УДК 544.16

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.4.20

СТЕРИЧЕСКАЯ КОМПЛЕМЕНТАРНОСТЬ КОНЬЮГАТОВ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-АМИНО- И 5-ГИДРОКСИ-6-МЕТИЛУРАЦИЛА С БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТОЙ С ТИМИДИЛАТКИНАЗОЙ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА ПЕРВОГО ТИПА**© В. Р. Хайруллина^{1*}, Ю. З. Мартынова¹, Ю. З. Хазимуллина²,
А. Р. Гимадиева², А. Г. Мустафин^{1,2}**¹Башкирский государственный университет
Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.²Уфимский Институт химии УФИЦ РАН
Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, пр. Октября, 71.

*Email: Veronika1979@yandex.ru

Методом молекулярного докинга с использованием программы AutoDock Vina изучена стерическая комплементарность 20 конъюгатов производных 5-амино- и 5-гидрокси-6-метилурацила с бензойной кислотой общей формулы

с активным центром тимидилаткиназы вируса простого герпеса человека первого типа (ТМПК). Практически все протестированные соединения характеризуются умеренными численными значениями свободной энергии связывания с активным центром ТМПК E_{bind} сопоставимыми с аналогичной величиной для естественного субстрата ТМПК – ТМР. Результаты расчетов позволяют предположить, что структуры лигандов K1-K20 способны замещать ТМР в активном центре ТМПК.

Ключевые слова: молекулярный докинг, виртуальный скрининг, ингибиторы тимидилаткиназы вируса простого герпеса человека первого типа, противовирусная и противоопухолевая активность.

Введение

Фермент тимидилаткиназа (ТМПК, ЕС 2.7.4.9; dTMP киназа) относится к семейству нуклеозидмонофосфатных (НМП) киназ и в присутствии ионов Mg^{2+} катализирует образование тимидин-5'-дифосфата из тимидин 5'-монофосфата по следующей обратимой реакции [1–3]:

$$АТФ + \text{тимидин 5'-фосфат} \leftrightarrow АДФ + \text{тимидин 5'-дифосфат}.$$

В дальнейшем тимидин 5'-дифосфат под действием нуклеозиддифосфаткиназы превращается в дезокситимидинтрифосфат, который является мономерным звеном для синтеза и репарации ДНК. ТМПК играет важную роль в пролиферации клеток. Этот фермент хорошо известен как потенциальная лекарственная мишень при разработке лекарств противовирусного, противомикробного и противоопухолевого действия. Но биохимическая роль ТМПК в живых организмах неоднозначна. В частности, он активирует нуклеозидные пролекарства против ВИЧ. В то же время сообщается, что ТМПК является валидированной мишенью для разработки антибиотиков против грамположительной бактерии золотистого стафилококка. Такой фармакологический эффект в данном случае достигается уже не за счет активации, а наоборот, за счет ингибирования каталитической активности ТМПК [4–6]. Кроме того, ингибирование ТМПК человека увеличивает

потенциал противоопухолевого агента доксорубина по отношению к раковым клеткам толстой кишки независимо от статуса p53.

Молекулярный докинг широко используется для изучения белково-лигандных взаимодействий, а также для открытия и разработки потенциальных лекарственных средств. Этот подход позволяет исследователю определить потенциальную биологическую активную конформацию низкомолекулярного соединения в активном центре белка-мишени, а также оценить ее свободную энергию связывания с моделируемым ферментом. Одной из наиболее распространенных среди исследователей является программа AutoDock Vina, которая основана на простой скоринговой функции и быстром конформационном поиске с градиентной оптимизацией. Такой рациональный подход к поиску потенциальных ингибиторов ферментов позволяет в десятки раз сократить временные и экономические затраты на разработку эффективных лекарств нового поколения [7–10].

Целью настоящей работы было изучение стерической комплементарности 20 конъюгатов производных 5-амино- (K1-K10) и 5-гидрокси-6-метилурацила с бензойной кислотой (K11-K20), представленных в табл. 1, с активным центром ТМПК простого вируса герпеса человека первого типа.

