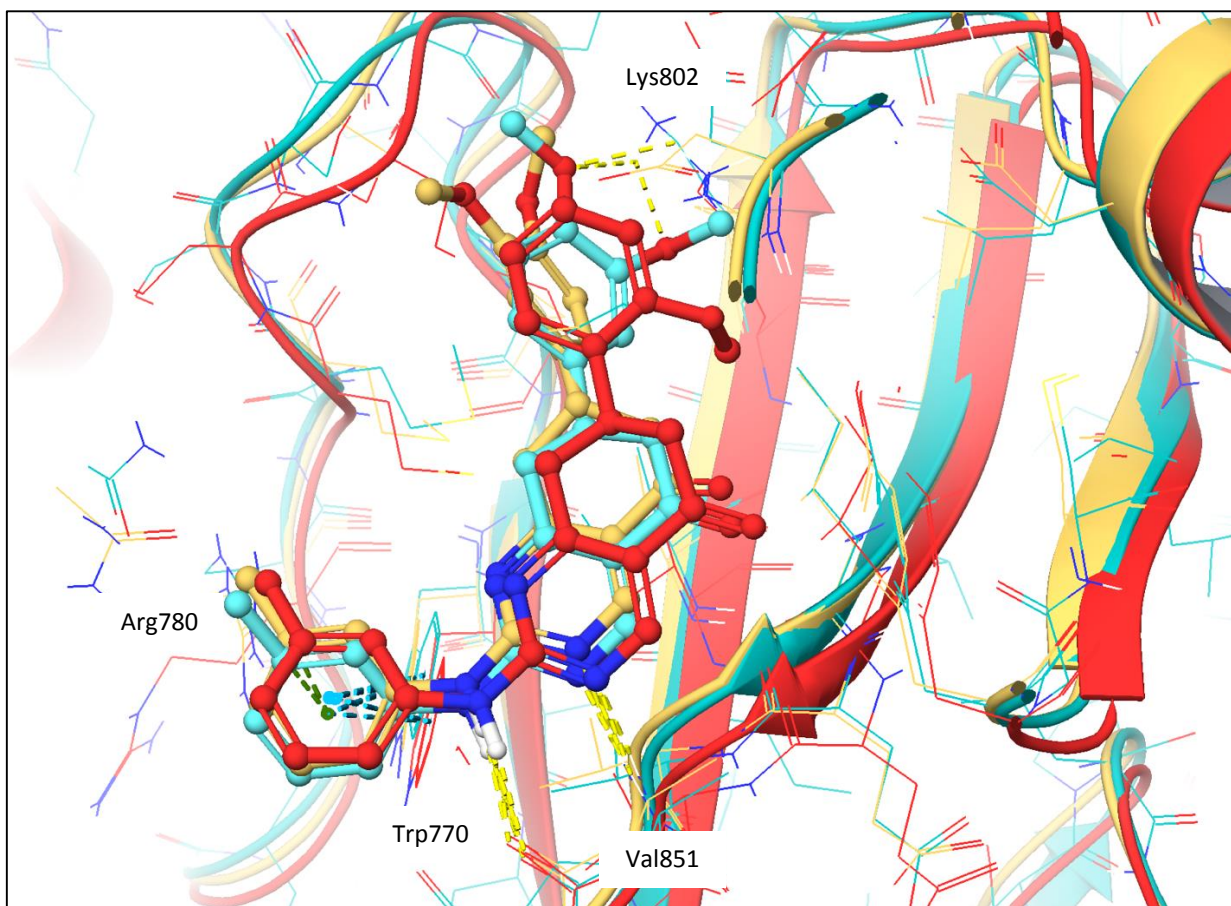
Дополнительно мы провели скрининг для комплексов 6GVH, 7K6N и 5UBR, результаты которого полностью представлены в приложении А (таблицы А.2 – А.4).

На основе того, насколько часто встречается то или иной кластер в первых строчках списков результатов для различных комплексов, нами была предпринята попытка идентифицировать возможные хиты, активные в тестах *in vitro* (таблица 4).

Таблица 4 — Хиты

PDB ID: 7K6N		PDB ID: 6GVH		PDB ID: 6OAC		PDB ID: 5UBR	
Код соединения	Cluster Index	Номер соединения	Cluster Index	Код соединения	Cluster Index	Код соединения	Cluster Index
F725-0720	18	L367-0566	-	D367-0429	1	D481-0066	19
E570-2684	5	K788-4490	-	C594-0040	11	6383-0877	-
J106-0271	15	F725-0015	18	D367-0279	1	2389-2102	5
D367-0275	1	D463-0114	-	D367-0054	1	F538-1697	7
D367-0429	1	L606-0429	2	D367-0246	1	J106-0271	15
Y020-1398	1	Y020-1398	1	D367-0033	1	2381-0931	5
D367-0386	1	D367-0386	1	G642-6351	7	8582-1709	5
L606-0268	2	D367-0350	1	Y020-1462	1	8582-1676	5
D367-0056	1	8211-0170	1	D367-0275	1	D367-0436	1
F873-0480	3	D367-0158	1	D401-0776	22	E760-4966	16
D367-0277	1	D367-0429	1	P496-1807	1	E760-4921	16

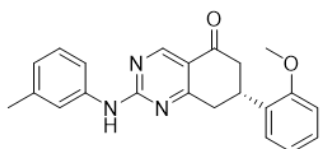
Как можно увидеть, соединения с дегидрохиназолиновым скаффолдом (индекс кластера 1) можно встретить чаще всего. На примере комплекса БОАС мы подробно рассматривали преимущества данного скаффолда, здесь лишь повторим, что в трех из четырех кристаллических структур РІЗК режим связывания остается постоянным, включая парную связь с Val851, высокоэффективные гидрофобные взаимодействия центрального ядра и взаимодействия Trp770/Arg780 с ароматическим фрагментом на выходе из сайта. Стоит отметить, что геометрия сайта 5UBR довольно сильно отличается от остальных. Сайт 7K6N не представлен на рисунке 28, но в нем наблюдается инверсия ориентации боковых ароматических мотивов, как уже описывалось выше, что не приводит к заметному ухудшению скоринга.



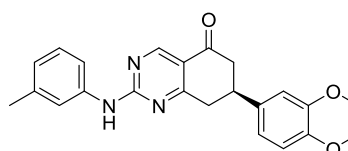
6GVH (D367-0429)

5UBR (D367-0436)

6OAC (D367-0429)



Clusters index: 1
Код соединения: D367-0436



Clusters index: 1
Код соединения: D367-0429

Рисунок 28 — Наложение белков с лигандами

Кластер 18 с пиримидиновым скаффолдом также оказывается в числе лидеров в комплексе 7K6N, занимая первое место, а в комплексе 6GVH третье. Стоит отметить, что в первом комплексе соединение **F725-0720** не образует коррелированную водородную связь в активном сайте с ключевой аминокислотой Val851, за что и не получает награды XP PhobEnPair, а в другом комплексе с соединением **F725-0015** взаимодействие с ключевой аминокислотой потеряно (рисунок 28). Также данный скаффолд не полностью

занимает активный сайт связывания, а в первом комплексе получает штраф XP ExproPenal. Данный кластер встречается только в двух комплексах из четырех, причем режим связывания у них различный.

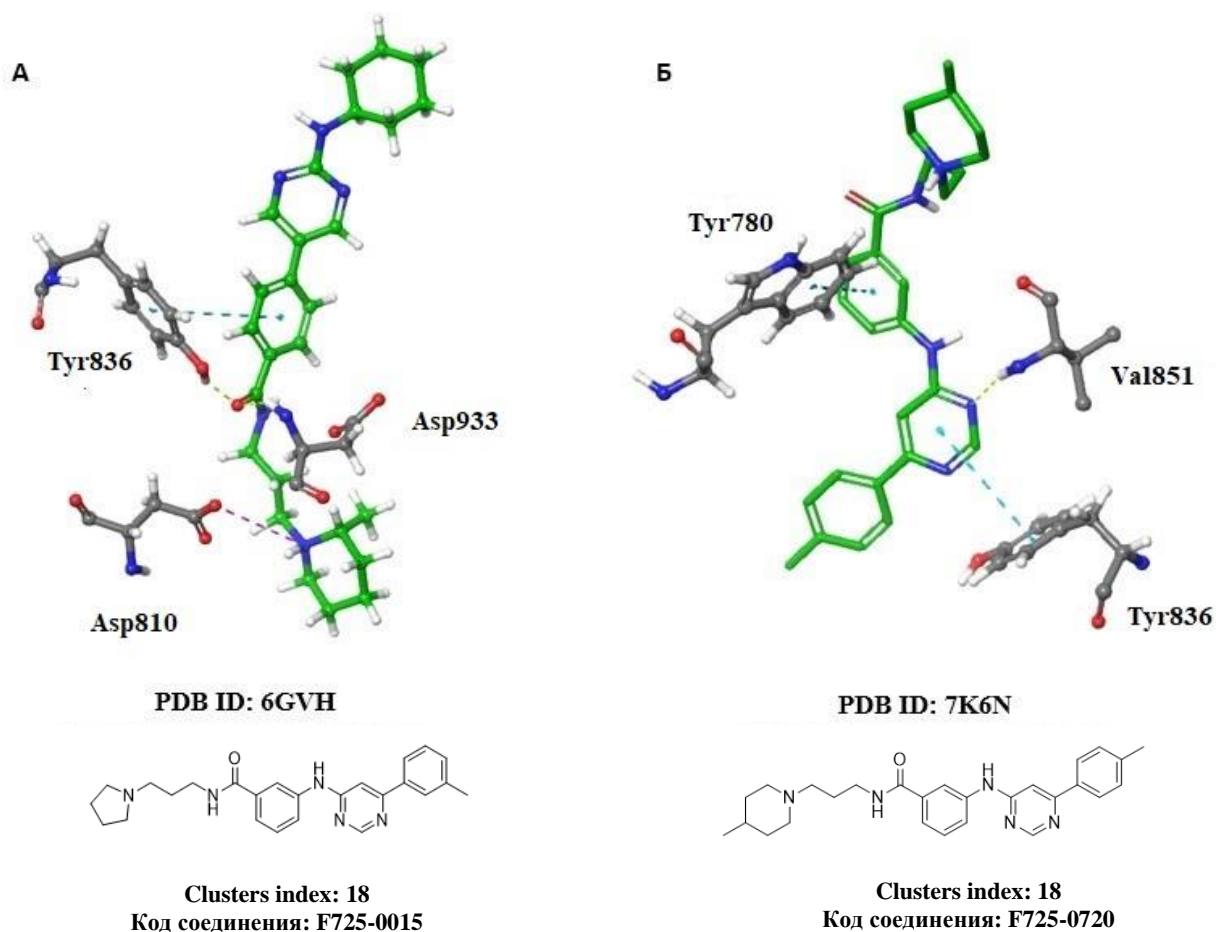
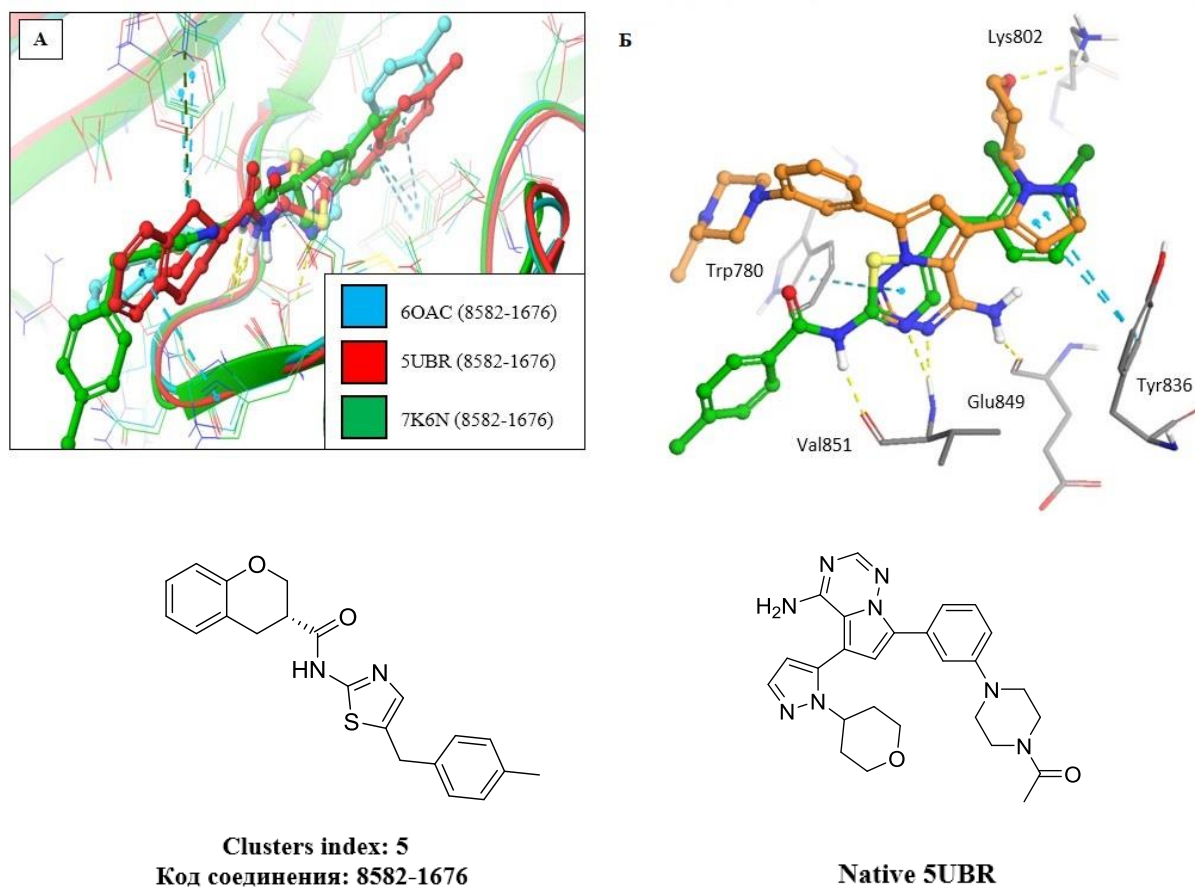


Рисунок 29 — Соединения кластера 18 в сайте связывания

В комплексе 5UBR в качестве лидеров преобладают соединения содержащий тиазольный скафолд (индекс кластера 5): 2-аминотиазольный скафолд как нельзя лучше подходит для образования парной связи с Val851, однако можно отметить, что паттерны взаимодействий и геометрия связывания по сравнению с нативным лигандом для данной структуры отличны. Алгоритм Glide ранжирует 5 кластер в группу лидеров только для 5UBR, однако в остальных комплексах такой скафолд находится в верхних строчках группы со средней активностью. Также отметим, что в зависимости

от комплекса, геометрия связывания в сайте довольно сильно отличается с точки зрения инверсии ориентации (рисунок 30).



А – Связь соединения **8582-1676** в активном сайте комплексов 6OAC, 5UBR и 7K6N;
 Б – Связь соединения **8582-1676** и нативного лиганда **107** в комплексе 5UBR.

Рисунок 30 — Связывания соединений 5 кластера и нативного лиганда

Представители остальных кластеров демонстрируют схожие режимы связывания воспроизводят основные паттерны взаимодействий (рисунок 31 и 32).

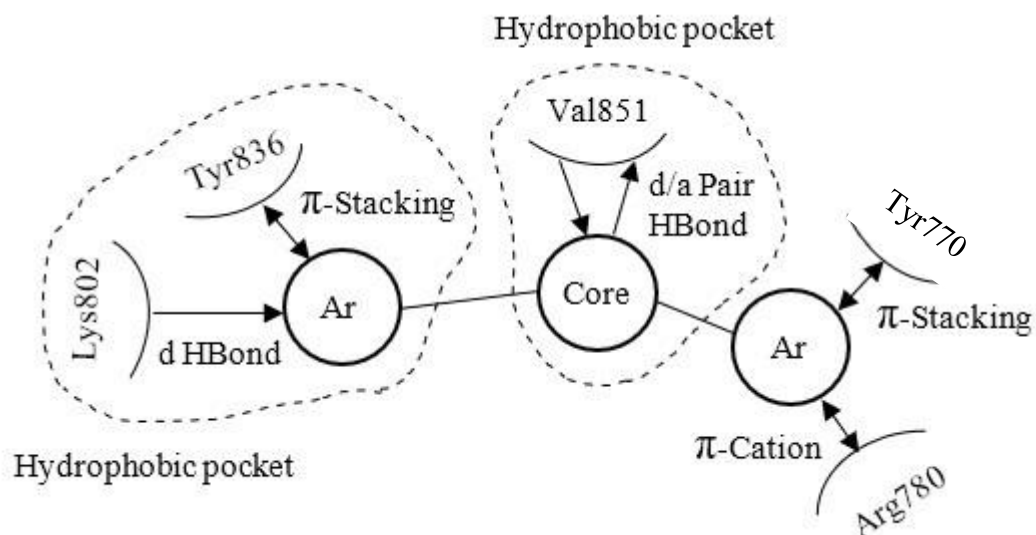


Рисунок 31 — Структурные закономерности связывания

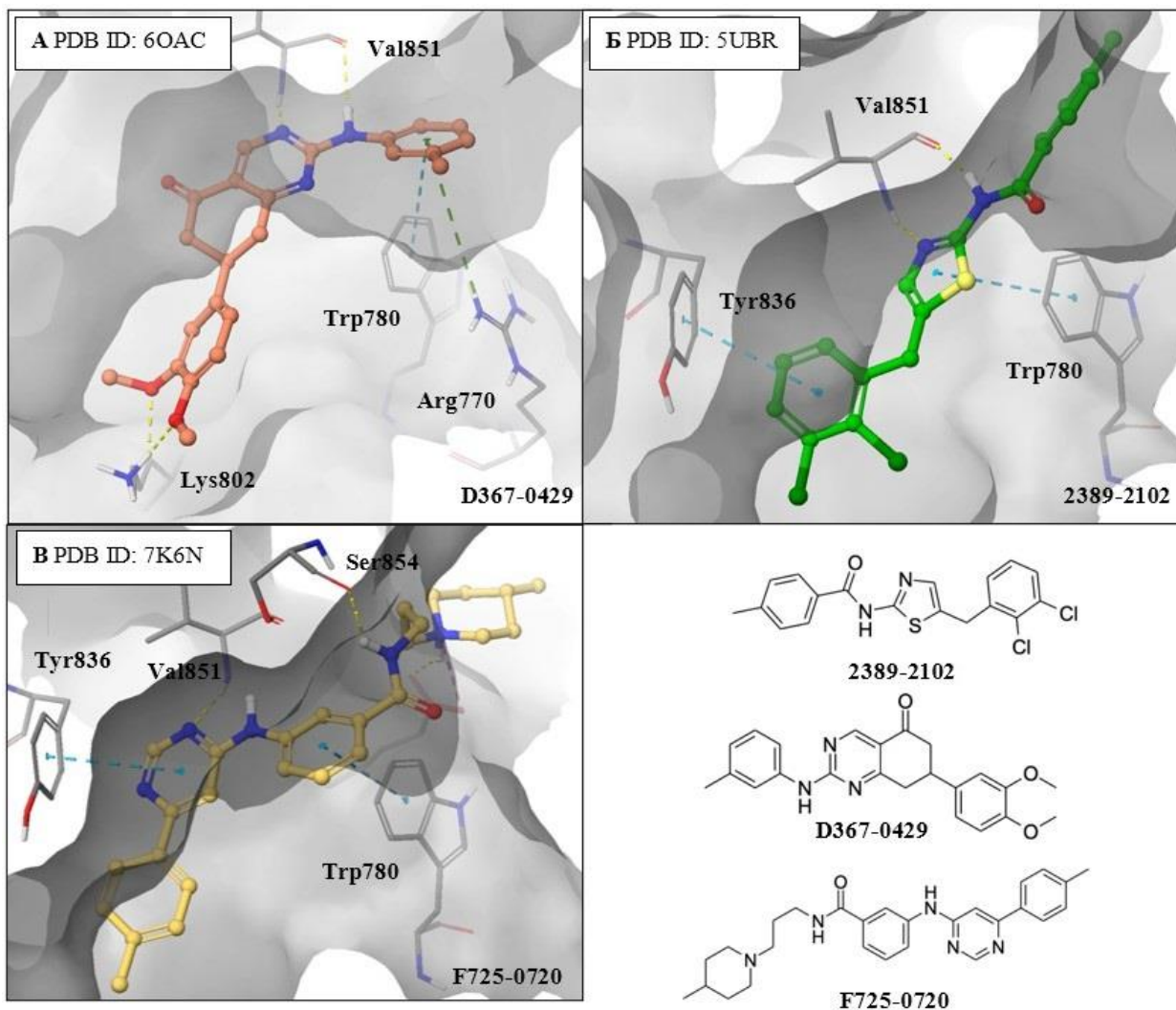
Основываясь на результатах докинга, можно сделать вывод, что для благоприятного связывания с РІЗК α важны следующие структурные закономерности:

- взаимодействие с ключевой аминокислотой Val851, причем структуры, имеющие мотивы для образования парной связи, показывают лучший скоринг: 2-аминодегидрохиназолиноны (кластер 1), 2-аминотиазолы (кластер 5), индазолы (кластер 15), триазолопиримидны (кластер 19). Область связывания Val выстлана с обеих сторон неполярными остатками. Лиганды, имеющие в центральном ядре достаточно центров для гидрофобных взаимодействий, демонстрируют низкие значения XP PhobEn и XP GScore в целом.