Таблица 1

Структуры моделируемых производных урацила

Шифр соединения	R ₁	R ₂	X
K1	-H	-CH ₃	-NH-
K2	-H	-C ₂ H ₅	-NH-
K3	-H	-n-C ₃ H ₇	-NH-
K4	-H	-n-C ₄ H ₉	-NH-
K5	-H	-n-C ₅ H ₁₁	-NH-
K6	-CH ₃	-CH ₃	-NH-
K7	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-NH-
K8	-n-C ₃ H ₇	-n-C ₃ H ₇	-NH-
K9	-n-C ₄ H ₉	-n-C ₄ H ₉	-NH-
K10	-n-C ₅ H ₁₁	-n-C ₅ H ₁₁	-NH-
K11	-H	-CH ₃	-O-
K12	-H	-C ₂ H ₅	-O-
K13	-H	-n-C ₃ H ₇	-O-
K14	-H	-n-C ₄ H ₉	-O-
K15	-H	-n-C ₅ H ₁₁	-O-
K16	-CH ₃	-CH ₃	-O-
K17	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-O-
K18	-n-C ₃ H ₇	-n-C ₃ H ₇	-O-
K19	-n-C ₄ H ₉	-n-C ₄ H ₉	-O-
K20	-n-C ₅ H ₁₁	-n-C ₅ H ₁₁	-O-

Эти соединения перспективны в качестве потенциальных противовоспалительных и противоопухолевых веществ. Кроме того, они отвечают правилам пяти Липински и по совокупности характеристик, представленных в международной системе классификации и маркировки химических веществ (проект Организации экономического сотрудничества и развития (в английской аббревиатуре **Organization for Economic Cooperation and Development**, OECD) относятся, в основном, к четвертому классу опасности [11–12].

Методика расчетного эксперимента

Молекулярный докинг структур соединений K1-K20 проводили в активный центр макромолекулы с кодом 2xx3 из Банка данных белков, которая

является моделью ТМПК вируса простого герпеса человека первого типа. Молекулярный докинг лигандов K1-K20 в активный центр ТМПК выполняли с помощью программы Autodock Vina [13]. Предварительно, с целью проверки применимости оценочной функции программы Autodock Vina для моделирования выбранной макромолекулы, в активный центр этого белка проводили редокинг структуры нативного лиганда ТАЕ, для которого, исходя из кристаллографических данных в Банке данных белков PDB, известны координаты его позиционирования в активном центре макромолекулы с кодом 2xx3, а также естественного субстрата данного фермента – тимидин 5'-фосфата [14], *рис. 1*.

нативный лиганд макромолекулы с кодом 2xx3 в Банке данных белков PDB – ТАЕ

тимидин 5'-монофосфат (естественный субстрат фермента ТМПК)

Рис. 1. Структуры нативного лиганда ТАЕ и естественного субстрата фермента ТМПК.

В докинге молекула белка была жесткой, для молекул лигандов допускалось перемещение их молекул как целого и внутреннее вращение вокруг одинарных связей с параметрами по умолчанию. Оценка качества позиционирования характеризовали величиной RMSD (Root-mean square deviation, среднеквадратичное отклонение положения лиганда после докинга от его нативного положения в моделируемом белке). Оценка эффективности связывания лигандов с белком проводилась по оценочной функции AutoDock Vina.

Моделируемые лиганды помещали в трехмерный бокс размером 22 Å, рассчитанный в програм-

ме AutoDockTools. За центр бокса принимали положение референсного ингибитора – лиганда с кодом TAE. Численное значение RMSD, оцененного в программе PyMOL, при сравнении координат наиболее энергетически выгодной позы нативной молекулы TAE в активном центре ТМПК, которые рассчитаны в программе AutoDock Vina, с кристаллографическими данными (PCA), составило 1,8 Å. Эти результаты свидетельствуют о применимости оценочной функции выбранной нами программы для моделирования макромолекулы с PDB ID 2xx3.