- взаимодействие с Tyr780, которое может достигаться за счет расположения в области сайта, выстланной остатками Gln859, Thr856, His855 фенильных мотивов (кластер 1) или удачной ориентации центрального ароматического ядра (кластер 19, кластер 15). В этой же области дополнительная стабилизация связывающей конформации опционально может обеспечиваться π -катионными взаимодействиями с остатком Arg780.

- выгодное занятие кармана, выстланного остатками Cys838, Ile939, Phe930, Leu807. Данная область содержит еще один центр для потенциально

ключевого взаимодействия – Lys802. Более того, расположенный рядом Tyr836 нередко может стать партнером для образования π -стэкинга для лигандов, простирающихся туда ароматические фрагменты.



А – Связь соединения **D367-0429** в комплексе 6OAC;
 Б – Связь соединения **2389-2102** в комплексе 5UBR;
 В – Связь соединения **F725-0720** в комплексе 7K6N.

Рисунок 32 — Связывание различных кластеров с общими структурными закономерностями

2.5 Результат *in vitro* исследования

На основе результатов виртуального скрининга нами были отобрано 77 соединений библиотеки для тестирования *in vitro*.

В качестве оценки цитотоксичности был использован колориметрический тест МТТ на двух клеточных линиях рака молочной железы MDA-MB-231 и MDA-MB-175 VII.

Был проведен одноконцентрационный тест МТТ: все исследуемые соединения были добавлены в концентрации 10 мкМ. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Результаты МТТ теста

Код соединения	Индекс кластера	Процент выживших клеток MDA-MB-231, %.	Процент выживших клеток MDA-MB-175 VII, %.
1	2	3	4
F873-0473	3	77.711	111.364
F873-0480	3	67.671	101.524
L606-0268	2	93.545	83.451
L712-0522	6	84.675	102.344
M628-0840	-	91.891	97.161
E570-2684	5	90.505	107.232
2381-0931	5	48.994	71.181
2389-2848	5	0.000	58.289
2389-2102	5	17.655	94.853
4109-1933	10	107.387	121.132
6383-0877	-	103.928	90.041
D367-0054	1	86.796	110.825
D367-0056	1	16.893	69.503
D367-0277	1	46.734	73.138
D367-0279	1	64.601	94.202
D367-0429	1	69.383	103.562
D367-0434	1	6.468	8.131
D481-0066	19	97.601	122.471
F538-1697	7	0.000	34.048
F725-0720	18	88.921	119.812
J106-0271	15	86.886	97.722
Y020-1398	1	112.084	111.692
S606-0855	-	109.328	117.571
C594-0040	11	95.732	99.581
D401-0776	22	94.852	119.482
F873-0499	3	92.854	119.107
F873-0500	3	85.611	107.661
F925-0583	23	78.561	109.179
G642-6351	7	0.000	0.000
P349-2419	22	97.496	96.058
T226-1299	21	97.549	114.491
4109-2009	10	56.634	72.251

Продолжение таблицы 5

4109-2097	10	102.717	114.558
8582-1676	5	4.698	55.124
8582-1709	5	80.676	89.651
D367-0275	1	140.437	133.461
D367-0350	1	118.571	66.531
D367-0386	1	103.634	78.597
D367-0427	1	72.734	100.294
D367-0436	1	132.621	134.321
F091-0880	5	44.144	38.261
Y020-1399	1	92.294	102.962
E856-2128	21	96.381	111.961
F873-0471	3	103.034	126.894
F873-0481	3	104.724	121.688
F873-0485	3	93.629	119.141
F873-0488	3	85.316	128.154
L282-0247	9	0.000	1.314
L282-0254	9	0.000	0.000
L606-0429	2	104.109	100.235
P774-4284	12	119.569	114.936
2389-2207	5	108.694	114.784
4264-1935	5	41.286	91.856
8211-0179	1	89.989	130.147
D367-0152	1	2.533	102.724
D367-0158	1	77.068	94.514
D367-0246	1	79.541	84.885
Y030-3487	25	68.151	103.452
Y504-8080	-	44.669	59.046
C434-0074	-	95.781	126.251
F873-0489	3	100.023	115.459
L114-0409	14	24.784	84.789
L282-0253	-	0.000	1.72429446
L610-0084	21	109.763	108.367
S555-0957	12	115.849	113.911
Z250-1322	14	105.839	108.938
P592-0475	9	99.053	112.507
4109-2010	10	110.871	121.693
8341-0092	1	109.163	96.126
E760-4921	16	102.026	99.218
E760-4966	16	90.571	81.611
G856-2311	15	110.299	119.065
L282-0234	9	0.000	1.964
L282-0692	9	0.000	4.965
M406-1275	15	91.123	102.364
P774-4295	8	122.372	57.733
Y503-1558	12	88.116	76.093

Индекс кластера (-) — соединения встречаются в едином виде, не имеют кластера.

Десять соединений проявляют цитотоксичный эффект к обоим клеточным линиям, отмечены зеленым цветом. Семь соединений, отмеченные желтым цветом, вызывают гибель клеток только у клеточной линии MDA-MB-231, а у MDA-MB-175 VII незначительный эффект. Такое различие в результатах может быть вызвано тем, что у MDA-MB-175 VII время «double time» больше, чем у MDA-MB-231, поэтому можно предположить, что времени инкубирования было недостаточно.

Также можно заметить, что все хиты относятся к кластерам 1, 5, 7 и 9, которые ранее были нами идентифицированы по результатам виртуального скрининга как лидеры. Таким образом, в ходе проведения данной дипломной работы был проведен виртуальный скрининг, по результатам которого были определены 77 соединений, которые далее были направлены на *in vitro* исследование. Как было сказано ранее, 17 из них оказали явный цитотоксический эффект на клеточные линии. Исходя из полученных данных можно определить значение «Hit rate» проведенного виртуального скрининга, по формуле 11.

$$\text{Hit rate} = \frac{n(\text{Hit in vitro})}{n(\text{CompLib})} \times 100\% = \frac{17}{300} \times 100\% = 5.66\%, \quad (11)$$

где, $n(\text{Hit in vitro})$ – количество соединений-хитов по результатам МТТ теста;

$n(\text{CompLib})$ – количество соединений в библиотеке.

Значение 5,66% является хорошим результатом. Кроме того, можно утверждать, что сделанные нами выводы о потенциальной активности соединений по результатам моделирования коррелируют с *in vitro* тестами.

3 Экспериментальная часть

3.1 Компьютерное моделирование

Все расчеты в рамках выполненной выпускной квалификационной работы проводили с применением программного пакета Schrodinger Suite 2023-1 на рабочей станции Mac Pro 2013, снабженной процессором Intel Xenon E5 (6 ядер, тактовая частота 3.5 ГГц) под управлением ОС Ubuntu 22.04.

3.1.1 Подготовка молекулы белка

Все кристаллические структуры PI3K α были загружены из Protein Data Bank [56]. Всего было загружено 4 структуры: 5UBR, 6OAC, 6GVH и 7K6N. Белок был подготовлен с использованием модуля мастера подготовки ProteinPreparationWizard [57]. Добавлены отсутствующие атомы водорода и боковые цепи, уточнены порядки связей, состояние протонирования уточнено с использованием алгоритма Epik [62] при диапазоне pH = 7 \pm 2. Молекулы воды и гетероатомы кроме лигандов удалены из структур.

3.1.2 Генерация грид-сеток

Грид-боксы для загруженных структур рассчитаны с помощью модуля ReceptorGridGeneration определяется активный сайт для стыковки с лигандом. Активный сайт был определен по положению нативного лиганда, сетка представляла собой куб с ребром 20Å с центром, совпадающим с центром масс активного сайта. Параметры масштабирования радиусов Ван-дер-Ваальса и отсечки значений частичных зарядов были установлены по умолчанию и не изменялись. Дополнительно были указаны остатки, с которыми нативные лиганды образовывали водородные связи. Всем тиольным или гидроксильным группам аминокислот сайта было позволено вращение.

3.1.3 Нативный докинг

Структуры нативных лигандов были удалены из сайтов, а затем подвергнуты стыковкам с помощью модуля LigandDocking в режиме «flexible» с использованием оценочной функции Glide на протоколе точности XP [34].

Модуль дополнительно проводил запись дескрипторов скоринговой функции и определял RMSD в сравнении с геометрией сокристаллического лиганда. Дополнительно с помощью модуля Prime [63] был проведен расчет свободной энергии связывания методом MMGBSA [61], все параметры были установлены по умолчанию.

3.1.4 Подготовка виртуальной библиотеки

Для проведения виртуального скрининга использовались структуры *library-in-house* коллекции Центра медицинской химии. Структуры лигандов были подготовлены с помощью модуля LigPrep [58]; хиральность определялась так, как было указано в 2D представлении, состояние протонирования с использованием алгоритма Epik [64] при диапазоне pH = 7 ± 2. Дополнительно проводился расчет физико-химических свойств с помощью модуля QikProp [59]. Библиотеки использовались для скрининга без предварительной фильтрации.

3.1.5 Виртуальный скрининг

После подготовки все структуры библиотек были подвергнуты процедуре виртуального скрининга [29], выполняемого с помощью модуля VirtualScreeningWorkflow в грид-боксы 5UBR, 7K6N, 6GVH и 6OAC. Стыковочная воронка включала первичную оценку на протоколе точности HTVS [29], повторную стыковку в режиме Glide SP [29] с сохранением 50% лучших лигандов и финальный XP докинг [34]. Заключительный расчет свободной энергии методом MM GBSA [61] проводился для 80% структур, обладающих самыми низкими значениями скоринговой функции.

3.2 Биологические испытания

3.2.1 Реагенты и оборудование

Для проведения биологических испытаний использовались следующие оборудование: ламинарный шкаф II класса защиты (SafeFast Elite, Italy), инвертированный микроскоп (ZEISS Primovert, Germany), CO₂-инкубатор (Binder, Germany), автоматический счетчик клеток (TC20, Bio-Rad, USA), автоматическая раскапывающая станция (epMotion 5070, Germany), планшетный ридер (Promega, USA), криохранилище (Thermo Fisher Scientific, USA), центрифуга (Elmi centrifuge CM-75, Latvia), механический дозатор на 300 мкл (Eppendorf Research Plus, Germany), механический дозатор на 1000 мкл (Eppendorf, Germany), прозрачный 96-луночный планшет (Eppendorf, Germany), резервуар 100 мл (Eppendorf, Germany), центрифужные пробирки (Eppendorf, Germany), криопробирка (Cryofreeze, USA), серологические пипетки на 5 мл, 10 мл, 25 мл и 50 мл (Eppendorf, Germany), наконечники на 300 мкл и 1000 мкл (Vertex, USA).

А также использовались реагенты: питательная среда DMEM/F-12 (Gibco, UK), фетальная бычья сыворотка (FBS) (Gibco, UK), L-глутамин (Capricorn Scientific, USA), фосфатно-буферный раствор (PBS) (Capricorn Scientific, USA), TrypLE (Gibco, UK), трипановый синий (0.4%) (cGMP, USA), раствор антибиотиков пенициллин-стрептомицина (Capricorn Scientific, USA), клеточная культура MDA-MB-231 (ATCC, USA), клеточная культура MDA-MB-175 (ATCC, USA), ДМСО (Invitrogen, USA), тетразолиевый краситель (MTT) (Chemicon, USA), культуральный флакон 75 см² (Eppendorf, Germany).

3.2.2 Культивирование клеток

Клеточная линия MDA-MB-231 и MDA-MB-175 была получена из ATCC [65]. Клетки MDA-MB-231 и MDA-MB-175 поддерживали в питательной среде DMEM/F-12 (Gibco, UK) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки FBS (Gibco, UK), пенициллина (100 ME/мл), стрептомицина (100 мкг/мл) и GlutaMax (2 mM, Gibco, UK).

Культивировали клеточную линию во влажной атмосфере 95% воздуха 5% CO₂ при 37°C. Субконфлюэнтные монослои в логарифмической фазе роста собирали путем кратковременной обработки раствором TrypLE Express (Gibco, UK) в фосфатно-солевом буфере (PBS, Capricorn Scientific, Germany) и трижды промывали PBS. Количество жизнеспособных клеток определяли по исключению трипанового синего.

3.2.3 МТТ-тест

Влияние исследуемых соединений на жизнеспособность клеток определяли с помощью колориметрического теста МТТ. Подготовка клеток к МТТ включала в себя процесс трипсинизации и подсчета. Исследуемые клетки MDA-MB-231 разбавляли питательной средой до 3×10^3 клеток/лунку, а клетки MDA-MB-175 до 2×10^3 клеток/лунку в прозрачном 96-луночном планшете. Через 24 ч клетки обрабатывали исследуемыми соединениями по отдельности в конечной концентрации 10 мкМ и инкубировали в течение 5 дней при 37 °С в атмосфере 5% CO₂. Далее клетки обрабатывали 40 мкл раствора МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид, 5 мг/мл в PBS) и инкубировали в течение 4 часов. Затем содержимое лунок удаляли и добавляли ДМСО (150 мкл) для растворения кристаллов формазана. Планшеты встряхивали в течение 10 мин. Оптическую плотность каждой лунки определяли при 560 нм с помощью планшетного ридера GloMax Multi+ (Promega, USA). Каждое из тестируемых соединений оценивали в 2 отдельных экспериментах.

Заключение

По результатам проделанной работы можно прийти к следующему заключению:

- была проведена подготовка кристаллических комплексов и анализ режимов связывания различных ингибиторов РІЗК α ; взаимодействие с остатком Val851 является ключевым, обуславливающее аффинность;

- проведен виртуальный скрининг 300 соединений, входящих в *library-in house* коллекцию различных киназных ингибиторов Центра медицинской химии. Стыковка осуществлялась в четыре различные структуры РІЗК α ; в качестве лидирующих хемотипов были выделены соединения, содержащие дегидрохиназолиновый каркас (кластер 1);

- анализ результатов показал, что все хиты полностью воспроизводят режим связывания известных ингибиторов. обеспечивают парную связь с Val851, высокоэффективные гидрофобные взаимодействия центрального ядра и ароматических фрагментов, простирающихся на выходе из сайта с Trp770/Arg780;

- отобранные нами лидеры демонстрируют значение XP GScore ккал/моль в диапазоне от -11.929 до -9.928 ккал/моль, что значительно лучше значений нативных лигандов, диапазон XP GScore от - 9.504 до -7.491 ккал/моль; значение свободной энергии связывания, рассчитанное методом MMGBSA в среднем близко к нативному;

- проведен *in vitro* тест для выявленных хитов на клеточных линиях MDA-MB-231 и MDA-MB-175, цитотоксический эффект проявляло 17 соединений, которые содержат дегидрохиназолиновый (кластер 1), тиазольный (кластер 5), 1,3,4-оксадиазольный (кластер 7) и [1,2,4] триазоло[1,5-а] пиримидиновый каркас (кластер 9). Результат Hit Rate = 5.66%. Выявленные соединения могут стать отправными точками для дальнейшей оптимизации в ходе будущих научных проектов Центра медицинской химии в области разработки новых киназных ингибиторов.

Список используемой литературы

1. Klempner S. J., Vo T. T., Myers A. P. The Phosphatidylinositol 3- Kinase Pathway in Human Malignancies // Targeted Therapy in Translational Cancer Research. – 2015. – P. 315 – 324.
2. Kriplani N. et al. Class I PI 3-kinases: Function and evolution // Advances in Biological Regulation. – 2015. – Vol. 59. – № 4. – P. 53 – 64.
3. Fruman D. A., Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities // Drug discovery. – 2014. – Vol. 13. – № 2. – P. 140 – 156.
4. Janku F., Yap T. A., Meric-Bernstam F. Targeting the PI3K pathway in cancer: are we making headway? // Clinical oncology. – 2018. – Vol. 15. – № 5. – P. 273 – 291.
5. Liu P. et al. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer // Drug Discovery. – 2009. – Vol. 8 – № 8. – P. 627 – 644.
6. Vogt P. K. et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase: The Oncoprotein. Phosphoinositide 3-Kinase in Health and Disease // Current Topics in Microbiology and Immunology. – 2010. – Vol. 347. – P. 79 – 104.
7. Gyori D. et al. Class (I) Phosphoinositide 3-Kinases in the Tumor Microenvironment // Cancers. – 2017. – Vol. 9. – № 24. – P. 12 – 22.
8. Yu X., Long Y. C., Shen H. M. Differential regulatory functions of three classes of phosphatidylinositol and phosphoinositide 3-kinases in autophagy // Autophagy. – 2015. – Vol. 11. – № 10. – P. 1711 – 1728.
9. Martinez-Marti A., Felip E. PI3K Pathway in NSCLC // Frontiers in Oncology. – 2012. – Vol. 1. – № 55. – P. 1 – 5.
10. Tan A. C. et al. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in non- small cell lung cancer (NSCLC) // Thoracic Cancer. – 2020. – Vol. 11. – № 3. – P. 511 – 518.
11. Ito Y. et al. Oncogenic activity of the regulatory subunit p85 β of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2014. – Vol. 111. – № 47. – P. 16826 – 16829.

12. Naderali E. et al. Regulation and modulation of PTEN activity // *Molecular Biology Reports*. – 2018. – Vol. 45. – № 6. – P. 2869 – 2881.
13. Jafari M. et al. PI3K/AKT signaling pathway: Erythropoiesis and beyond // *Journal of Cellular Physiology*. – 2019. – Vol. 234. – № 3. – P. 2373 – 2385.
14. Dias. R. Molecular Docking Algorithms // *Current Drug Targets*. – 2008. – Vol. 9. – № 12. – P. 1040 – 1047.
15. Duran A., Zamora I., Pastor M. Suitability of GRIND-based principal properties for the description of molecular similarity and ligand-based virtual screening // *Journal of Chemical Information and Modeling*. – 2009. – Vol. 49. – P. 2129 – 2138.
16. Ferreira dos Santos L., Oliva R., Andricopulo A. Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules* // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20. – № 7. – P. 13384 – 13421.
17. Salmaso, V. et al. Combining self- and cross-docking as benchmark tools: the performance of DockBench in the D3R grand challenge 2 // *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. – 2018. – Vol. 32. – P. 251 – 264.
18. Bonvin, A. M. Flexible protein–protein docking // *Current Opinion in Structural Biology*. – 2006. – Vol. 16. – № 2. – P. 194 – 200.
19. Ballante, F. Protein-Ligand Docking in Drug Design: Performance Assessment and Binding-Pose Selection. *Rational Drug Design* // *Methods in Molecular Biology*. – 2018. – Vol. 1824. – P. 67 – 88.
20. Salmaso, V. & Moro, S. Bridging Molecular Docking to Molecular Dynamics in Exploring Ligand-Protein Recognition Process: An Overview // *Frontiers in Pharmacology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 923 – 939.
21. Sherman, W. et al. Novel Procedure for Modeling Ligand/receptor Induced Fit Effects // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. – Vol. 49. – P. 534 – 553.
22. Kitchen D. B. et al. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications // *Drug discovery*. – 2004. – Vol. 3. – № 11. – P. 935 – 949

23. Bohm H.J. LUDI: rule-based automatic design of new substituents for enzyme inhibitor leads // *Journal Computer-Aided Molecular Design*. – 1992. – Vol. 6. – № 6. – P. 593 – 606.
24. Moitessier N. et al. Towards the development of universal, fast and highly accurate docking/scoring methods: a long way to go // *British journal of pharmacology*. – 2008. – Vol. 153. – № 1. – P. 7 – 26.
25. Ewing T.J. et al. DOCK 4.0: search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases // *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. – 2001. – Vol. 15. – № 5. – P. 411 – 428.
26. Verdonk M. L. et al. Improved protein-ligand docking using GOLD. *Proteins: Structure // Function, and Bioinformatics* – 2003. – Vol. 52. – № 5. – P. 609 – 623.
27. Morris G.M., Goodsell D.S., Halliday R.S. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function // *Journal of Computational Chemistry*. – 1998. – Vol. 19. – № 14. – P. 1639 – 1662.
28. Meng, X.Y. et al. Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery // *Current Computer Aided-Drug Design*. – 2011. – Vol. 7. – № 2. – P. 146 – 157.
29. Friesner R. A. et al. Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 1. Method and Assessment of Docking Accuracy // *Journal of Medical Chemistry*. – 2004. – Vol. 47. – № 7. – P. 1739 – 1749.
30. Verkhivker G.M., Bouzida D., Gehlhaar D.K. Deciphering common failures in molecular docking of ligand-protein complexes // *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. – 2000. – Vol. 14. – № 8. – P. 731 – 751.
31. Feher M., Deretey E., Roy S. BHB: a simple knowledge-based scoring function to improve the efficiency of database screening // *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. – 2003 – Vol. 43. – № 4. – P. 1316 – 1327.
32. Bohm H. J. Prediction of binding constants of protein ligands: a fast method for the prioritization of hits obtained from de novo design or 3D database

search programs // *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. – 1998. – Vol. 12. – № 4. – P. 309 – 323.

33. Хельтье Х.-Д., Зипль В., Роньян Д., Фолькерс Г. Молекулярное моделирование теория и практика // *Бином*. – 2015. – С. 206 – 210.

34. Friesner, R. A. et al. Extra Precision Glide: Docking and Scoring Incorporating a Model of Hydrophobic Enclosure for Protein–Ligand Complexes // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. Vol. 49. – №21. – P. 6177 – 6196.

35. Halder, A. K. & Cordeiro, M. N. D. S. Development of Multi-Target Chemometric Models for the Inhibition of Class I PI3K Enzyme Isoforms: A Case Study Using QSAR-Co Tool // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 17. – P. 4191 – 4208.

36. Fereydoun S., et al. QSAR analysis on a large and diverse set of potent phosphoinositide 3-kinase gamma (PI3K γ) inhibitors using MLR and ANN methods // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12. – №1. – P. 6090 – 6110.

37. Maia, E. H. B. et al. Structure-Based Virtual Screening: From Classical to Artificial Intelligence // *Frontiers in Chemistry*. – 2020. – Vol. 8. – P. 343 – 361.

38. Peddi, S. R., Sivan, S. K., & Manga, V. Discovery and design of new PI3K inhibitors through pharmacophore-based virtual screening, molecular docking, and binding free energy analysis // *Structural Chemistry*. – 2018. – Vol. 29. – P. 1753 – 1766.

39. Gu, D. et al. Discovery of 2-(5-(quinolin-6-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)acetamide derivatives as novel PI3K α inhibitors via docking-based virtual screening // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2021. – Vol. 29. – P. 115863 – 115872.

40. Furet P. et al. Discovery of NVP-BYL719 a potent and selective phosphatidylinositol-3 kinase alpha inhibitor selected for clinical evaluation // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2013. – Vol. 23. – № 13. – P. 3741 – 3748.

41. Andre F. et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer // *New England Journal Medicine*. – 2019. – Vol. 380. – № 20. – P. 1929 – 1940.
42. Guerrero-Zotano A., Mayer I.A., Arteaga C. L. PI3K/AKT/mTOR: role in breast cancer progression, drug resistance, and treatment // *Cancer Metastasis*. – 2016. – Vol. 35. – P. 515 – 524.
43. Burger M.T. et al. Identification of NVP-BKM120 as a Potent, Selective, Orally Bioavailable Class I PI3 Kinase Inhibitor for Treating Cancer // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2011. – Vol. 2. – № 10. – P.774 – 779.
44. Patel, L. et al. 2,4,6-Triaminopyrimidine as a Novel Hinge Binder in a Series of PI3K δ Selective Inhibitors // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – Vol. 59. – № 7. – P. 3532 – 3548.
45. Cheng, H. et al. Structure-Based Drug Design and Synthesis of PI3K α -Selective Inhibitor (PF-06843195) // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2021. – Vol. 64. – № 1. – P. 644 – 661.
46. Han, W. et al. Discovery of imidazo[1,2-*a*]-pyridine inhibitors of pan-PI3 kinases that are efficacious in a mouse xenograft model // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2016. – Vol. 26. – № 3. – P. 742 – 746.
47. Barsanti, P. A. et al. Structure based drug design of novel potent and selective tetrahy-dropyrazolo[1,5-*a*]pyrazines as ATR inhibitors // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. – 2015. – Vol. 6. – № 1. – P. 37 – 41.
48. Terstiege I. et al. Discovery of triazole aminopyrazines as a highly potent and selective series of PI3K δ inhibitors // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2017. – Vol. 27. – № 3. – P. 679 – 687.
49. Yin, Y. et al. Discovery and synthesis of a novel series of potent, selective inhibitors of the PI3K α : 2-alkyl-chromeno[4,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one derivatives // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2014. – Vol. 12. – № 45. – P. 9157 – 9165.
50. Morales G. A. et al. Synthesis and Cancer Stem Cell-Based Activity of Substituted 5- Morpholino- 7H- thieno[3,2- *b*]pyran-7-ones Designed as Next

Generation PI3K Inhibitors // Journal of Medicinal Chemistry. – 2013. – Vol. 56. – № 5. – P. 1922 – 1939.

51. Methot J.L., et al. Structure Overhaul Affords a Potent Purine PI3K δ Inhibitor with Improved Tolerability // Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. – Vol. 62. – № 9. – P. 4370 – 4382.

52. Oka Y. et al. Discovery and optimization of a series of 2-aminothiazole-oxazoles as potent phosphoinositide 3-kinase γ inhibitors // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2012. – Vol. 22. – № 24. – P. 7534 – 7538.

53. Bhide R.S. et al. Discovery and SAR of pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amines as potent and selective PI3K δ inhibitors // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2016. – Vol. 26. – № 17. – P. 4256 – 4260.

54. Qin, Lan-Ying. et al. 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 // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2017. – Vol. 27. – № 4. – P. 855 – 861.

55. Erra M., et al. Discovery of a Novel Inhaled PI3K δ Inhibitor for the Treatment of Respiratory Diseases // Journal of Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 61. – № 21. – P. 9551 – 9567.

56. RCSB Protein Data Bank (PDB). URL: <https://www.rcsb.org/> (дата обращения 15.02.2023).

57. Sastry G. M. et al. Protein and ligand preparation: Parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments // Journal of Computer-Aided Molecular Design. – 2013. – Vol. 27. – № 3. – P. 221 – 234.

58. Alireza P., et al. Construction of Bio-conjugated nano-vesicles using non-ionic surfactants for targeted drug delivery: A computational supported experimental study // Journal of Molecular Liquids. – 2022. – Vol. 367. – № 1. – P. 120588.

59. Eitan M. et al. Intense bitterness of molecules: Machine learning for expediting drug discovery // Computational and Structural Biotechnology Journal. – 2021. – Vol. 19. – P. 568 – 576.

60. Lipinski C. A., et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – Vol. 46. – № 1. – P. 3 – 26.

61. Prime MM-GBSA. URL: <https://www.schrodinger.com/kb/1875> (дата обращения 17.03.2023).

62. Shelley J. C., et al. Epik: a software program for pKa prediction and protonation state generation for drug-like molecules // *Journal of Computer-Aided Molecular Design.* – 2007. – Vol. 21. – № 12. – P. 681 – 691.

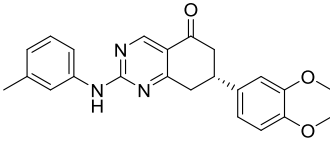
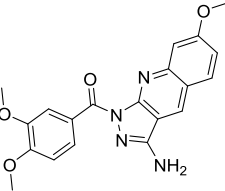
63. Jacobson M. P. A. et al. Hierarchical Approach to All-Atom Protein Loop Prediction // *Proteins: Structure, Function and Bioinformatics.* – 2004. – Vol. 55. – P. 351 – 367.

64. Driessche G. & Fourches D. J. Adverse Drug Reactions Triggered by the Common HLA-B*57:01 Variant: A Molecular Docking Study // *Cheminform.* – 2017. – Vol. 9. – № 13. – P. 1 – 17.

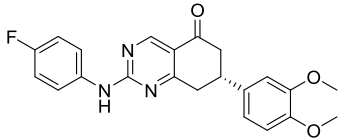
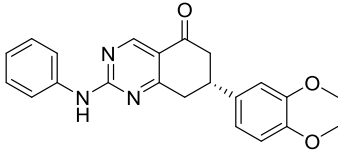
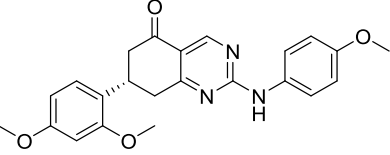
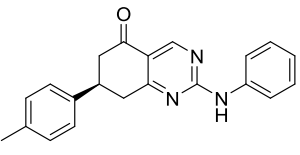
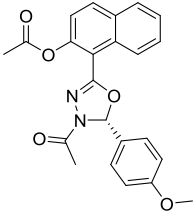
65. American Type Culture Collection (ATCC) URL: <https://www.atcc.org/> (дата обращения 13.05.2023).

Приложение А
Результаты виртуального скрининга

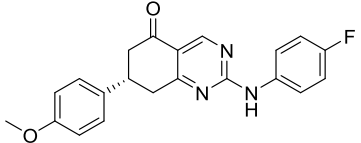
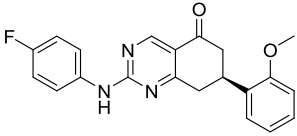
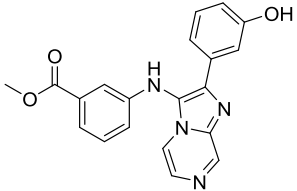
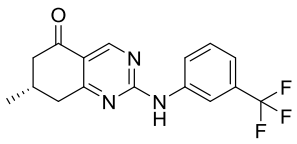
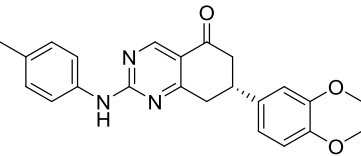
Таблица А.1 – Результаты виртуального скрининга (PDB ID: 6OAC)

Код соединения	Индекс кластера	Структура	XP Gscore, ккал/моль	MMGBSA dG Bind, ккал/моль	Дескрипторы XP GScore, ккал/моль									
					XP HBond	XP PhobEn	XP PhobEnHB	XP LowMW	XP RotPenal	XP LipophilicEvdW	XP PhobEnPairHB	XP Electro	XP SiteMap	XP ExposPenal
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
D367-0429	1		-10.291	-36.90	-1.720	-1.550	0.000	-0.202	0.116	-3.403	-2.137	-0.708	-0.687	0.000
C594-0040	11		-10.291	-48.49	-1.720	-1.550	0.000	-0.202	0.116	-3.403	-2.137	-0.708	-0.687	0.000

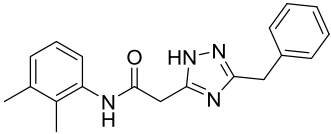
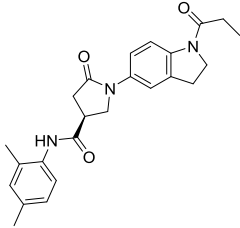
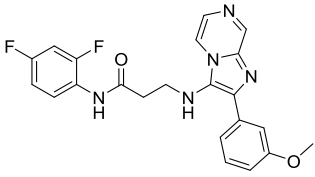
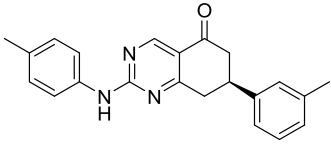
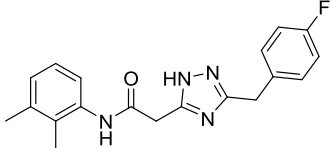
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
D367-0279	1		-9.975	-34.43	-0.900	-1.554	0.000	-0.189	0.114	-4.175	-2.151	-0.399	-0.722	0.000
D367-0054	1		-9.948	-34.01	-0.885	-1.675	0.000	-0.249	0.124	-3.850	-2.148	-0.552	-0.712	0.000
D367-0246	1		-9.919	-30.26	-1.616	-1.212	0.000	-0.149	0.108	-3.965	-1.989	-0.433	-0.664	0.000
D367-0033	1		-9.561	-33.22	-0.740	-1.641	0.000	-0.402	0.156	-3.726	-2.133	-0.358	-0.718	0.000
G642-6351	7		-9.493	-53.24	-1.825	-1.129	-1.000	-0.152	0.154	-4.020	0.000	-0.636	-0.885	0.000

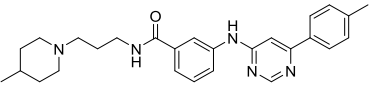
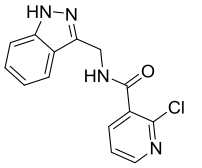
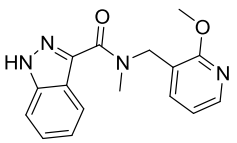
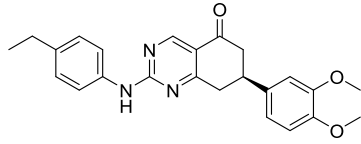
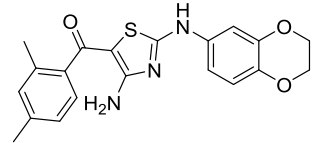
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Y020-1462	1		-9.452	-29.82	-1.533	-0.700	0.000	-0.289	0.131	-3.886	-1.950	-0.544	-0.698	0.017
D367-0275	1		-9.362	-34.60	-1.264	-1.125	0.000	-0.289	0.131	-3.764	-1.990	-0.408	-0.654	0.000
D401-0776	22		-9.354	-41.03	-1.761	-0.676	-1.500	-0.299	0.253	-4.382	0.000	-0.764	-0.225	0.000
D367-0328	1		-9.201	-33.79	-1.330	-1.280	0.000	-0.429	0.109	-3.253	-2.047	-0.502	-0.668	0.199
D367-0158	1		-9.110	-32.40	-0.844	-1.649	-1.500	-0.202	0.165	-4.074	0.000	-0.310	-0.697	0.000

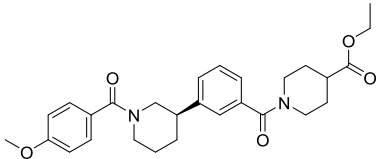
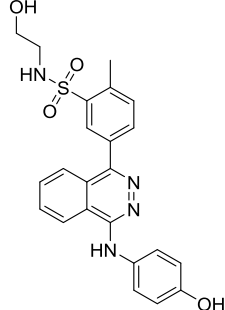
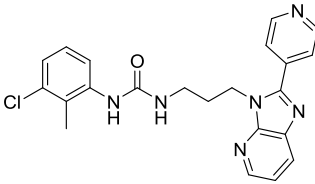
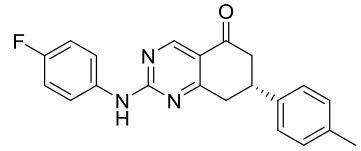
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
P496-1807	17		-9.225	-36.31	-1.035	-1.537	0.000	-0.432	0.327	-3.419	-1.950	-0.792	-0.597	0.210
M976-0252	15		-9.057	-39.39	-1.330	-1.825	-1.000	-0.148	0.256	-4.045	0.000	-0.496	-0.554	0.085
P349-2419	22		-9.039	-54.50	-2.598	-0.655	-0.225	-0.089	0.284	-4.650	0.000	-0.729	-0.376	0.000
D367-0183	1		-8.972	-38.41	-1.228	-1.000	0.000	-0.355	0.145	-3.552	-1.950	-0.448	-0.584	0.000
P496-2013	17		-9.028	-46.49	-1.029	-1.518	0.000	-0.372	0.297	-3.203	-1.950	-0.813	-0.741	0.302

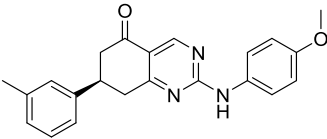
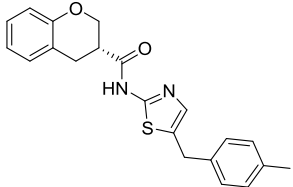
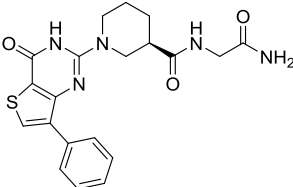
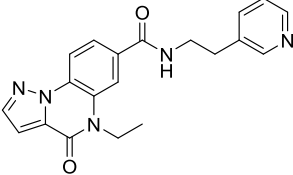
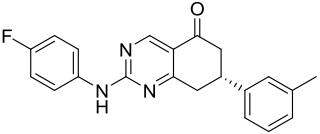
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
F725-0720	18		-8.819	-49.37	-0.878	-1.450	-1.500	-0.018	0.390	-4.805	0.000	-0.551	-0.279	0.273
P184-0141	13		-8.815	-31.25	-0.827	-1.125	0.000	-0.500	0.133	-3.895	-1.950	-0.317	-0.333	0.000
S055-1353	13		-8.761	-31.86	-2.465	-1.472	0.000	-0.500	0.188	-4.009	-1.950	-0.622	-0.331	0.000
D367-0350	1		-8.745	-60.47	-1.540	-1.200	-1.000	-0.155	0.155	-4.385	0.000	-0.473	-0.400	0.252
F091-0880	5		-8.561	-38.25	-1.763	0.000	0.000	-0.229	0.160	-3.504	-2.600	-0.397	-0.229	0.000

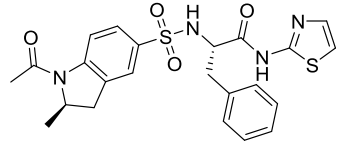
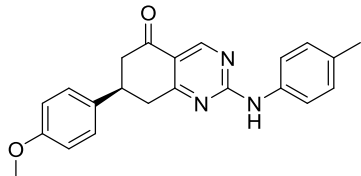
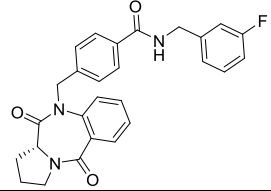
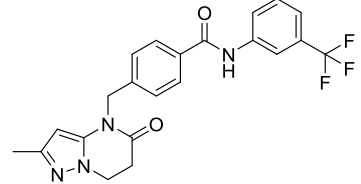
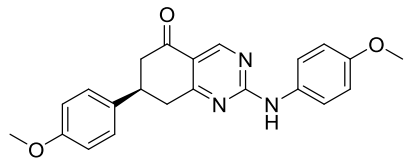
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
F925-0583	23		-8.560	-54.29	-1.994	-0.519	-1.000	0.000	0.265	-4.152	0.000	-0.842	-0.319	0.000
4109-1933	10		-8.547	-56.50	-1.575	-1.152	0.000	0.000	0.296	-5.357	0.000	-0.760	0.000	0.000
F873-0497	3		-8.466	-42.50	-0.635	-1.547	-1.500	-0.097	0.383	-4.243	0.000	-0.189	-0.637	0.000
8211-0186	1		-8.455	-33.18	-0.702	-1.165	-1.500	-0.342	0.203	-3.964	0.000	-0.295	-0.690	0.000