Таблица 2

Энергия и константа связывания нативного лиганда TAE, естественного субстрата фермента ТМПК TMP и исследуемых конъюгатов K1-K20 с активным центром макромолекулы 2xx3

Название	Свободная энергия связывания, ккал/моль	K _{inh} , мкмоль/л	Контакты с близлежащими аминокислотными остатками
TAE	-9.68	0.08	ARG45 ^{H-bond} , ARG97 ^{H-bond} , ARG150 ^{H-bond} , ARG45 ^{ES} , HIS148 ^{ES} , ARG150 ^{ES} , MG401 ^{ES} , HOH2104 ^{H-bond} , HOH2143 ^{H-bond} , ARG76 ^{H-bond} , HIS148 ^{H-bond} , GLY102 ^{H-bond} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , PRO43 ^{alk} , ARG97 ^{alk} , PRO43 ^{π-alk}
TMP	-7.67	2.40	ARG150 ^{H-bond} , ARG45 ^{ES} , ARG97 ^{ES} , HIS148 ^{ES} , ARG150 ^{ES} , ARG45 ^{H-bond} , HIS69 ^{H-bond} , LYS109 ^{H-bond} , THR106 ^{H-bond} , GLY102 ^{H-bond} , PHE72 ^{π-π} , PHE72 ^{π-alk} , PHE105 ^{π-alk}
K1	-7.70	2.26	ARG150 ^{ES} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , ARG150 ^{alk} , PRO43 ^{π-alk}
K2	-7.50	3.16	ARG150 ^{ES} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , PRO43 ^{π-alk}
K3	-7.50	3.16	ARG150 ^{ES} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , LYS109 ^{alk} , PHE156 ^{π-alk} , PRO43 ^{π-alk}
K4	-7.60	2.67	ARG150 ^{H-bond} , ARG150 ^{ES} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , ARG150 ^{alk} , PHE156 ^{π-alk} , PRO43 ^{π-alk}
K5	-7.60	2.67	ARG150 ^{H-bond} , ARG150 ^{ES} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , ARG150 ^{alk} , PHE156 ^{π-alk} , PRO43 ^{π-alk}
K6	-7.80	1.90	ARG150 ^{ES} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , ARG150 ^{alk} , PHE72 ^{π-alk} , PRO43 ^{π-alk}
K7	-7.30	4.43	ARG150 ^{H-bond} , ARG150 ^{ES} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , PHE72 ^{π-alk} , HIS148 ^{π-alk} , PRO43 ^{π-alk}
K8	-7.30	4.43	ARG150 ^{ES} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , LYS109 ^{alk} , PHE72 ^{π-alk} , HIS148 ^{π-alk} , PHE156 ^{π-alk} , PRO43 ^{π-alk}
K9	-7.10	6.22	ARG150 ^{ES} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , ARG150 ^{alk} , PHE72 ^{π-alk} , PHE156 ^{π-alk}
K10	-6.90	8.71	ARG150 ^{ES} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , ARG150 ^{alk} , LEU53 ^{alk} , VAL68 ^{alk} , PHE72 ^{π-alk} , PHE156 ^{π-alk} , PRO43 ^{π-alk}
K11	-8.00	1.36	ARG150 ^{H-bond} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , PHE72 ^{π-π-T} , VAL68 ^{alk} , PHE72 ^{π-alk} , PRO43 ^{π-alk}
K12	-8.00	1.36	ARG150 ^{H-bond} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , PHE72 ^{π-π-T} , VAL68 ^{alk} , PHE72 ^{π-alk} , PRO43 ^{π-alk}
K13	-7.80	1.91	ARG150 ^{H-bond} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , LEU53 ^{alk} , VAL68 ^{alk} , PHE72 ^{π-alk} , PRO43 ^{π-alk}
K14	-7.80	1.91	ARG150 ^{H-bond} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , PHE72 ^{π-π-T} , LEU53 ^{alk} , VAL68 ^{alk} , PRO43 ^{π-alk}
K15	-7.90	1.61	ARG150 ^{H-bond} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , PHE72 ^{π-π-T} , LEU53 ^{alk} , VAL68 ^{alk}
K16	-8.30	0.82	ARG150 ^{H-bond} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , PHE72 ^{π-π-T} , VAL68 ^{alk} , PHE72 ^{π-alk} , PHE105 ^{π-alk} , PRO43 ^{π-alk}
K17	-8.00	1.36	ARG150 ^{H-bond} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , PHE72 ^{π-π-T} , PRO43 ^{alk} , LEU53 ^{alk} , PHE72 ^{π-alk} , PRO43 ^{π-alk}
K18	-7.10	6.22	ARG150 ^{ES} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , PRO43 ^{alk} , LEU53 ^{alk} , ARG150 ^{alk} , PHE72 ^{π-alk} , PHE105 ^{π-alk} , PRO43 ^{π-alk}
K19	-6.90	8.71	ARG150 ^{H-bond} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , PHE72 ^{π-π-T} , VAL63 ^{alk} , VAL68 ^{alk} , PHE72 ^{π-alk} , PHE105 ^{π-alk} , PRO43 ^{π-alk}
K20	-7.00	7.36	ARG150 ^{ES} , PHE72 ^{π-π} , PHE105 ^{π-π} , PRO43 ^{alk} , ARG150 ^{alk} , VAL68 ^{alk} , PHE72 ^{π-alk} , PHE156 ^{π-alk} , PRO43 ^{π-alk}