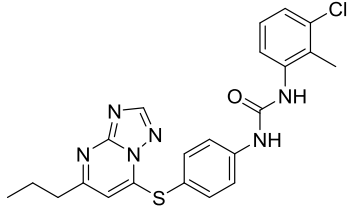
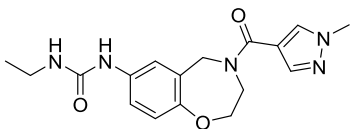
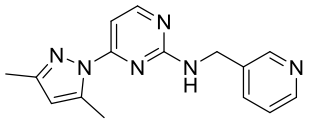
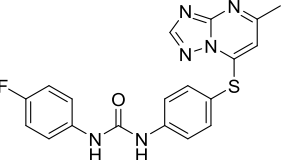
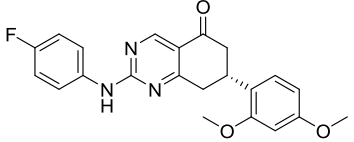
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
D367-0236	1		-8.370	-28.41	-0.653	-1.350	-1.500	-0.302	0.191	-3.803	0.000	-0.262	-0.690	0.000
8582-1676	5		-8.366	-52.14	-1.330	-0.575	0.000	-0.285	0.217	-4.068	-1.950	-0.537	-0.172	0.334
Z250-1322	14		-8.311	-55.95	-1.755	-0.961	0.000	-0.128	0.249	-4.748	0.000	-0.521	-0.446	0.000
T226-1299	21		-8.259	-51.54	-1.524	-1.048	0.000	-0.295	0.252	-4.656	0.000	-0.683	-0.304	0.000
D367-0269	1		-8.225	-33.28	-0.621	-1.425	-1.500	-0.342	0.203	-3.739	0.000	-0.137	-0.683	0.019

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
E570-2684	5		-7.801	-41.78	-0.936	-1.575	0.000	0.000	0.222	-4.617	0.000	-0.664	-0.339	0.107
D367-0152	1		-7.799	-31.53	-0.835	-0.575	-1.500	-0.302	0.191	-3.777	0.000	-0.302	-0.699	0.000
L610-0084	.		-7.721	-48.10	-0.549	-1.438	-0.613	0.000	0.206	-4.709	0.000	-0.422	-0.437	0.241
E856-1926	21		-7.703	-38.00	-0.700	-1.850	0.000	-0.072	0.232	-4.205	0.000	-0.262	-1.047	0.201
8211-0170	1		-7.693	-44.32	-1.564	-1.402	0.000	-0.249	0.176	-3.743	0.000	-0.249	-0.664	0.000

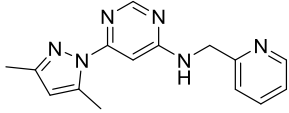
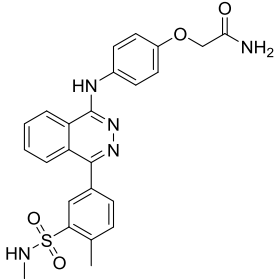
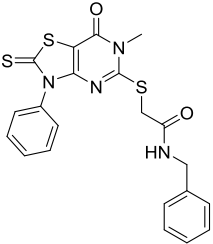
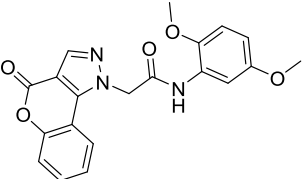
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
L282-0253	-		-7.665	-40.31	-1.281	-0.244	-1.500	0.000	0.293	-3.790	0.000	-0.653	-0.491	0.000
S555-0957	-		-7.640	-41.09	-1.359	0.000	-1.000	-0.355	0.345	-4.232	0.000	-0.565	-0.473	0.000
P592-0475	12		-7.484	-40.74	-0.952	-0.132	0.000	-0.500	0.276	-3.232	-1.950	-0.404	-0.589	0.000
L282-0013	9		-7.419	-47.12	-1.375	-0.775	-1.500	-0.185	0.269	-2.732	0.000	-0.644	-0.636	0.159
D367-0277	1		-7.410	-41.90	-1.047	-0.750	-1.000	-0.189	0.162	-3.790	0.000	-0.125	-0.672	0.000

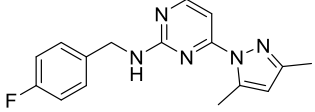
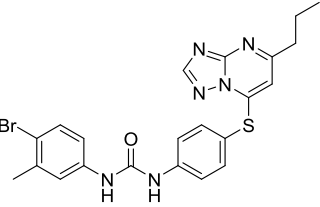
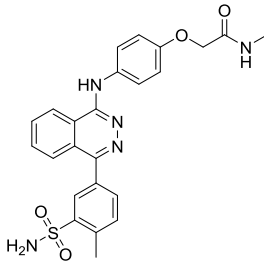
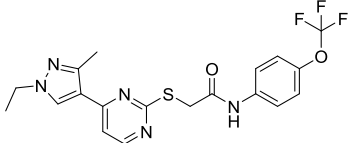
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
L282-0227	9		-7.402	-41.07	-1.191	-0.376	-1.500	0.000	0.293	-3.600	0.000	-0.722	-0.501	0.194
D367-0386	1		-7.383	-36.39	-1.576	-1.455	0.000	-0.155	0.155	-3.665	0.000	-0.047	-0.639	0.000
G069-0814	25		-7.260	-28.97	-0.821	-1.125	0.000	-0.159	0.260	-4.575	0.000	-0.243	-0.598	0.000
F873-0489	3		-7.172	-43.64	-0.551	-1.436	-0.225	-0.159	0.415	-4.840	0.000	-0.255	-0.585	0.464
F873-0488	3		-7.111	-39.05	-0.343	0.000	-1.500	-0.084	0.330	-4.479	0.000	-0.419	-0.616	0.000

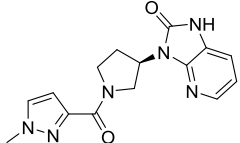
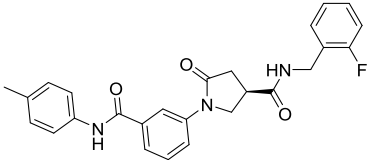
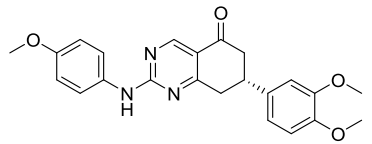
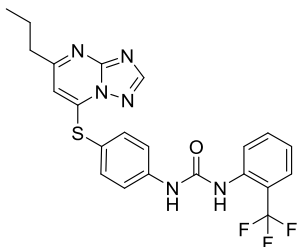
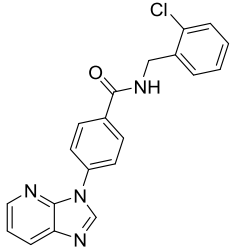
Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
P774-4284	12		-7.854	-45.95	-1.332	0.000	0.000	-0.500	0.274	-2.991	-1.950	-0.970	-0.588	0.203
4109-2011	10		-7.008	-41.15	-0.860	-0.745	0.000	0.000	0.228	-4.072	0.000	-1.305	-0.371	0.116
F143-0019	-		-6.981	-47.84	-0.700	-0.675	-1.000	0.000	0.250	-3.928	0.000	-0.301	-0.627	0.000
C434-0074	-		-6.937	-59.08	-1.524	-0.280	0.000	-0.235	0.173	-4.453	0.000	-0.250	-0.368	0.000

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
P592-0447	12		-6.908	-36.71	-0.692	-0.200	-1.500	-0.500	0.356	-3.467	0.000	-0.267	-0.637	0.000
L282-0269	9		-6.858	-42.79	-0.428	-0.560	-1.500	0.000	0.247	-3.718	0.000	-0.446	-0.453	0.000
4109-2010	10		-6.798	-33.62	-1.105	-0.800	0.000	0.000	0.228	-3.876	0.000	-1.015	-0.355	0.124
Y503-1558	12		-6.751	-22.85	-0.737	0.000	-1.500	-0.042	0.313	-3.809	0.000	-0.351	-0.625	0.000

Продолжение таблицы А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
S606-0855	-		-6.717	-49.23	-0.755	-1.225	-1.000	-0.459	0.245	-3.597	0.000	-0.531	-0.894	0.000
M406-1275	15		-6.697	-36.01	-0.628	0.000	-0.992	-0.015	0.302	-4.299	0.000	-0.296	-0.768	0.000
D367-0248	1		-6.597	-45.06	-1.590	-1.351	0.000	-0.149	0.154	-3.810	0.000	-0.206	-0.645	0.000
L282-0234	9		-6.591	-30.14	-1.063	-0.650	-1.500	0.000	0.272	-3.607	0.000	-0.545	-0.498	0.000
E760-4921	16		-6.437	-51.10	-0.700	-0.837	0.000	-0.291	0.250	-3.731	0.000	-0.214	-0.915	0.000

Продолжение таблицы А.1

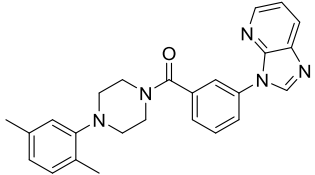
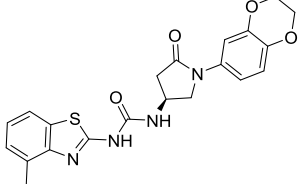
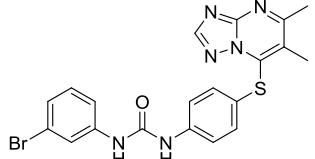
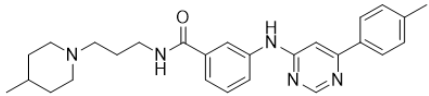
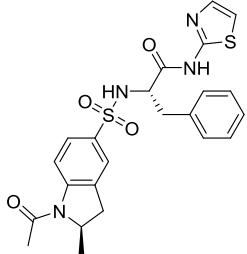
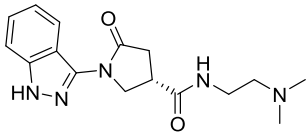
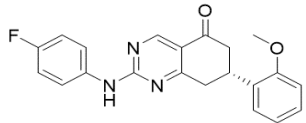
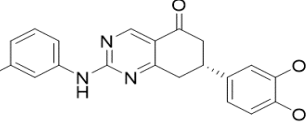
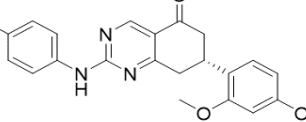
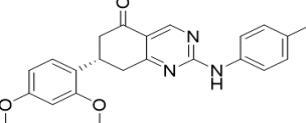
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
E760-4966	16		-6.531	-51.32	-0.492	-1.416	0.000	-0.128	0.200	-4.036	0.000	-0.281	-0.925	0.547
G856-2311	15		-6.211	-38.39	-0.792	-0.755	0.000	-0.085	0.236	-3.844	0.000	-0.534	-0.700	0.264
L282-0692	9		-6.105	-44.98	-1.143	0.000	-0.225	0.000	0.196	-3.669	0.000	-0.672	-0.593	0.000

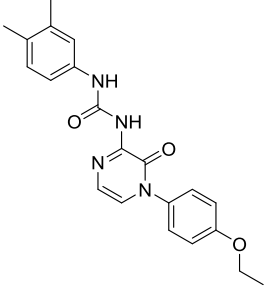
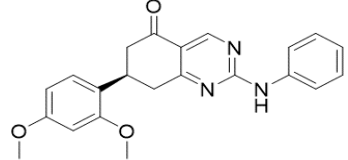
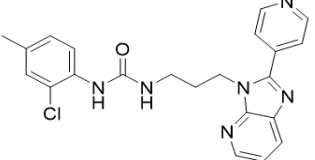
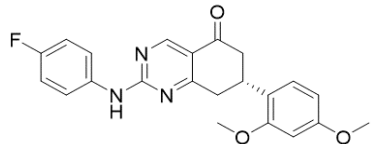
Таблица А.2 – Результаты виртуального скрининга (PDB ID: 7K6N)

Код соединения	Индекс кластера	Структура	XP Gscore, ккал/моль	MMGBSA dG Bind, ккал/моль	Дескрипторы XP GScore, ккал/моль									
					XP HBond	XP PhobEn	XP PhobEnHB	XP LowMW	XP RotPenal	XP LipophilicEvdW	XP PhobEnPairHB	XP Electro	XP SiteMap	XP ExposPenal
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
F725-0720	18		-9.989	-57.19	-2.070	-1.175	-1.500	-0.018	0.390	-4.839	0.000	-0.665	-0.400	0.289
E570-2684	5		-9.762	-55.26	-1.503	-1.857	0.000	0.000	0.222	-5.330	0.000	-0.929	-0.540	0.175

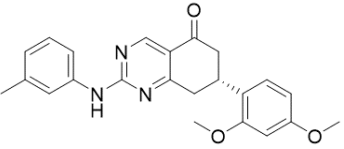
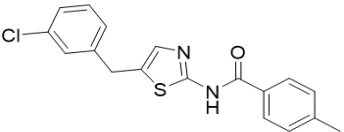
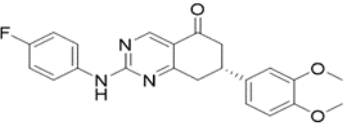
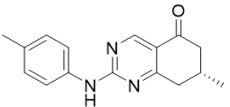
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
J106-0271	15		-9.657	-27.75	-1.921	-1.625	0.000	-0.445	0.279	-2.919	-1.569	-0.713	-0.743	0.000
D367-0275	1		-9.603	-36.23	-1.277	-1.464	0.000	-0.289	0.131	-3.790	-1.950	-0.294	-0.692	0.021
D367-0429	1		-9.576	-61.59	-1.232	-1.375	-1.000	-0.202	0.165	-4.846	0.000	-0.418	-0.731	0.062
Y020-1398	1		-9.573	-40.05	-1.330	-1.350	0.000	-0.202	0.116	-3.723	-2.032	-0.504	-0.641	0.094
D367-0386	1		-9.403	-34.61	-1.167	-1.353	0.000	-0.155	0.109	-3.854	-2.056	-0.310	-0.717	0.102

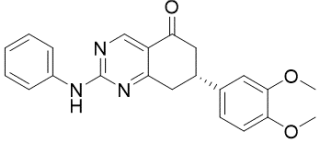
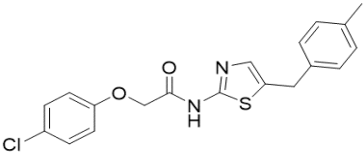
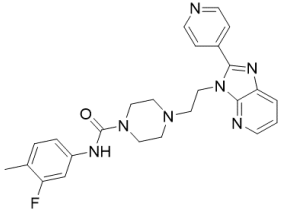
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
L606-0268	2		-9.315	-53.10	-1.559	-1.371	-1.500	-0.239	0.348	-4.240	0.000	-0.624	-0.196	0.065
D367-0056	1		-9.290	-44.83	-1.604	-1.475	-0.996	-0.249	0.176	-4.172	0.000	-0.217	-0.755	0.000
F873-0480	3		-9.224	-47.02	-1.565	-1.500	-1.500	-0.097	0.383	-4.007	0.000	-0.582	-0.356	0.000
D367-0277	1		-9.191	-42.39	-1.547	-1.349	-1.000	-0.189	0.162	-4.252	0.000	-0.311	-0.780	0.075

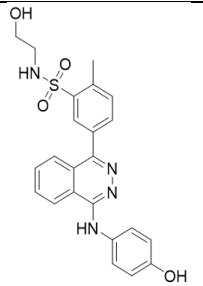
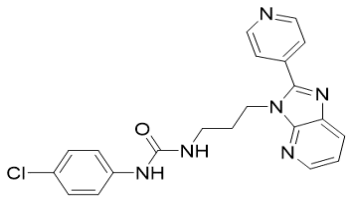
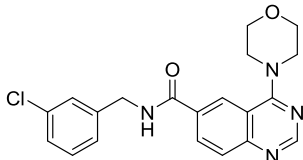
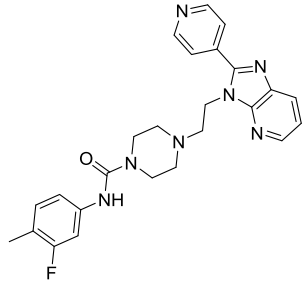
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
D367-0434	1		-9.189	-52.43	-0.994	-1.325	-1.000	-0.202	0.165	-4.858	0.000	-0.346	-0.707	0.078
2389-2848	5		-9.171	-51.77	-0.871	-1.276	0.000	-0.357	0.346	-4.516	-2.038	-0.375	-0.083	0.000
D367-0279	1		-9.127	-44.97	-1.502	-1.375	-0.898	-0.189	0.162	-4.388	0.000	-0.204	-0.734	0.000
D367-0322	1		-9.107	-38.66	-1.233	-1.425	0.000	-0.500	0.150	-3.110	-1.950	-0.337	-0.702	0.000

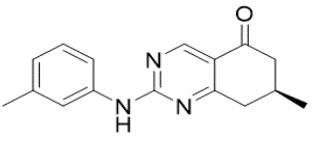
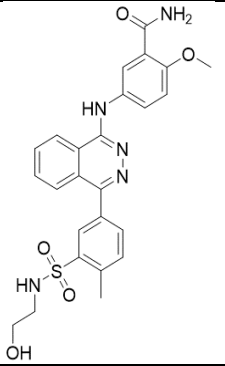
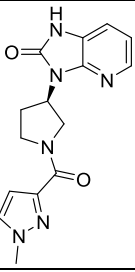
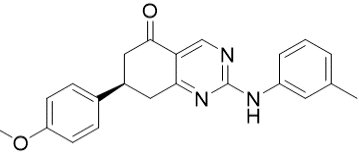
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
D367-0054	1		-9.083	-55.10	-1.250	-1.425	-1.000	-0.249	0.176	-4.266	0.000	-0.404	-0.740	0.074
2389-2207	5		-9.008	-56.31	-0.700	-1.339	0.000	-0.257	0.357	-4.727	-2.076	-0.413	-0.066	0.212
L712-0522	6		-8.985	-59.08	-0.878	-1.500	-1.500	0.000	0.286	-4.473	0.000	-0.662	-0.477	0.219

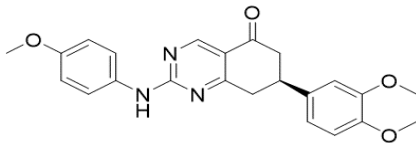
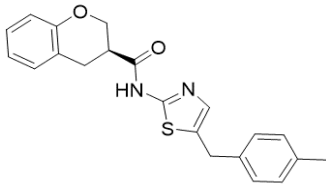
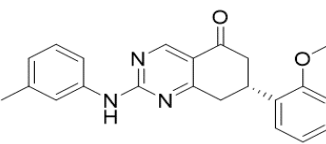
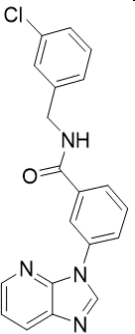
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
4109-1933	10		-8.966	-52.13	-2.097	-1.409	0.000	0.000	0.207	-5.103	0.650	-1.215	0.000	0.000
F873-0473	3		-8.961	-51.46	-1.004	-1.578	-1.500	-0.144	0.356	-4.261	0.000	-0.474	-0.356	0.000
M628-0840	'		-8.915	-54.12	-0.666	-1.750	-1.500	-0.224	0.227	-3.969	0.000	-0.448	-0.586	0.000
L712-0522	6		-8.985	-59.08	-0.878	-1.500	-1.500	0.000	0.286	-4.473	0.000	-0.662	-0.477	0.219

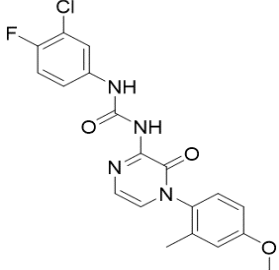
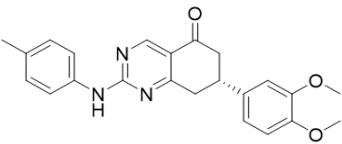
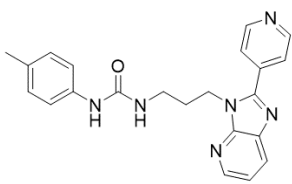
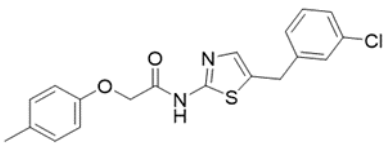
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Y020-1399	1		-8.900	-48.28	-0.700	-1.500	-1.000	-0.500	0.214	-4.458	0.000	-0.244	-0.713	0.000
4109-2097	10		-8.859	-50.41	-1.273	-1.418	0.000	0.000	0.167	-5.070	0.650	-1.862	-0.052	0.000
S606-0855	,		-8.774	-57.05	-1.402	-1.125	0.000	-0.459	0.171	-4.122	-1.950	-0.510	-0.878	0.000
D367-0427	1		-8.767	-50.15	-1.446	-1.404	-1.000	-0.302	0.191	-3.823	0.000	-0.222	-0.761	0.000