Примечание: ES – электростатическое взаимодействие; H-bond – водородные связи.

Гидрофобные взаимодействия: π-π – π-π-стэкинг; π-π-T – π-π-T-стэкинг;

π-alk – π-алкильное взаимодействие; alk – алкильное взаимодействие.

Рис. 2. Позиционирование лигандов ТАЕ, ТМР, а также конъюгатов 5-аминоурацила К1, К2 и 5-гидрокси-6-метилурацила с бензойной кислотой К11, К12 в активном центре макромолекулы с кодом 2xx3 (модель фермента ТМПК), где лиганды, входящие в кластеры I и II, изображены тонкими линиями черного и темно-серого цвета соответственно.

Результаты и обсуждение

Результаты молекулярного докинга нативного лиганда ТАЕ, естественного субстрата фермента ТМПК – ТМР и исследуемых конъюгатов К1-К20 в активный центр макромолекулы с кодом 2xx3 (модель фермента ТМПК) приведены в табл. 2. В качестве примера на рис. 2 изображены биоактивные конформации лигандов К1, К2, К11, К12 в активном центре данного фермента.

На основании данных табл. 2 можно заключить, что при позиционировании в активном центре макромолекулы 2xx3 лиганды К1-К20 образуют два близкорасположенных кластера, которые отличаются друг от друга ориентацией пиримидинового фрагмента. Кластер I образуют конъюгаты 5-аминоурацила с бензойной кислотой. Кластер II включает в себя конъюгаты 5-гидрокси-6-метилурацила с бензойной кислотой. Практически все протестированные соединения характеризуются умеренными численными значениями свободной энергии связывания с активным центром ТМПК E_{bind} , сопоставимыми с аналогичной величиной для естественного субстрата ТМПК – ТМР. Эти данные позволяют предположить, что структуры лигандов К1-К20 способны замещать ТМР в активном центре ТМПК. Вместе с тем сравнение численных значений энергий связывания для лигандов К1-К20 позволяет обнаружить тенденцию, что наиболее высокие значения E_{bind} наблюдаются для соединений с метильными, этильными и н-пропильными заместителями в положениях N1 и N3 пиримидинового кольца. Дальнейшее увеличение числа метиленовых фрагментов в этих заместителях приводит к уменьшению численного значения параметра E_{bind} .

Стабилизации соединений К1-К20 в активном сайте ТМПК способствует участие этих лигандов в образовании водородных связей, алкильных и элек-

тростатических взаимодействиях с близлежащими Arg150, LEU53, VAL68, π - π – стэкинг-взаимодействиях с PHE72 и PHE105, π -алкильных взаимодействиях с PHE72, PRO43, PHE156.

Сравнение численных значений свободных энергий связывания E_{bind} конъюгатов производных 5-амино- (К1-К10) и 5-гидрокси-6-метилурацила с бензойной кислотой (К11-К20) позволяет заключить, что практически все протестированные соединения теоретически могут быть эффективными ингибиторами ТМПК конкурентного типа. Следует ожидать, что в условиях *in vivo* эти соединения могут проявить выраженное противовирусное действие в отношении ВПГ-1. Таким образом, все изученные соединения перспективны для дальнейших исследований в условиях *in vivo*.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 19-73-20073.

ЛИТЕРАТУРА

1. Das D., Hong J. Herpesvirus Polymerase Inhibitors // *Viral Polymerases*. 2019. Pp. 333–356.
2. Singh V. K., Doharey P. K., Kumar V., Saxena J. K., Siddiqi M. I., Rathaur S., Narender T. Synthesis, molecular docking and *Brugia malayi* thymidylate kinase (BmTMK) enzyme inhibition study of novel derivatives of [6]-shogaol // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 93. Pp. 74–82.
3. Yang Z., Waldman A. S., Wyatt M. D. DNA damage and homologous recombination signaling induced by thymidylate deprivation // *Biochem. Pharmacol.* 2008. Vol. 76. No. 8. Pp. 987–996.
4. Gardberg A., Shuvalova L., Monnerjahn C., Konrad M., Lavie A. Structural Basis for the Dual Thymidine and Thymidylate Kinase Activity of Herpes Thymidine Kinases // *Struct.* 2003. Vol. 11. No. 10. Pp. 1265–1277.
5. Ostermann N., Lavie A., Padiyar S., Brundiers R., Veit T., Reinstein J., Schlichting I. Potentiating AZT activation: structures of wild-type and mutant human thymidylate kinase suggest reasons for the mutants' improved kinetics with the HIV prodrug metabolite AZTMP // *J. Karn. J. Mol. Biol.* 2000. Vol. 304. No. 1. Pp. 43–53.

6. Desrosiers V., Barat C., Breton Y., Ouellet M., Tremblay M. J. Thymidylate synthase is essential for efficient HIV-1 replication in macrophages // *Virology*. 2021. Vol. 561. Pp. 47–57.
7. URL: <https://vina.scripps.edu/>
8. Masters L., Eagon S., Heying M. Evaluation of consensus scoring methods for AutoDock Vina, smina and idock // *J. Mol. Graphics Modell.* 2020. Vol. 96. 107532.
9. Герчиков А. Я., Васильев М. Н., Хайруллина В. Р., Цыпышева И. П., Зайцева О. Е., Зарудий Ф. С. Стерическая комплементарность некоторых производных метанпиридо[1,2-а][1,5]дизазирина с изоформами циклооксигеназ // *Вестник Башкирского университета*. 2015. Т. 20. №4. С. 1181–1185.
10. Хайруллина В. Р., Мартынова Ю. З., Гимадиева А. Р., Мустафин А. Г. Перспективы поиска новых ингибиторов тимидилатсинтазы в ряду производных хиназолина // *Кардиоваск. тер. проф.* 2021. Т. 20. С. 89–90.
11. Kirti A., Prashar V., Kumar A., Pandey S., Rajaram H. Thymidylate kinase (TMK) of the photosynthetic, nitrogen-fixing cyanobacterium *Nostoc* sp. strain PCC7120: Biophysical, biochemical and physiological characterization // *Plant Physiol. Biochem.* 2021. Vol. 166. Pp. 416–426.
12. Hu C.-M., Chang Z.-F. A bioluminescent method for measuring thymidylate kinase activity suitable for high-throughput screening of inhibitor // *Anal. Biochem.* 2010. Vol. 398. No. 2. Pp. 269–271.
13. Kazakiewicz D., Karr J. R., Langner K. M., Plewczynski D. A combined systems and structural modeling approach repositions antibiotics for *Mycoplasma genitalium* // *Comput. Biol. Chem.* 2015. Vol. 59. Pp. 91–97.
14. Osuru H. P., Yellapu N. K., Pasupuleti S. K., Obulam Vijaya Sarathi R., Chaudhary A., Potukuchi Venkata Gurunadha Krishna S. *Staphylococcus aureus* TMPK and TK showing distinct structural differences with human TMPK and TK – A probable explanation in the pathogenesis // *J. Pharm. Res.* 2013. Vol. 7. No. 1. Pp. 89–95.

Поступила в редакцию 21.11.2021 г.