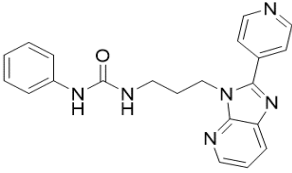
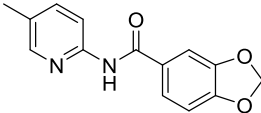
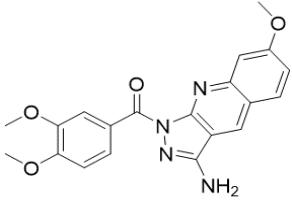
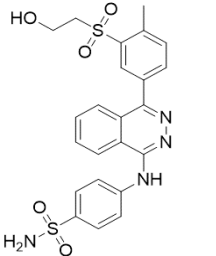
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
D367-0248	1		-8.735	-55.74	-1.663	-0.900	-1.000	-0.149	0.154	-3.903	0.000	-0.498	-0.776	0.000
8582-1676	5		-8.722	-54.37	-0.786	-2.600	-1.000	-0.285	0.310	-4.148	0.000	-0.419	-0.063	0.269
D367-0436	1		-8.659	-46.11	-1.028	-1.372	-1.000	-0.302	0.191	-4.195	0.000	-0.172	-0.781	0.000
E760-4921	16		-8.657	-50.56	-1.050	-1.175	-1.500	-0.291	0.250	-3.585	0.000	-0.666	-0.641	0.000

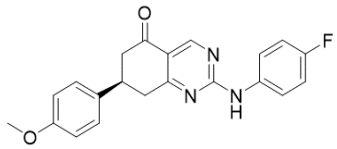
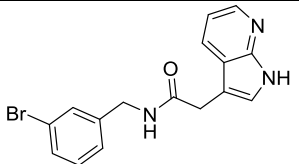
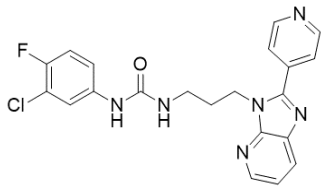
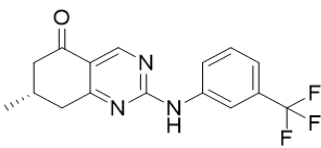
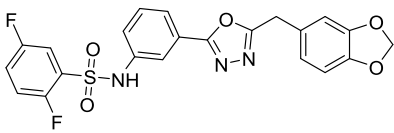
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
L606-0429	2		-8.625	-42.13	-0.891	-1.267	0.000	-0.157	0.145	-4.030	-1.950	-0.414	-0.060	0.000
D367-0158	1		-8.589	-49.98	-1.530	-1.325	-0.413	-0.202	0.165	-4.301	0.000	-0.270	-0.713	0.000
F873-0485	3		-8.556	-41.51	-0.684	-1.725	-1.500	-0.212	0.447	-4.191	0.000	-0.272	-0.534	0.115
4264-1935	5		-8.532	-59.14	-0.732	-0.985	0.000	-0.257	0.417	-4.520	-2.023	-0.453	-0.059	0.081

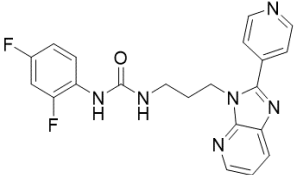
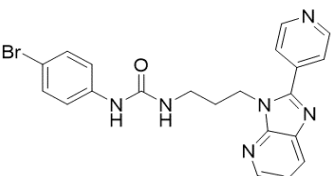
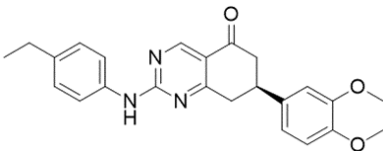
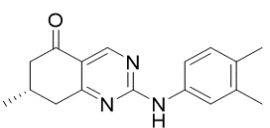
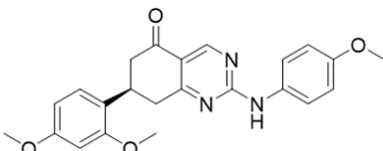
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
F873-0471	3		-8.527	-47.32	-0.326	-1.523	-1.500	-0.259	0.418	-4.402	0.000	-0.290	-0.645	0.000
Y030-3487	25		-8.512	-46.28	-0.700	-2.514	-1.000	-0.500	0.345	-3.375	0.000	-0.212	-0.556	0.000
C594-0040	11		-8.483	-53.68	-0.764	-1.822	0.000	-0.239	0.116	-5.299	0.000	-0.276	-0.199	0.000
4109-1944	10		-8.456	-63.51	-1.423	-1.510	0.000	0.000	0.233	-4.882	0.000	-0.985	0.000	0.111

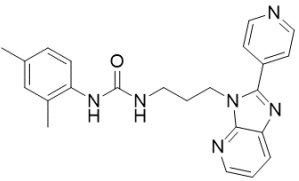
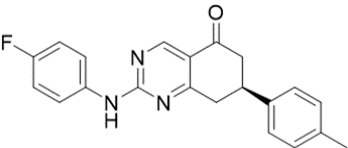
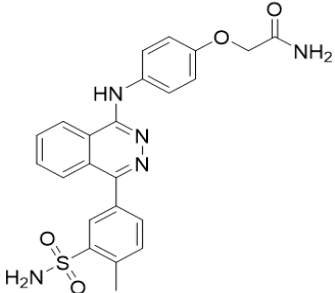
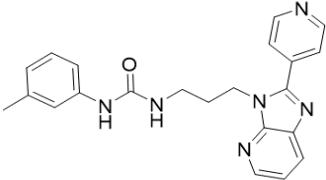
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Y020-1462	1		-8.417	-45.52	-0.964	-1.375	-1.000	-0.289	0.187	-4.111	0.000	-0.189	-0.744	0.067
M508-0654	-		-8.407	-26.74	-0.957	-1.200	0.000	-0.353	0.144	-3.289	-1.950	-0.224	-0.578	0.000
F873-0488	3		-8.393	-55.11	-0.857	-1.476	-1.500	-0.084	0.330	-4.339	0.000	-0.553	-0.613	0.699
D367-0328	1		-8.332	-36.57	-0.700	-1.564	-1.000	-0.429	0.155	-3.590	0.000	-0.249	-0.956	0.000
L603-0441	7		-8.374	-67.82	-0.998	-1.504	0.000	0.000	0.234	-4.812	0.000	-0.724	-0.571	0.000

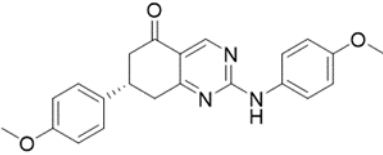
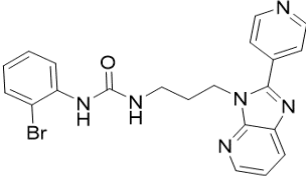
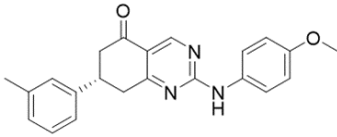
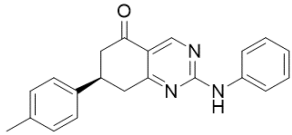
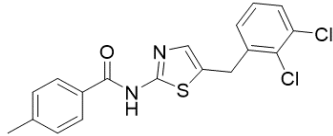
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
F873-0528	3		-8.298	-41.46	-0.951	-1.624	-1.500	-0.139	0.354	-3.694	0.000	-0.421	-0.429	0.106
F873-0500	3		-8.267	-52.09	-0.299	-1.514	-1.500	0.000	0.295	-4.417	0.000	-0.335	-0.497	0.000
D367-0350	1		-8.220	-52.71	-0.700	-1.625	-1.000	-0.155	0.155	-4.095	0.000	-0.204	-0.766	0.170
D367-0335	1		-8.211	-38.68	-0.700	-1.550	-1.000	-0.500	0.196	-3.714	0.000	-0.273	-0.669	0.000
D367-0246	1		-8.183	-32.66	-0.716	-1.338	-1.500	-0.149	0.154	-3.609	0.000	-0.328	-0.696	0.000

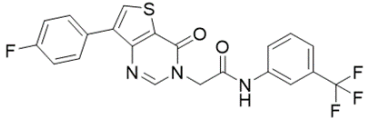
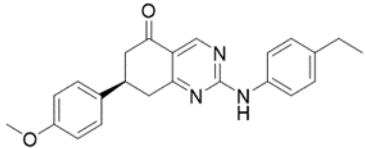
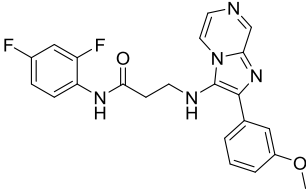
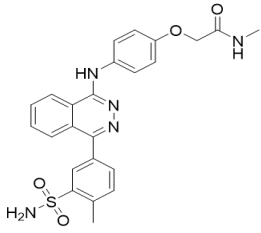
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
F873-0504	3		-8.176	-52.83	-1.032	-1.429	-1.500	-0.165	0.419	-4.149	0.000	-0.614	-0.559	0.854
8211-0186	1		-8.158	-51.01	-0.700	-1.400	-1.000	-0.342	0.203	-3.848	0.000	-0.290	-0.781	0.000
4109-2009	10		-8.150	-49.57	-1.281	-1.075	0.000	0.000	0.201	-4.475	0.000	-1.296	-0.223	0.000
F873-0499	3		-8.135	-46.76	-0.700	-0.901	-1.500	-0.212	0.447	-4.512	0.000	-0.222	-0.535	0.000

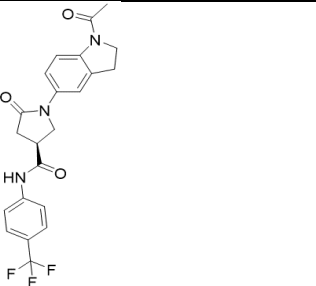
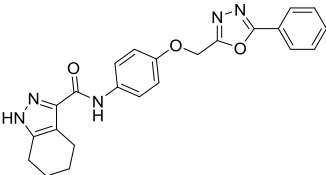
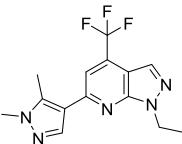
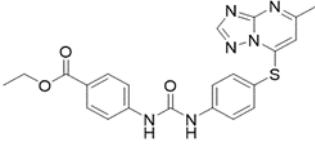
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
8211-0170	1		-8.071	-38.23	-0.808	-1.150	-1.000	-0.249	0.176	-4.015	0.000	-0.330	-0.696	0.000
F873-0492	3		-7.987	-43.94	-1.330	-1.617	-0.516	0.000	0.295	-4.297	0.000	-0.391	-0.388	0.257
D367-0236	1		-7.974	-49.53	-1.046	-1.225	-1.000	-0.302	0.191	-3.769	0.000	-0.295	-0.782	0.254
D367-0033	1		-7.973	-43.89	-1.094	-1.087	-1.000	-0.402	0.223	-4.279	0.000	-0.026	-0.758	0.451
2389-2102	5		-7.956	-52.01	-0.847	-0.095	-1.500	-0.242	0.292	-4.860	0.000	-0.471	-0.233	0.000

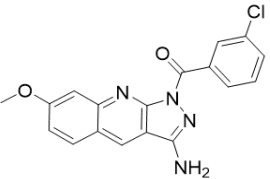
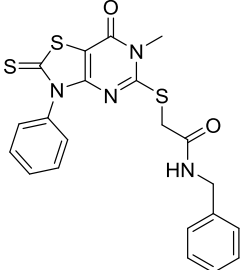
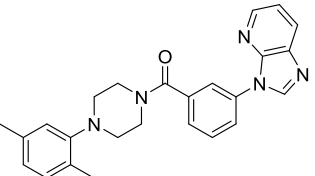
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
L114-0409	14		-7.947	-50.72	-0.669	-1.425	-1.000	-0.009	0.214	-4.458	0.000	-0.454	-0.273	0.127
8341-0092	1		-7.934	-47.32	-0.745	-1.350	-1.323	-0.255	0.178	-3.682	0.000	-0.325	-0.670	0.239
P349-2419	22		-7.881	-55.12	-0.917	-0.444	-1.500	-0.089	0.284	-4.365	0.000	-0.454	-0.396	0.000
4109-2010	10		-7.891	-41.89	-0.892	-1.325	0.000	0.000	0.228	-4.787	0.000	-1.115	0.000	0.000

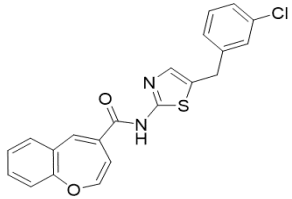
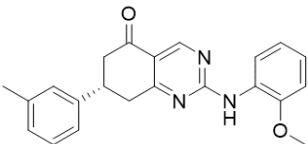
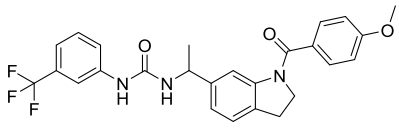
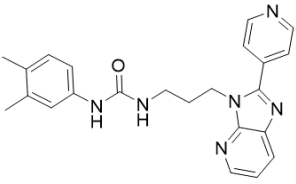
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
M976-0091	15		-7.848	-27.99	-0.933	-1.315	0.000	-0.062	0.183	-4.829	0.000	-0.308	-0.716	0.132
M350-0197	7		-8.179	-42.10	-1.150	-0.600	0.000	-0.115	0.240	-4.139	-1.744	-0.588	-0.364	0.281
Y504-8080	-		-7.738	-40.31	-0.208	-1.125	-1.500	-0.469	0.083	-3.850	0.000	-0.015	-0.655	0.000
L282-0034	9		-7.736	-49.44	-0.872	-1.375	0.000	-0.005	0.341	-4.812	0.000	-0.771	-0.335	0.093

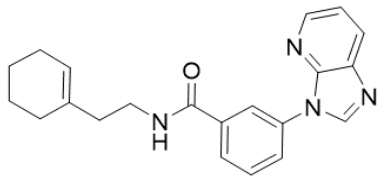
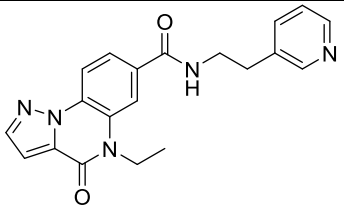
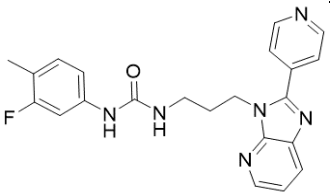
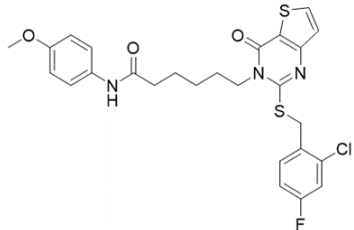
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
C594-0007	11		-7.678	-42.43	-0.700	-1.812	0.000	-0.324	0.131	-4.627	0.000	-0.137	-0.210	0.000
F143-0019	-		-7.661	-47.43	-1.286	-1.325	-1.000	0.000	0.250	-3.223	0.000	-0.432	-0.822	0.176
E760-4966	16		-8.331	-58.69	-0.980	-1.200	-1.500	-0.125	0.199	-3.696	0.000	-0.607	-0.422	0.000

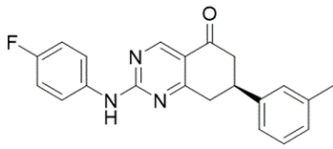
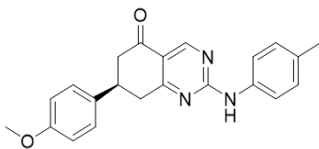
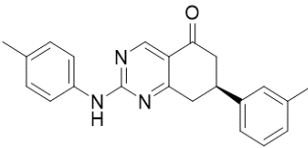
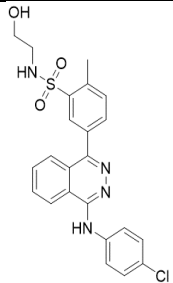
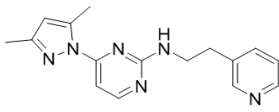
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
D443-0073	5		-7.631	-56.20	-0.700	0.000	-1.500	-0.184	0.269	-4.916	0.000	-0.406	-0.193	0.000
Y020-2784	1		-7.621	-56.35	-0.700	-1.250	0.000	-0.302	0.191	-4.704	0.000	-0.150	-0.706	0.000
L057-1565	-		-7.600	-55.84	-0.933	-1.975	0.000	0.000	0.275	-4.419	0.000	-0.555	-0.180	0.186
F873-0477	3		-7.585	-47.09	-0.663	-0.812	-1.500	-0.165	0.419	-4.268	0.000	-0.222	-0.584	0.210

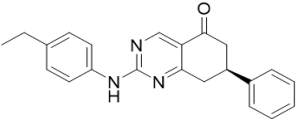
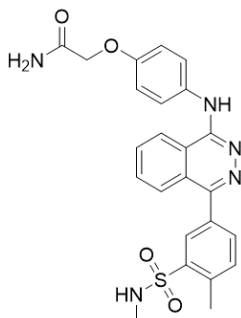
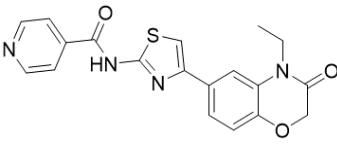
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
E760-5049	16		-7.550	-49.00	-1.330	-1.302	-0.750	-0.345	0.339	-3.434	0.000	-0.497	-0.629	0.398
T226-1299	21		-7.548	-58.04	-0.275	-0.525	-1.500	-0.295	0.252	-4.465	0.000	-0.339	-0.400	0.000
F873-0513	3		-7.534	-56.83	-1.028	-1.577	-0.692	-0.152	0.412	-4.158	0.000	-0.529	-0.634	0.825
K292-1240	14		-7.526	-69.10	-0.995	-1.450	0.000	0.000	0.327	-4.750	0.000	-0.445	-0.214	0.000

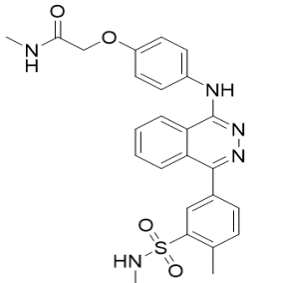
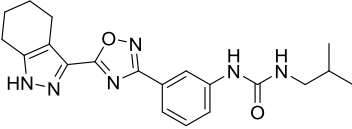
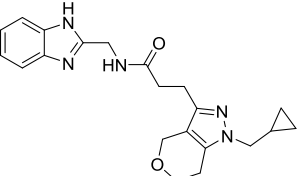
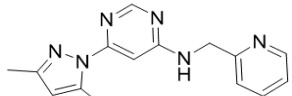
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
D367-0269	1		-7.523	-46.03	-0.700	-1.275	0.000	-0.342	0.203	-4.666	0.000	-0.058	-0.685	0.000
D367-0152	1		-7.515	-48.04	-1.115	-1.344	0.000	-0.302	0.191	-4.398	0.000	-0.109	-0.718	0.279
D367-0183	1		-7.475	-45.53	-0.700	-1.250	0.000	-0.355	0.207	-4.618	0.000	-0.107	-0.651	0.000
4109-1941	10		-7.460	-53.97	-0.665	-1.418	0.000	0.000	0.275	-4.911	0.000	-0.741	0.000	0.000
P592-0478	12		-7.431	-43.33	-0.865	-0.175	-1.500	-0.500	0.362	-3.656	0.000	-0.346	-0.750	0.000

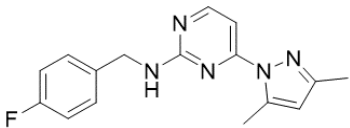
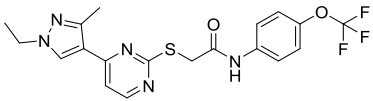
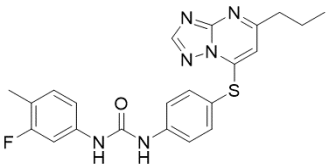
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
8211-0179	1		-7.347	-32.05	-0.700	-1.415	0.000	-0.355	0.207	-4.305	0.000	-0.105	-0.673	0.000
4109-2011	10		-7.249	-51.18	-0.658	-0.350	0.000	0.000	0.228	-4.918	0.000	-1.551	0.000	0.000
D437-0357	5		-7.244	-56.03	-0.392	-0.885	-1.500	-0.232	0.230	-4.670	0.000	-0.256	-0.169	0.629

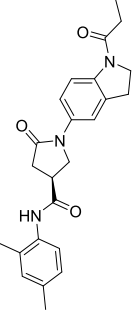
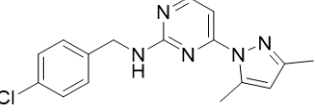
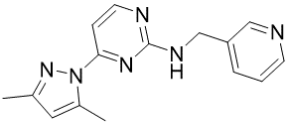
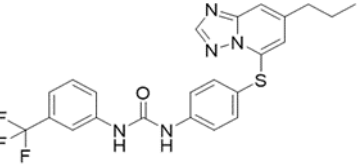
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
4109-2012	10		-7.235	-51.87	-0.665	-1.400	0.000	0.000	0.253	-4.769	0.000	-0.684	0.000	0.029
F538-1697	7		-7.588	-51.87	-0.962	-1.208	0.000	-0.232	0.241	-4.126	-1.446	-0.491	-0.364	0.000
SD48-0542	-		-7.114	-43.75	-1.099	-0.950	-1.000	-0.235	0.404	-3.362	0.000	-0.544	-0.563	0.235
P774-4284	∞		-7.223	-40.75	-0.550	-0.175	-1.500	-0.500	0.394	-3.805	0.000	-0.292	-0.795	0.000

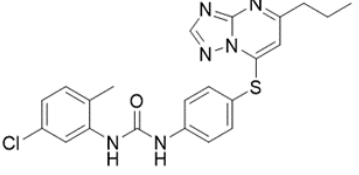
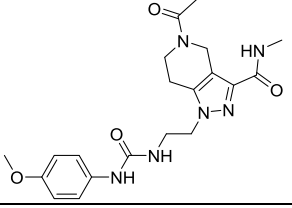
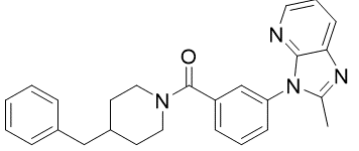
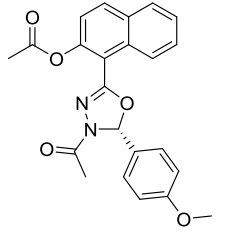
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
P592-0447	12		-7.104	-41.36	-0.669	0.000	-1.500	-0.500	0.356	-3.590	0.000	-0.436	-0.765	0.000
Y503-1558	12		-7.014	-56.00	-0.339	0.000	-1.500	-0.042	0.313	-4.598	0.000	-0.418	-0.539	0.110
L282-0264	9		-6.993	-53.56	-0.505	-0.825	0.000	-0.045	0.314	-5.132	0.000	-0.553	-0.246	0.000

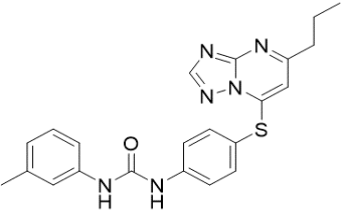
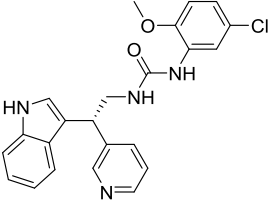
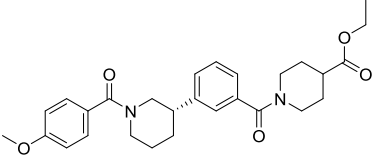
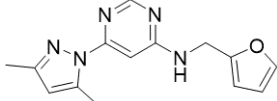
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
M976-0252	15		-6.975	-52.71	-0.908	-1.701	0.000	-0.148	0.256	-4.289	0.000	-0.480	-0.542	0.838
P592-0452	12		-6.950	-44.65	-0.879	-0.150	-0.750	-0.454	0.323	-3.903	0.000	-0.368	-0.769	0.000
P592-0475	12		-6.941	-42.37	-0.656	0.000	-1.500	-0.500	0.394	-3.514	0.000	-0.390	-0.775	0.000
L282-0268	9		-6.909	-53.82	-0.350	-1.350	0.000	0.000	0.272	-4.985	0.000	-0.547	-0.233	0.284

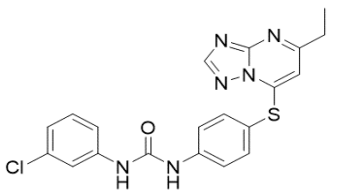
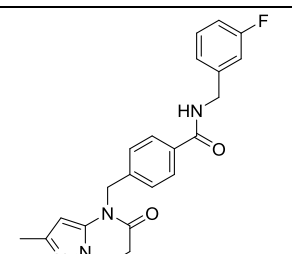
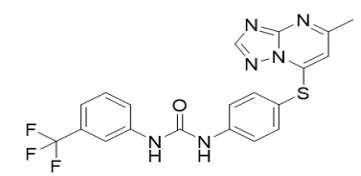
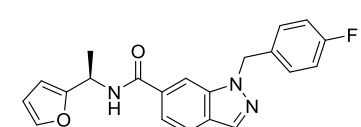
Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
L282-0247	9		-6.887	-53.42	-0.979	-0.850	0.000	0.000	0.293	-4.379	0.000	-0.650	-0.323	0.000
SD30-0088	24		-6.841	-48.93	-1.211	-1.325	0.000	-0.118	0.345	-3.473	0.000	-0.708	-0.763	0.413
E760-5361	16		-6.807	-30.05	-1.068	-1.175	-1.445	-0.132	0.251	-3.391	0.000	-0.616	-0.541	1.310
G642-6351	7		-6.768	-49.35	-0.700	-1.584	0.000	-0.152	0.154	-4.358	0.000	-0.194	-0.934	0.000

Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
L282-0254	9		-6.744	-50.41	-0.554	-0.844	0.000	-0.105	0.339	-4.816	0.000	-0.505	-0.258	0.000
G715-1174	-		-6.729	-50.41	-0.687	0.000	-1.500	-0.097	0.335	-4.256	0.000	-0.416	-0.107	0.000
F925-0583	23		-6.678	-34.07	-0.612	-0.983	0.000	0.000	0.265	-4.637	0.000	-0.363	-0.349	0.000
P774-4295	8		-6.678	-39.22	-0.702	0.000	-1.500	-0.500	0.422	-3.638	0.000	-0.342	-0.774	0.355

Продолжение таблицы А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
L282-0488	9		-6.665	-49.89	-0.480	-0.877	0.000	-0.084	0.235	-4.715	0.000	-0.484	-0.260	0.000
E856-2128	21		-6.652	-55.11	-1.807	-0.950	-1.000	-0.192	0.272	-3.930	0.000	-0.719	-0.326	0.000
L282-0051	9		-6.628	-48.59	-0.533	-0.875	0.000	-0.019	0.260	-4.587	0.000	-0.642	-0.258	0.025
G3339-1060	,		-6.623	-47.11	-0.454	-1.125	0.000	-0.289	0.312	-4.694	0.000	-0.167	-0.205	0.000

Продолжение таблицы А.2

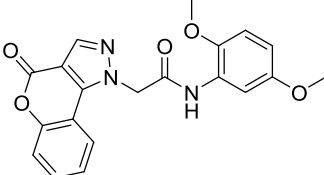
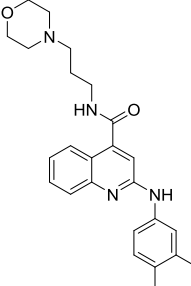
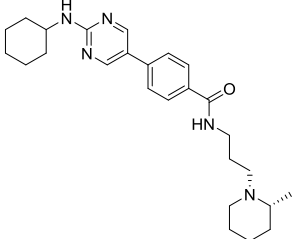
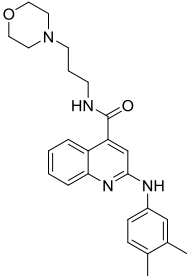
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
C434-0074	-		-6.505	-44.94	-1.645	-1.075	0.000	-0.235	0.173	-3.709	0.000	-0.508	0.000	0.494
K788-4490	-		-6.856	-41.56	-0.500	-1.950	0.000	-0.105	0.339	-4.379	0.000	-0.314	-0.075	0.129

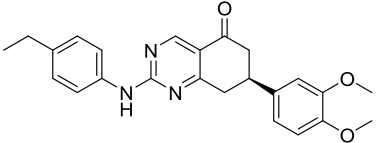
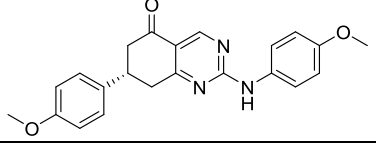
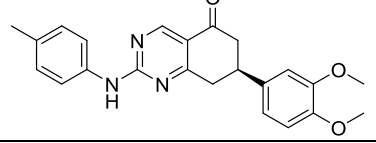
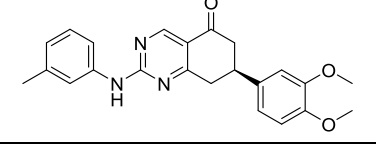
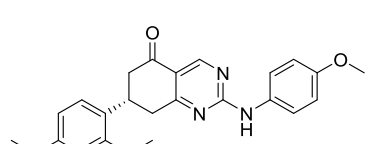
Таблица А.3 – Результаты виртуального скрининга (PDB ID: 6GVH)

Код соединения	Индекс кластера	Структура	XP Gscore, ккал/моль	MMGBSA dG Bind, ккал/моль	Дескрипторы XP GScore, ккал/моль									
					XP HBond	XP PhobEn	XP PhobEnHB	XP LowMW	XP RotPenal	XP LipophilicEvdW	XP PhobEnPairHB	XP Electro	XP Sitemap	XP ExposPenal
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
L367-0566	,		-11.922	-37.76	-1.855	-2.050	0.000	-0.045	0.282	-4.266	-1.950	-0.862	-0.316	0.639
K788-4490	,		-11.347	-47.94	-1.689	-1.993	0.000	-0.102	0.236	-5.062	-1.950	-0.663	-0.125	0.000

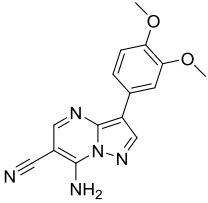
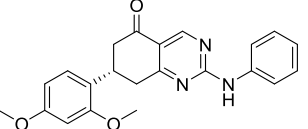
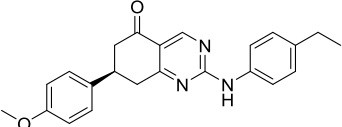
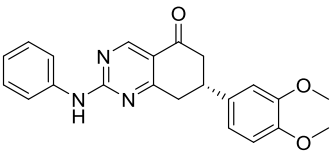
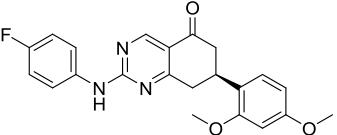
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
F725-0015	18		-10.507	-38.85	-1.497	-0.945	-1.500	-0.112	0.390	-3.684	0.000	-1.222	-0.438	0.000
D463-0114	.		-10.313	-46.44	-2.073	-1.687	0.000	-0.399	0.362	-3.739	-1.950	-0.589	-0.238	0.000
L606-0429	2		-10.186	-52.75	-1.511	-1.825	0.000	-0.157	0.145	-4.512	-1.950	-0.358	-0.165	0.147
Y020-1398	1		-10.070	-39.59	-1.663	-1.331	0.000	-0.202	0.116	-3.758	-1.950	-0.483	-0.800	0.000
D367-0386	1		-10.018	-39.74	-1.644	-1.492	0.000	-0.155	0.109	-3.756	-1.950	-0.371	-0.759	0.000

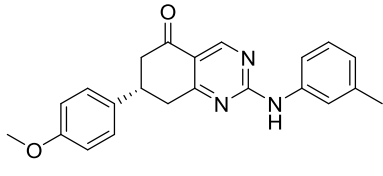
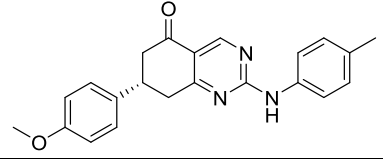
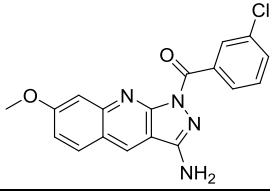
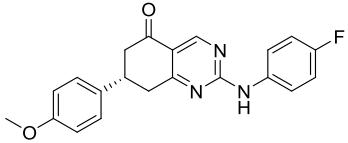
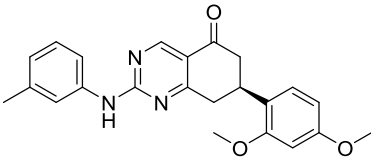
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
D367-0350	1		-10.002	-40.19	-1.663	-1.463	0.000	-0.155	0.109	-3.647	-1.950	-0.447	-0.787	0.000
8211-0170	1		-9.956	-43.15	-1.643	-1.288	0.000	-0.249	0.124	-3.681	-1.999	-0.543	-0.746	0.069
D367-0158	1		-9.888	-39.87	-1.911	-1.270	0.000	-0.202	0.116	-3.465	-1.950	-0.503	-0.800	0.098
D367-0429	1		-9.831	-41.13	-1.649	-0.717	0.000	-0.202	0.116	-4.122	-1.950	-0.515	-0.792	0.000
D367-0246	1		-9.809	-42.98	-1.757	-0.750	0.000	-0.149	0.108	-4.056	-1.950	-0.454	-0.800	0.000

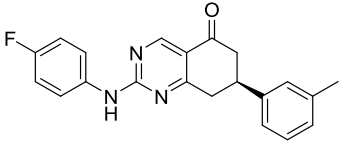
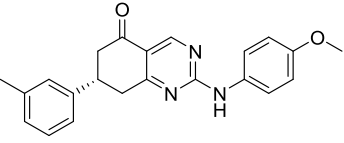
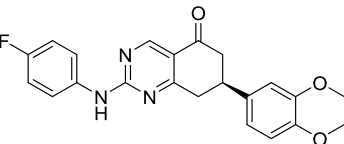
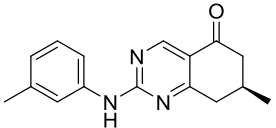
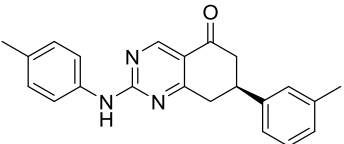
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
7997-0024	22		-9.801	-47.67	-1.370	-1.600	0.000	-0.500	0.063	-3.866	-1.950	-0.342	-0.236	0.000
D367-0056	1		-9.767	-38.17	-1.657	-0.991	0.000	-0.249	0.124	-3.781	-1.950	-0.477	-0.786	0.000
8341-0092	1		-9.766	-42.12	-1.663	-1.056	0.000	-0.255	0.125	-3.701	-1.950	-0.473	-0.792	0.000
D367-0054	1		-9.748	-40.48	-1.443	-1.450	0.000	-0.249	0.124	-3.561	-1.950	-0.437	-0.783	0.000
D367-0277	1		-9.699	-41.17	-1.630	-0.933	0.000	-0.189	0.114	-3.805	-1.950	-0.520	-0.787	0.000

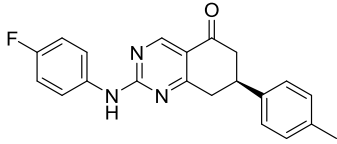
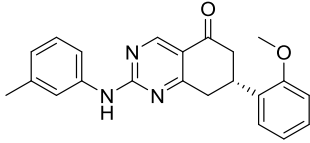
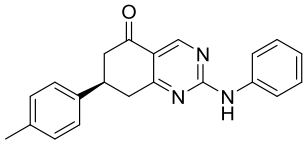
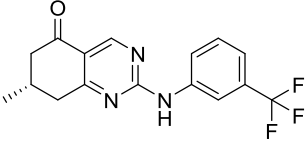
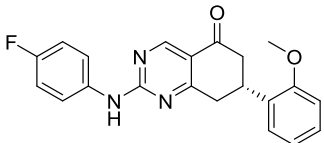
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
D367-0427	1		-9.618	-37.84	-1.792	-0.916	0.000	-0.302	0.134	-3.597	-1.950	-0.413	-0.782	0.000
D367-0152	1		-9.553	-39.10	-1.740	-0.523	0.000	-0.302	0.134	-3.956	-1.950	-0.521	-0.799	0.105
C594-0007	11		-9.537	-46.23	-0.767	-1.677	0.000	-0.324	0.092	-4.116	-1.950	-0.262	-0.532	0.000
Y020-1462	1		-9.524	-42.24	-1.509	-1.040	0.000	-0.289	0.131	-3.664	-1.950	-0.429	-0.775	0.000
D367-0434	1		-9.476	-40.30	-1.732	-0.692	0.000	-0.202	0.116	-3.986	-1.950	-0.471	-0.800	0.241

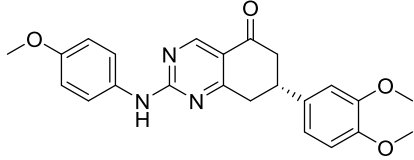
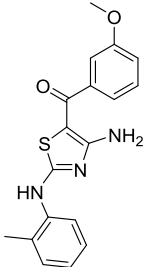
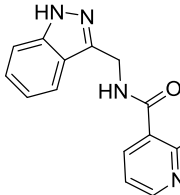
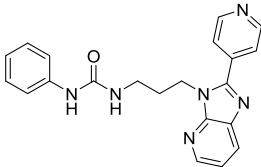
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
D367-0269	1		-9.415	-40.92	-1.326	-1.067	0.000	-0.342	0.142	-3.763	-1.950	-0.417	-0.789	0.097
D367-0236	1		-9.379	-38.18	-1.289	-1.067	0.000	-0.302	0.134	-3.811	-1.950	-0.387	-0.791	0.084
D367-0279	1		-9.324	-41.81	-1.754	-0.469	0.000	-0.189	0.114	-3.740	-1.950	-0.544	-0.791	0.000
Y020-1399	1		-9.198	-34.24	-1.308	-1.352	0.000	-0.500	0.150	-3.123	-1.989	-0.420	-0.792	0.136
D367-0183	1		-9.141	-38.54	-1.330	-0.988	0.000	-0.355	0.145	-3.770	-1.950	-0.393	-0.791	0.292

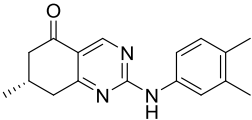
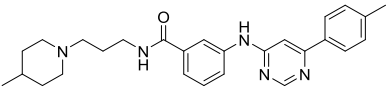
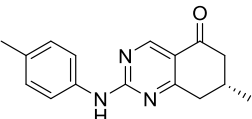
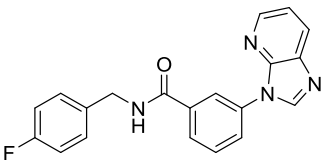
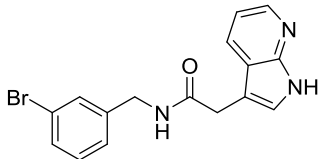
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
8211-0186	1		-9.128	-40.75	-1.215	-0.889	0.000	-0.342	0.142	-3.677	-1.950	-0.414	-0.783	0.000
D367-0436	1		-9.117	-29.00	-1.330	-1.249	0.000	-0.302	0.134	-3.216	-1.950	-0.404	-0.800	0.000
D367-0033	1		-9.098	-39.44	-1.171	-0.875	0.000	-0.402	0.156	-3.733	-1.950	-0.346	-0.777	0.000
D367-0328	1		-9.026	-35.46	-1.263	-1.258	0.000	-0.429	0.109	-3.290	-2.018	-0.411	-0.757	0.292
D367-0275	1		-8.997	-38.32	-1.330	-1.070	0.000	-0.289	0.131	-3.203	-1.950	-0.502	-0.785	0.000