**STERIC COMPLEMENTARITY OF CONJUGATES OF SOME DERIVATIVES
OF 5-AMINO- AND 5-HYDROXY-6-METHYLURACIL WITH BENZOIC ACID
WITH THYMIDYLATE KINASE
OF THE HUMAN HERPES SIMPLEX VIRUS TYPE 1**

© V. R. Khairullina^{1*}, Yu. Z. Martynova¹, Yu. Z. Khazimullina²,
A. R. Gimadieva², A. G. Mustafin^{1,2}

¹Bashkir State University
32 Zaki Validi Street, 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

²Ufa Institute of Chemistry of RAS
71 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

*Email: veronika1979@yandex.ru

The enzyme thymidylate kinase (TMPC, EC 2.7.4.9; dTMP kinase) belongs to the family of nucleoside monophosphate (NMP) kinases and in the presence of Mg^{2+} ions catalyzes the formation of thymidine-5'-diphosphate from thymidine 5'-monophosphate. This enzyme is well known as a potential drug target in the development of antiviral, antimicrobial, and antitumor drugs. In this work, the steric complementarity of 20 conjugates of derivatives of 5-aminouracil and 5-hydroxymethyluracil with benzoic acid with a general formula with the active center of thymidylate kinase of the human herpes simplex virus type 1 of TMPC was studied by molecular docking using the AutoDock Vina program.

Practically all tested compounds are characterized by moderate numerical values of the free binding energy with the active center of TMPC E_{bind} , comparable with a similar value for the natural substrate TMPC – TMR. These data suggest that the structures of the K1-K20 ligands are capable of replacing TMR in the active center of TMPC. Stabilization of compounds K1-K20 in the active site TMPC promotes the participation of these ligands in the formation of hydrogen bonds, alkyl and electrostatic interactions with the nearby ARG150, LEU53, VAL68, π - π stacking interactions with PHE72 and PHE105, π -alkyl interactions with PHE72, PRO43, and PHE156. Thus, all studied compounds are promising for further studies *in vivo*.

Keywords: molecular docking, virtual screening, human herpes simplex virus type 1, thymidylate kinase inhibitors, antiviral activity, antitumor activity.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Das D., Hong J. Viral Polymerases. 2019. Pp. 333–356.
2. Singh V. K., Doharey P. K., Kumar V., Saxena J. K., Siddiqi M. I., Rathaur S., Narender T. Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 93. Pp. 74–82.
3. Yang Z., Waldman A. S., Wyatt M. D. Biochem. Pharmacol. 2008. Vol. 76. No. 8. Pp. 987–996.
4. Gardberg A., Shuvalova L., Monnerjahn C., Konrad M., Lavie A. Struct. 2003. Vol. 11. No. 10. Pp. 1265–1277.
5. Ostermann N., Lavie A., Padiyar S., Brundiers R., Veit T., Reinstein J., Schlichting I. J. Karn. J. Mol. Biol. 2000. Vol. 304. No. 1. Pp. 43–53.
6. Desrosiers V., Barat C., Breton Y., Ouellet M., Tremblay M. J. Virol. 2021. Vol. 561. Pp. 47–57.
7. URL: <https://vina.scripps.edu/>

8. Masters L., Eagon S., Heying M. J. Mol. Graphics Modell. 2020. Vol. 96. 107532.
9. Gerchikov A. Ya., Vasil'ev M. N., Khairullina V. R., Tsypysheva I. P., Zaitseva O. E., Zarudii F. S. Vestnik Bashkirskogo universiteta. 2015. Vol. 20. No. 4. Pp. 1181–1185.
10. Khairullina V. R., Martynova Yu. Z., Gimadieva A. R., Mustafin A. G. Kardiovask. ter. prof. 2021. Vol. 20. Pp. 89–90.
11. Kirti A., Prashar V., Kumar A., Pandey S., Rajaram H. Plant Physiol. Biochem. 2021. Vol. 166. Pp. 416–426.
12. Hu C.-M., Chang Z.-F. Anal. Biochem. 2010. Vol. 398. No. 2. Pp. 269–271.
13. Kazakiewicz D., Karr J. R., Langner K. M., Plewczynski D. Comput. Biol. Chem. 2015. Vol. 59. Pp. 91–97.
14. Osuru H. P., Yellapu N. K., Pasupuleti S. K. J. Pharm. Res. 2013. Vol. 7. No. 1. Pp. 89–95.

Received 21.11.2021.