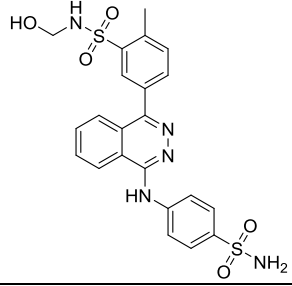
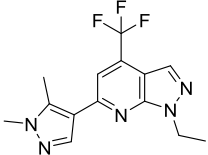
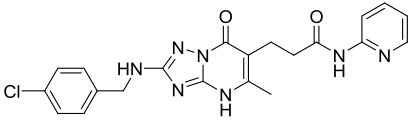
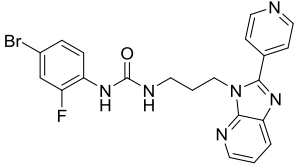
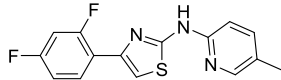
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
D367-0248	1		-8.969	-39.11	-1.206	-0.950	0.000	-0.149	0.108	-3.830	-1.950	-0.303	-0.787	0.099
F091-0100	5		-8.937	-46.28	-1.485	-0.715	0.000	-0.369	0.197	-4.029	-1.950	-0.188	-0.400	0.000
P184-0141	13		-8.661	-22.99	-1.321	-1.038	0.000	-0.500	0.133	-3.172	-1.950	-0.455	-0.358	0.000
F873-0471	3		-8.609	-28.17	-0.910	-1.225	-1.500	-0.259	0.418	-3.947	0.000	-0.763	-0.597	0.174

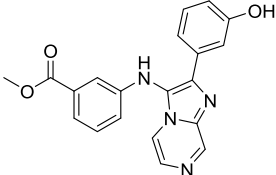
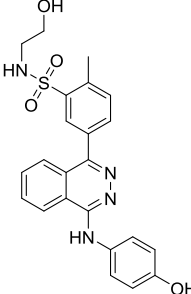
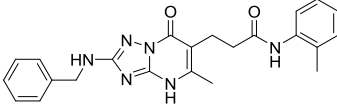
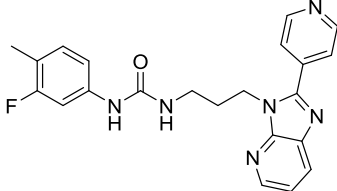
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
D367-0335	1		-8.550	-34.15	-1.330	-0.655	0.000	-0.500	0.137	-3.041	-1.950	-0.423	-0.788	0.000
F725-0720	18		-8.448	-46.80	-1.430	-0.494	-1.500	-0.018	0.390	-4.248	0.000	-0.884	-0.356	0.092
D367-0322	1		-8.355	-33.00	-1.305	-0.594	0.000	-0.500	0.150	-3.028	-1.950	-0.351	-0.778	0.000
E760-5022	16		-8.311	-43.33	-0.689	-1.150	-1.500	-0.345	0.272	-3.862	0.000	-0.454	-0.582	0.000
M508-0654	16		-8.311	-36.79	-1.315	-1.050	0.000	-0.353	0.144	-3.060	-1.950	-0.608	-0.323	0.204

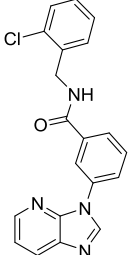
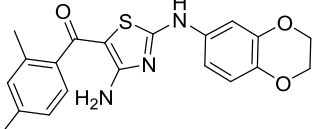
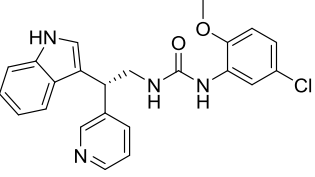
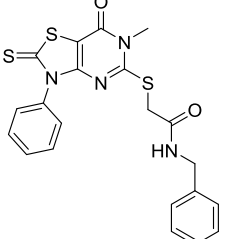
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
4109-1944	10		-8.317	-49.60	-1.482	-1.200	0.000	0.000	0.233	-4.450	0.000	-1.184	-0.349	0.114
Y504-8080	-		-8.296	-28.64	-0.700	-1.750	-1.500	-0.469	0.083	-2.823	0.000	-0.223	-0.914	0.000
D481-0098	19		-9.036	-57.34	-1.632	-0.329	0.000	-0.040	0.218	-4.206	-1.950	-1.028	-0.651	0.582
F873-0498	3		-8.138	-44.34	-1.203	-1.300	-1.500	0.000	0.275	-3.668	0.000	-0.498	-0.244	0.000
M008-0168	5		-8.109	-35.12	-0.700	-2.425	0.000	-0.489	0.257	-4.234	0.000	-0.367	-0.151	0.000

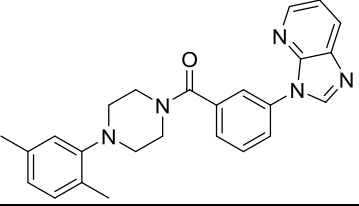
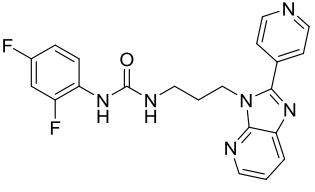
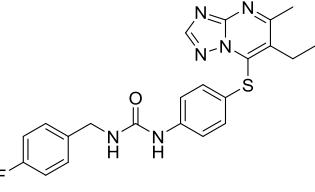
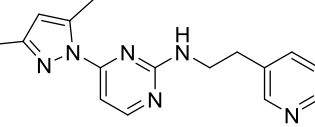
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
D401-0776	22		-8.045	-33.96	-1.825	-0.555	-1.500	-0.299	0.253	-3.651	0.000	-0.405	-0.357	0.291
4109-1933	10		-8.043	-44.30	-1.156	-1.574	0.000	0.000	0.296	-4.681	0.000	-0.928	0.000	0.000
D481-0040	19		-8.307	-53.42	-1.373	-0.332	0.000	-0.112	0.273	-4.152	-1.950	-0.952	-0.656	0.946
F873-0513	3		-7.999	-28.66	-1.092	-1.225	-1.500	-0.152	0.412	-3.973	0.000	-0.671	-0.589	0.792

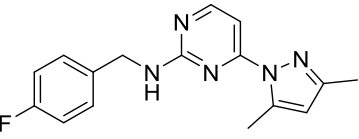
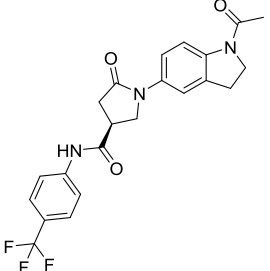
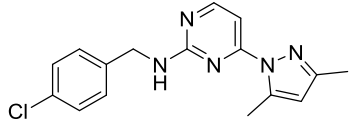
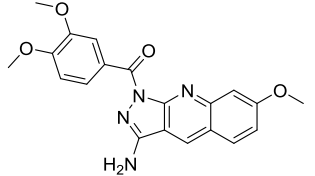
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
E760-4921	16		-7.990	-45.12	-0.837	-1.250	-1.500	-0.291	0.250	-3.756	0.000	-0.501	-0.638	0.533
F091-0880	5		-7.875	-39.61	-1.368	-0.148	0.000	-0.229	0.160	-3.090	-2.600	-0.462	-0.275	0.137
G715-1174	,		-7.875	-18.13	-2.154	-0.877	-1.500	-0.097	0.335	-3.389	0.000	-0.954	0.000	0.760
F143-0019	,		-7.864	-42.03	-0.654	-1.425	-1.000	0.000	0.250	-4.076	0.000	-0.285	-0.674	0.000

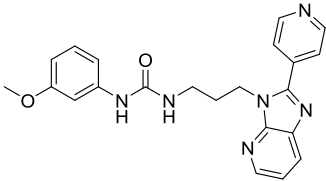
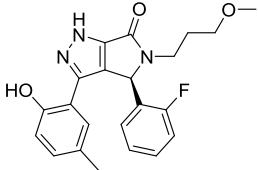
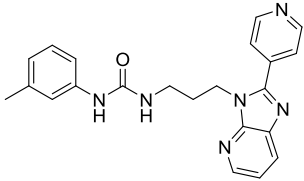
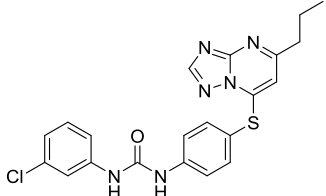
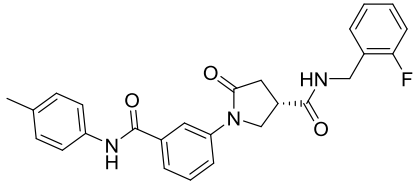
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
E760-4966	16		-8.552	-51.19	-0.740	-1.375	-1.500	-0.125	0.199	-3.584	0.000	-0.762	-0.665	0.000
F873-0528	3		-7.816	-36.99	-0.481	-1.250	-1.500	-0.139	0.354	-3.593	0.000	-0.610	-0.598	0.000
L282-0208	9		-7.750	-48.78	-1.330	-0.900	-1.500	-0.045	0.269	-3.318	0.000	-0.304	-0.622	0.000
P592-0478	12		-7.734	-33.10	-1.233	0.000	0.000	-0.500	0.253	-3.098	-2.095	-0.501	-0.561	0.000

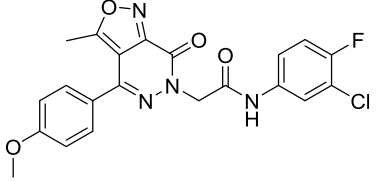
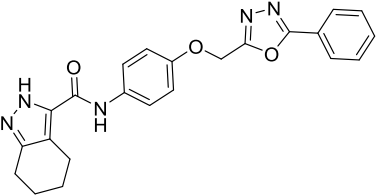
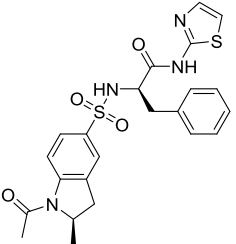
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
P592-0447	12		-7.634	-39.85	-1.330	0.000	0.000	-0.500	0.249	-2.885	-1.950	-0.621	-0.624	0.027
M976-0091	15		-7.601	-24.37	-1.330	-1.100	-1.000	-0.062	0.183	-3.255	0.000	-0.383	-0.655	0.000
P592-0452	12		-7.570	-41.81	-1.330	0.000	0.000	-0.454	0.226	-2.891	-1.950	-0.537	-0.635	0.000
C594-0040	11		-7.540	-26.89	-0.099	-1.789	-1.500	-0.239	0.116	-3.312	0.000	-0.145	-0.573	0.000

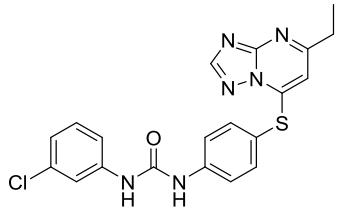
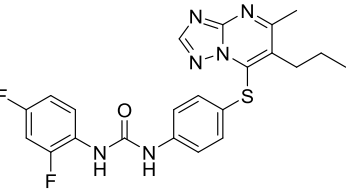
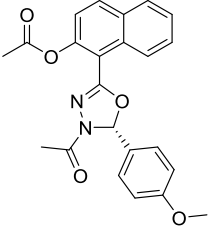
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
F873-0467	3		-7.461	-40.32	-0.360	-1.097	-1.500	-0.159	0.415	-4.116	0.000	-0.409	-0.550	0.313
D126-0182	-		-7.721	-32.16	-0.883	-1.550	-1.500	-0.182	0.268	-3.214	0.000	-0.257	-0.403	0.000
F873-0499	3		-7.279	-33.24	-0.058	-1.225	-1.500	-0.212	0.447	-3.971	0.000	-0.308	-0.582	0.130
L282-0244	9		-7.264	-52.12	-1.382	-1.225	0.000	-0.037	0.266	-3.795	0.000	-0.620	-0.472	0.000
M406-1275	15		-7.253	-36.81	-1.266	-1.407	0.000	-0.015	0.302	-3.790	0.000	-0.774	-0.329	0.025

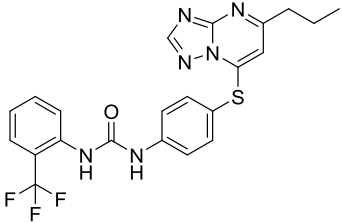
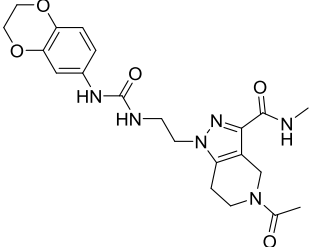
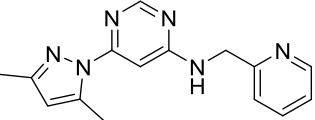
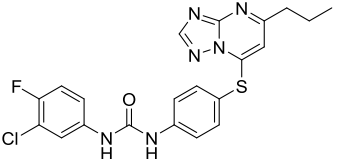
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
F279-0188	-		-7.220	-54.48	-1.050	-0.306	-1.000	-0.024	0.175	-4.642	0.000	-0.199	-0.174	0.000
M350-0197	7		-7.611	-35.10	-1.050	-0.250	-1.500	-0.115	0.343	-4.505	0.000	-0.315	-0.219	0.000
E570-2684	5		-7.189	-38.78	-0.994	-1.566	0.000	0.000	0.222	-4.052	0.000	-0.681	-0.119	0.000

Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
L282-0488	9		-7.189	-38.40	-0.742	-0.989	-1.458	-0.084	0.235	-2.895	0.000	-0.595	-0.663	0.000
L282-0590	9		-7.079	-46.58	-1.330	-0.807	-0.750	0.000	0.250	-3.349	0.000	-0.519	-0.619	0.045
G642-6351	7		-7.016	-50.32	-0.700	-1.302	0.000	-0.152	0.154	-4.137	0.000	-0.176	-0.703	0.000

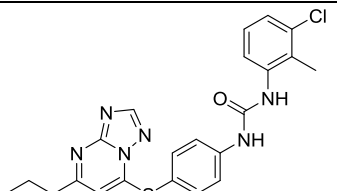
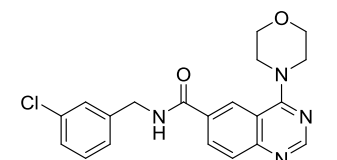
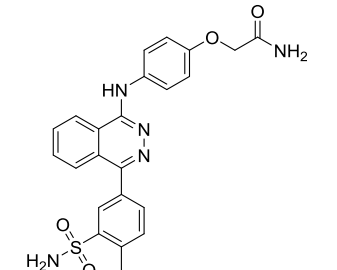
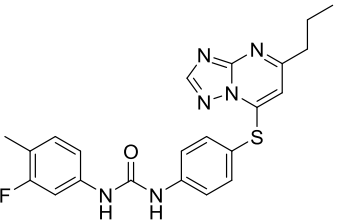
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
L282-0234	9		-6.981	-40.30	-0.998	-0.485	-1.500	0.000	0.272	-3.200	0.000	-0.571	-0.533	0.032
SD30-0091	24		-6.863	-37.51	-1.100	-1.200	0.000	-0.025	0.262	-3.352	0.000	-1.080	-0.368	0.000
P774-4284	12		-7.633	-46.62	-1.330	0.000	0.000	-0.500	0.274	-2.951	-1.950	-0.526	-0.649	0.000
L282-0248	9		-6.787	-47.80	-1.330	-0.800	0.000	0.000	0.248	-4.187	0.000	-0.262	-0.455	0.000

Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
L282-0175	9		-6.745	-48.64	-1.326	0.000	-1.500	0.000	0.252	-3.119	0.000	-0.461	-0.591	0.000
E760-5361	16		-6.741	-45.97	-0.753	-0.837	-0.750	-0.132	0.251	-4.331	0.000	-0.520	-0.641	0.972
P774-4295	12		-6.702	-28.17	-0.700	-0.175	-1.500	-0.500	0.422	-3.204	0.000	-0.298	-0.746	0.000
G339-1060	-		-6.608	-45.71	-0.700	-1.166	0.000	-0.289	0.312	-4.056	0.000	-0.372	-0.336	0.000
L282-0196	9		-6.603	-48.33	-1.299	0.000	-1.500	0.000	0.233	-3.150	0.000	-0.413	-0.593	0.119

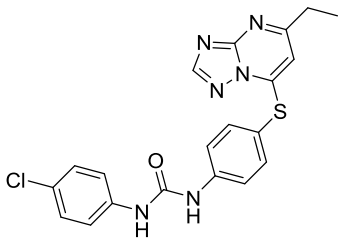
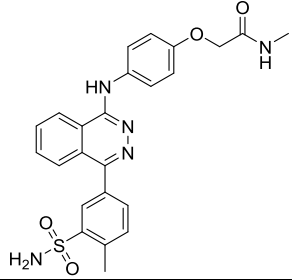
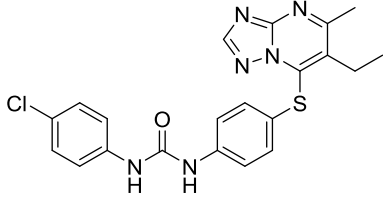
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
L282-0253	-		-6.577	-47.29	-0.986	-0.875	-1.500	0.000	0.293	-3.220	0.000	-0.554	-0.736	0.000
M628-0840	-		-6.546	-42.98	-0.700	-0.950	0.000	-0.224	0.227	-4.140	0.000	-0.427	-0.333	0.000
4109-2009	10		-6.559	-53.25	-1.632	-0.175	0.000	0.000	0.201	-4.798	0.000	-0.907	0.000	0.752
L282-0264	9		-6.488	-46.12	-1.330	-0.750	0.000	-0.045	0.314	-3.888	0.000	-0.581	-0.230	0.021

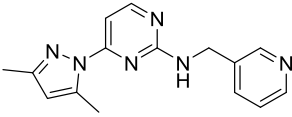
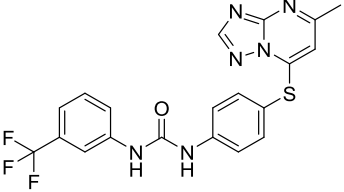
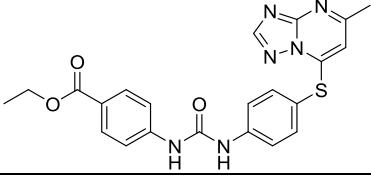
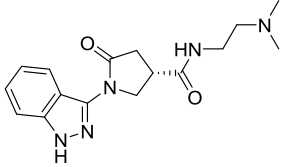
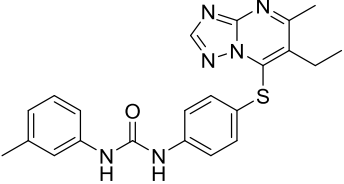
Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
C618-0605	20		-6.421	-39.30	-0.350	-1.475	0.000	-0.162	0.209	-3.628	0.000	-0.404	-0.763	0.153
S606-0855	-		-6.337	-36.43	-1.313	-1.050	-1.000	-0.459	0.245	-3.198	0.000	-0.437	-0.624	0.000
F926-1791	23		-6.310	-51.25	-1.115	0.000	0.000	-0.162	0.313	-4.392	0.000	-0.653	-0.300	0.000
4109-2011	10		-6.279	-50.88	-1.059	-0.150	0.000	0.000	0.228	-4.890	0.000	-0.922	0.000	0.513

Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
L282-0465	9		-6.253	-45.50	-1.134	-0.650	0.000	-0.084	0.235	-3.804	0.000	-0.565	-0.384	0.133
4109-2010	10		-6.255	-38.05	-0.665	-1.575	0.000	0.000	0.228	-5.067	0.000	-0.503	0.000	0.327
L282-0149	9		-6.186	-44.20	-1.330	-0.700	0.000	-0.037	0.222	-3.924	0.000	-0.595	-0.119	0.297

Продолжение таблицы А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
P592-0475	12		-6.172	-33.93	-0.700	-0.181	-1.500	-0.500	0.394	-2.729	0.000	-0.284	-0.673	0.000
L282-0051	9		-6.152	-43.61	-1.314	-0.775	0.000	-0.019	0.260	-3.823	0.000	-0.427	-0.217	0.163
L282-0034	9		-6.084	-28.73	-1.554	-0.750	-1.500	-0.005	0.341	-2.762	0.000	-1.006	-0.658	0.810
J106-0271	15		-6.083	-28.93	-1.381	0.000	0.000	-0.445	0.399	-3.567	0.000	-0.926	-0.162	0.000
L282-0182	9		-6.001	-44.93	-1.330	-0.800	0.000	-0.105	0.290	-3.661	0.000	-0.401	-0.181	0.187

Продолжение таблицы А.3

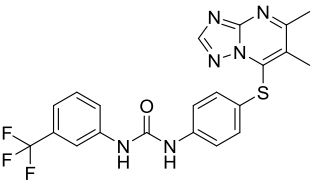
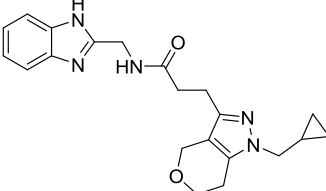
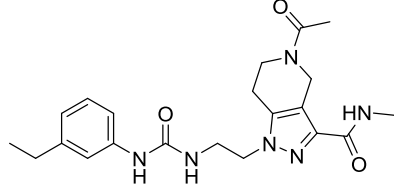
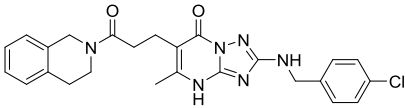
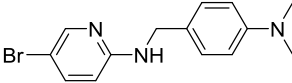
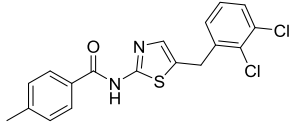
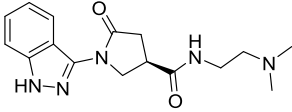
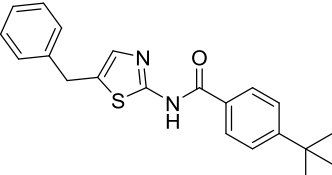
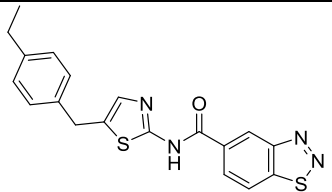
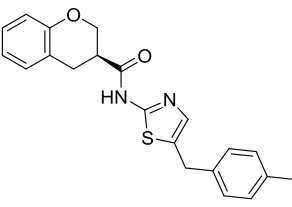
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
L282-0124	9		-5.985	-46.21	-1.330	-0.675	0.000	0.000	0.246	-3.800	0.000	-0.442	-0.182	0.198
SD48-0542	-		-6.002	-29.01	-1.330	-1.015	0.000	-0.235	0.404	-2.847	0.000	-0.461	-0.517	0.000
SD30-0107	24		-5.961	-33.28	-1.330	-1.394	0.000	-0.125	0.348	-3.648	0.000	-0.603	-0.349	0.139

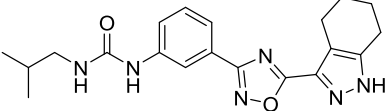
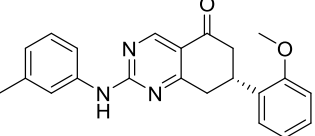
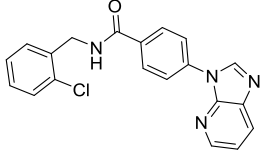
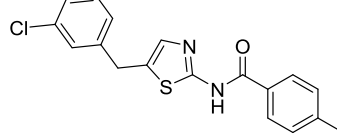
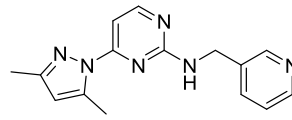
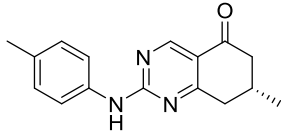
Таблица А.4 – Результаты виртуального скрининга (PDB ID: 5UBR)

Код соединения	Индекс кластера	Структура	XP Gscore, ккал/моль	MMGBSA dG Bind, ккал/моль	Дескрипторы XP GScore, ккал/моль									
					XP HBond	XP PhobEn	XP PhobEnHB	XP LowMW	XP RotPenal	XP LipophilicEvdW	XP PhobEnPairHB	XP Electro	XP Sitemap	XP ExposPenal
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
D481-0066	19		-10.628	-67.55	-1.864	-0.784	0.000	0.000	0.160	-4.498	-2.600	-0.631	-0.688	0.278
6383-0877	-		-9.691	-31.58	-1.330	-1.553	0.000	-0.479	0.177	-3.883	-2.106	-0.516	0.000	0.000

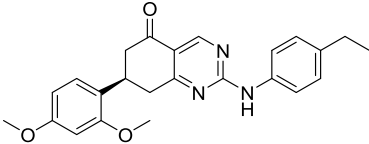
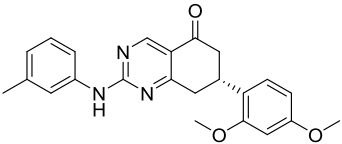
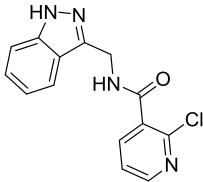
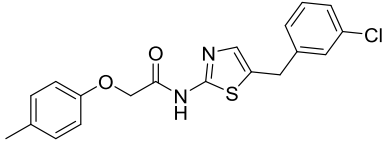
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
2389-2102	5		-9.544	-55.27	-1.160	-1.550	0.000	-0.242	0.204	-4.286	-1.950	-0.504	-0.164	0.108
J106-0271	15		-9.475	-43.57	-1.287	-1.616	0.000	-0.445	0.279	-3.549	-1.950	-0.754	-0.257	0.105
2381-0931	5		-9.158	-50.95	-1.097	-1.355	0.000	-0.332	0.233	-4.214	-1.950	-0.450	-0.163	0.170
8582-1709	5		-9.126	-53.23	-1.320	-1.518	0.000	-0.232	0.201	-4.030	-1.589	-0.498	-0.141	0.000
8582-1676	5		-9.115	-49.63	-1.689	-1.640	0.000	-0.285	0.217	-4.440	-0.665	-0.633	-0.111	0.132

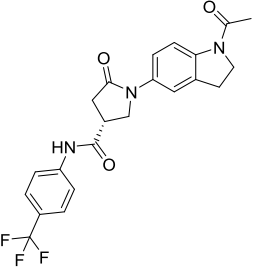
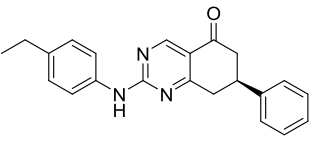
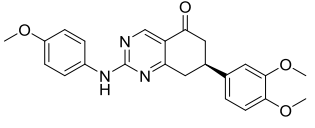
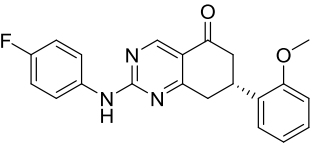
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
F538-1697	7		-9.501	-50.94	-1.465	-1.320	0.000	-0.232	0.241	-3.758	-1.950	-0.729	-0.289	0.000
D367-0436	1		-9.011	-29.78	-1.293	-1.171	0.000	-0.302	0.134	-3.531	-2.016	-0.361	-0.697	0.226
E760-4921	16		-8.867	-49.20	-1.330	-1.125	-1.500	-0.291	0.250	-3.786	0.000	-0.490	-0.595	0.000
2389-2848	5		-8.853	-52.81	-1.209	-1.653	0.000	-0.357	0.242	-4.622	-0.672	-0.455	-0.126	0.000
P592-0475	12		-8.808	-39.09	-0.991	-0.805	0.000	-0.500	0.276	-3.710	-2.150	-0.401	-0.527	0.000
D367-0322	1		-8.684	-27.53	-1.194	-1.250	0.000	-0.500	0.150	-2.934	-2.023	-0.293	-0.640	0.000

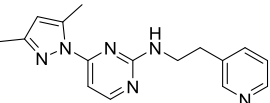
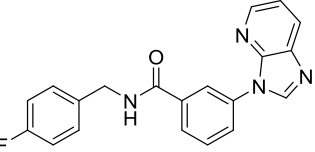
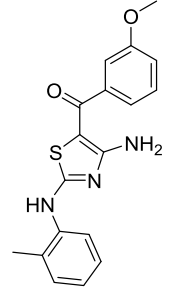
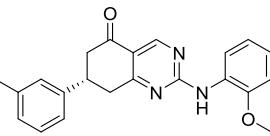
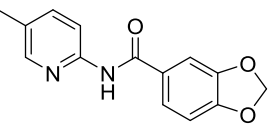
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
D367-0386	1		-8.679	-27.14	-1.008	-1.300	0.000	-0.155	0.109	-3.432	-2.036	-0.420	-0.661	0.225
D367-0434	1		-8.649	-30.11	-1.283	-1.156	0.000	-0.202	0.116	-3.303	-2.032	-0.340	-0.660	0.212
P184-0141	13		-8.653	-34.88	-1.642	-0.725	0.000	-0.500	0.133	-3.227	-1.950	-0.517	-0.226	0.000
4264-1935	5		-8.582	-58.62	-1.330	-1.156	0.000	-0.257	0.292	-3.573	-2.021	-0.666	-0.105	0.234

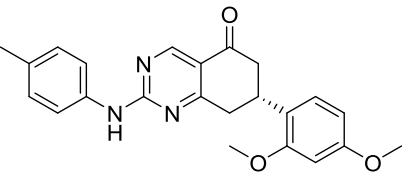
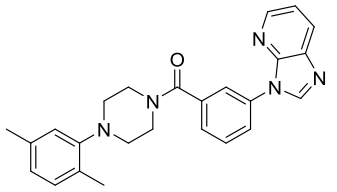
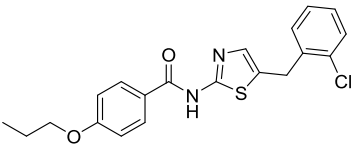
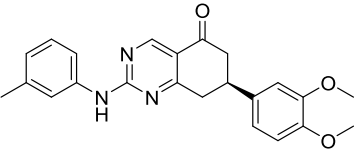
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
M976-0091	15		-8.581	-36.78	-1.334	-1.698	-1.000	-0.062	0.183	-3.745	0.000	-0.493	-0.592	0.160
8211-0179	1		-8.569	-30.03	-1.171	-0.975	0.000	-0.355	0.145	-3.242	-2.018	-0.326	-0.627	0.000
D367-0248	1		-8.556	-42.22	-1.241	-1.467	-1.000	-0.149	0.154	-3.881	0.000	-0.314	-0.658	0.000
D367-0275	1		-8.547	-33.37	-0.735	-1.420	0.000	-0.289	0.131	-3.288	-2.056	-0.430	-0.663	0.203

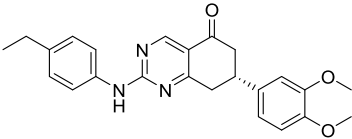
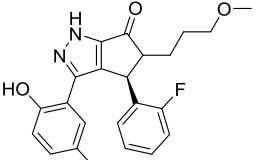
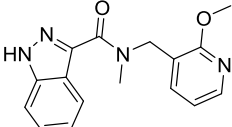
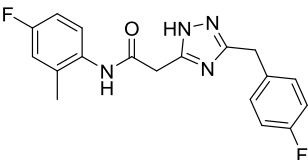
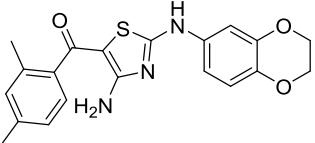
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
P592-0478	12		-8.485	-40.91	-1.234	-0.470	0.000	-0.500	0.253	-3.313	-2.164	-0.540	-0.519	0.000
E760-5022	16		-8.463	-36.81	-1.050	-1.126	-1.500	-0.345	0.272	-3.638	0.000	-0.514	-0.562	0.000
F091-0100	5		-8.451	-40.88	-1.215	-1.450	-1.000	-0.369	0.282	-4.044	0.000	-0.325	-0.330	0.000
Y020-2784	1		-8.422	-37.83	-1.061	-1.404	-1.000	-0.302	0.191	-4.133	0.000	-0.019	-0.693	0.000
Y030-3487	25		-8.391	-39.22	-0.700	-2.453	-1.000	-0.500	0.345	-3.318	0.000	-0.279	-0.487	0.000

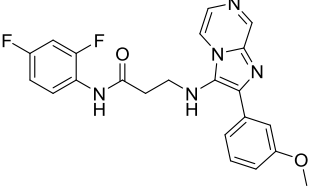
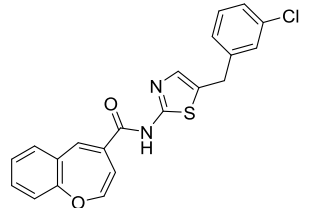
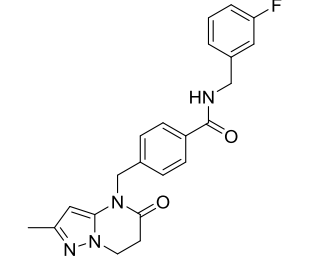
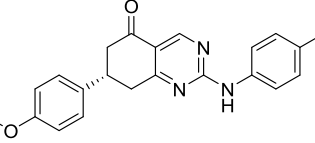
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Y020-1398	1		-8.361	-51.36	-0.700	-1.625	-1.000	-0.202	0.165	-4.302	0.000	-0.217	-0.480	0.000
E760-4966	16		-9.042	-46.23	-1.599	-1.175	-1.500	-0.125	0.199	-3.705	0.000	-0.577	-0.559	0.000
3966-3951	5		-8.203	-47.85	-1.330	-0.950	0.000	-0.210	0.273	-3.614	-2.004	-0.434	-0.124	0.190
D367-0429	1		-8.183	-46.65	-1.022	-1.889	0.000	-0.202	0.165	-4.247	0.000	-0.309	-0.679	0.000

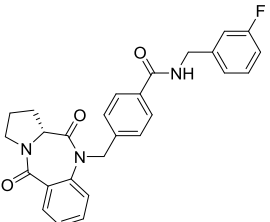
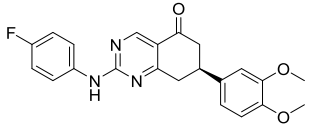
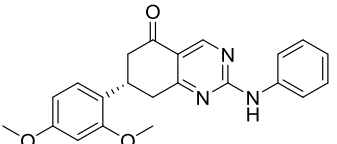
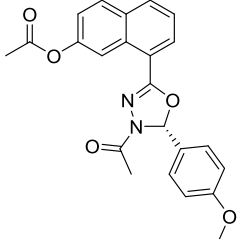
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
D367-0350	1		-8.171	-31.20	-1.304	-0.400	0.000	-0.155	0.109	-3.385	-1.950	-0.424	-0.661	0.000
D126-0182	-		-8.515	-41.97	-1.169	-1.850	0.000	-0.182	0.268	-4.438	0.000	-0.715	-0.429	0.000
S055-1353	13		-8.140	-30.59	-1.458	-0.536	0.000	-0.500	0.188	-3.122	-1.950	-0.467	-0.294	0.000
P496-2049	17		-8.195	-39.65	-1.330	-0.675	0.000	-0.359	0.291	-2.583	-1.950	-0.606	-0.983	0.000
F091-0880	5		-8.048	-38.81	-1.707	0.000	0.000	-0.229	0.160	-3.239	-2.600	-0.538	-0.207	0.312

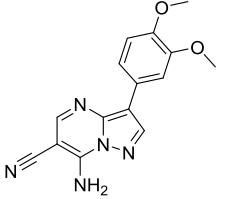
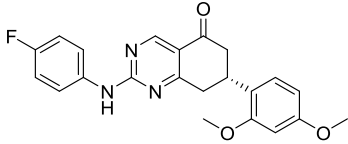
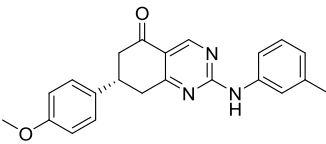
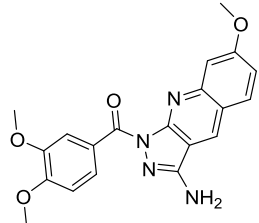
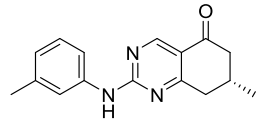
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
P349-2419	22		-7.995	-48.14	-1.330	-0.625	-1.500	-0.089	0.284	-3.916	0.000	-0.488	-0.331	0.000
D443-0073	5		-8.001	-62.49	-0.505	-1.629	0.000	-0.184	0.188	-4.874	-0.709	-0.512	-0.119	0.344
E856-2128	21		-7.822	-53.91	-0.864	-1.525	0.000	-0.192	0.272	-4.854	0.000	-0.361	-0.477	0.179
D367-0152	1		-7.684	-45.28	-0.661	-1.053	-1.500	-0.302	0.191	-4.045	0.000	-0.268	-0.474	0.429

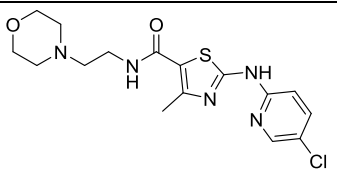
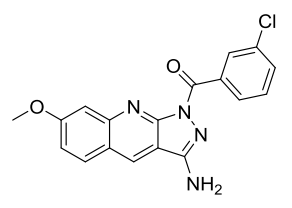
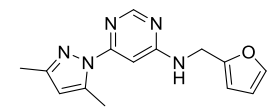
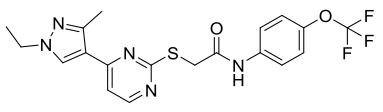
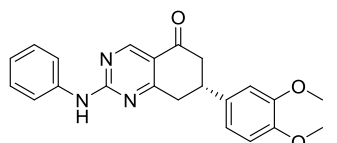
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
L610-0084	-		-7.662	-51.29	-0.700	-1.425	0.000	0.000	0.206	-5.109	0.000	-0.208	-0.475	0.049
D367-0279	1		-7.640	-41.18	-1.254	-0.855	-1.000	-0.189	0.162	-3.578	0.000	-0.310	-0.649	0.032
D367-0056	1		-7.589	-33.70	-1.120	-1.656	-0.181	-0.249	0.176	-3.636	0.000	-0.344	-0.651	0.071
G642-6351	7		-7.589	-56.64	-1.034	-1.181	0.000	-0.152	0.154	-4.403	0.000	-0.330	-0.644	0.000

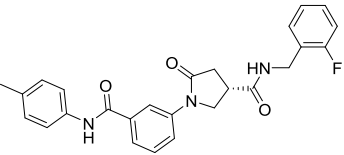
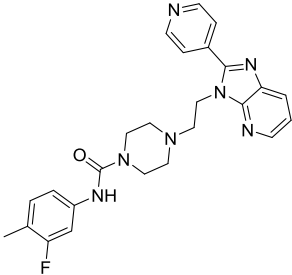
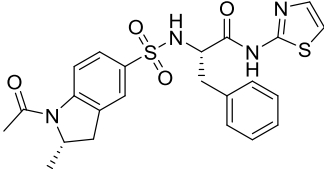
Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
7997-0024	-		-7.465	-40.17	-1.799	-1.025	0.000	-0.500	0.063	-2.882	-2.129	-0.619	-0.574	0.000
D367-0277	1		-7.342	-29.20	-0.850	-0.475	0.000	-0.189	0.114	-3.261	-1.950	-0.471	-0.667	0.408
D367-0427	1		-7.334	-40.64	-1.157	-1.193	-0.382	-0.302	0.191	-3.607	0.000	-0.304	-0.657	0.077
C594-0040	11		-7.270	-33.03	-0.498	-1.845	0.000	-0.239	0.116	-3.900	0.000	-0.329	-0.575	0.000
Y020-1399	1		-7.254	-36.11	-0.453	-1.075	-1.500	-0.500	0.214	-3.351	0.000	-0.169	-0.419	0.000

Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
M008-3495	5		-7.315	-44.12	-1.069	-0.275	0.000	-0.227	0.240	-3.190	-1.950	-0.627	-0.217	0.000
C594-0007	11		-7.161	-43.63	-1.019	-1.650	0.000	-0.324	0.131	-3.688	0.000	-0.182	-0.502	0.073
P774-4295	8		-7.030	-32.87	-1.056	-0.799	-1.000	-0.500	0.422	-3.354	0.000	-0.298	-0.446	0.000
Y503-1558	12		-6.710	-23.14	-0.726	-0.475	-1.500	-0.042	0.313	-3.552	0.000	-0.105	-0.622	0.000
D367-0054	1		-6.616	-38.71	-0.167	-0.975	-1.500	-0.249	0.176	-3.901	0.000	-0.208	-0.421	0.628

Продолжение таблицы А.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
M406-1275	15		-6.545	-52.57	-1.191	0.000	0.000	-0.015	0.302	-4.522	0.000	-0.532	-0.587	0.000
L712-0522	6		-6.473	-34.75	-1.554	-0.289	0.000	0.000	0.286	-3.803	0.000	-0.644	-0.497	0.029
E570-2684	5		-6.201	-37.19	-0.099	-1.564	0.000	0.000	0.222	-3.962	0.000	-0.424	-0.715	0.342

