

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГИДРОГАЛОГЕНИДОВ АМИДРАЗОНОВ С БЕЛКАМИ-МИШЕНЯМИ

А.С. Сенина¹, К.М. Пац², А.В. Москвин¹, Ю.Б. Порозов^{2, 3}

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14;

²Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет
информационных технологий, механики и оптики (Университет ИТМО),
Российская Федерация, 197101, Санкт-Петербург, Кронверкский проспект, д. 49;

³Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет),
Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, д. 8 стр. 2

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сенина Анна Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории регуляторных отношений и надлежащих практик ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Тел.: +7 (904) 643-25-85. E-mail: anna.senina@pharminnotech.com. ORCID: 0000-0003-3524-4331

Пац Карина Михайловна – аспирант факультета информационных технологий и программирования Университета ИТМО. Тел.: +7 (921) 925-97-83. E-mail: karina.m.pats@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0472-0836

Москвин Андрей Вадимович – заведующий кафедрой неорганической химии, профессор ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, доктор химических наук, Тел.: +7 (812) 499-39-00 доб. 4601. E-mail: andrei.moskvin@pharminnotech.com. ORCID: 0000-0002-4335-9385

Порозов Юрий Борисович – заведующий лабораторией биоинформатики Сеченовского Университета, ординарный доцент факультета биотехнологии Университета ИТМО, кандидат медицинских наук. Тел.: +7 (931) 306-88-85. E-mail: yuri.porozov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5450-3135

РЕЗЮМЕ

Введение. Синтезирован ряд биологически активных гидрогалогенидов амидразонов, которые являются перспективной группой для разработки средств, обладающих антибактериальной и противогрибковой активностями.

Цель исследования – осуществить прогноз и провести компьютерное моделирование взаимодействия синтезированных соединений с бактериальными и грибковыми мишенями.

Материал и методы. Для полученных соединений с помощью программного обеспечения PASS, PASS Targets, Schrödinger Small-Molecule Drug Discovery Suite Release 2018-2, было проведено компьютерное моделирование взаимодействия производных амидразонов с потенциальными бактериальными и грибковыми мишенями.

Результаты. Получен компьютерный прогноз спектра потенциальной биологической активности синтезированных гидрогалогенидов амидразонов 3a-f. Программой PASS Targets были предложены белки-мишени микроорганизмов: *Escherichia coli* – цистатионин-β-лиаза (1CL2), *Bacillus cereus* – фосфопантетеинил-трансфераза (1QR0), *Candida albicans* – экзо-β-(1,3)-глюканаза (2PB1), *Staphylococcus aureus* – дегидроскваленсинтаза (3ACX) для моделирования взаимодействия с амидразонами 3a-f. Установлено, что две мишени (2PB1 и 3ACX) являются перспективными для разработки новых антибиотических препаратов на основе амидразонов. Результаты исследования могут быть использованы в качестве целенаправленного поиска и синтеза эффективных, малотоксичных противомикробных средств.

Заключение. На основании предсказательного компьютерного моделирования ряда новых соединений (гидрогалогенидов амидразонов – 3) на основе N'-арилбензолкарбоксимидогидразидов определены возможные мишени для взаимодействия с производными амидразонов. Обоснована их важность в процессах жизнедеятельности исследуемых микроорганизмов. Выбраны мишени, которые могут являться целевыми для соединений класса амидразонов.

Ключевые слова: гидрогалогениды амидразонов, биологическая активность, компьютерное моделирование, PASS.

Для цитирования: Сенина А.С., Пац К.М., Москвин А.В., Порозов Ю.Б. Компьютерное моделирование взаимодействия гидрогалогенидов амидразонов с белками-мишенями. Фармация, 2020; 69 (8): 50–56. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-08-07>

COMPUTER-BASED SIMULATION OF THE INTERACTION OF AMIDRAZONE HYDROGEN HALIDES WITH TARGET PROTEINS

A.S. Senina¹, K.M. Pats², A.V. Moskvina¹, Yu.B. Porozov^{2,3}¹Saint Petersburg State Chemopharmaceutical University, 14, Prof. Popov St., Saint Petersburg 197376, Russian Federation;²Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics, and Optics (ITMO University) 49, Kronverksky Prospect, Saint Petersburg 197101, Russian Federation;³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Senina Anna Sergeevna – JRF Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU). Tel.: +7 (904) 643-25-85. E-mail: anna.senina@pharminnotech.com. ORCID: 0000-0003-3524-4331**Pats Karina Mikhailovna** – PhD student of the Information Technologies and Programming Faculty of ITMO University. Tel.: +7 (921) 925-97-83. E-mail: karina.m.pats@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0472-0836**Moskvina Andrey Vadimovich** – Head of the Department of inorganic chemistry SPCPU, Doctor of Chemical Sciences, Professor. Tel.: +7 (812) 499-39-00, dob. 4601. E-mail: andrei.moskvina@pharminnotech.com. ORCID: 0000-0002-4335-9385**Porozov Yuriy Borisovich** – Head of the Laboratory of Bioinformatics of Sechenov University, ordinary assistant professor Faculty of Biotechnologies of ITMO University, PhD. Tel.: +7 (931) 306-88-85. E-mail: yuri.porozov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5450-3135

SUMMARY

Introduction. A number of biologically active amidrazone hydrogen halides have been synthesized, which are a promising group to design agents having antibacterial and antifungal activities.**Objective:** to make a prognosis and computer-based simulation of the interaction of synthesized compounds with bacterial and fungal targets.**Material and methods.** Computer-based simulation of the interaction of amidrazone derivatives with potential bacterial and fungal targets was performed for the obtained compounds, by using the PASS, PASS Targets, and Schrödinger Small-Molecule Drug Discovery Suite Release 2018-2 software.**Results.** The investigators obtained a computer-based prediction of the spectrum of potential biological activity of the synthesized amidrazone hydrogen halides 3a-f. The PASS Targets program was used to propose target proteins from microorganisms (cystathionine-β-lyase (1CL2) from *Escherichia coli*, phosphopantetheinyl transferase (1QR0) from *Bacillus cereus*, exo-β-(1,3)-glucanase (2PB1) from *Candida albicans*, and dehydrosqualene synthase (3ACX) from *Staphylococcus aureus*) to simulate the interaction with amidrazones 3a-f. Two targets (2PB1 and 3ACX) were ascertained to be promising for the design of novel antibiotic drugs based on amidrazone. The investigation results can be used as a targeted search for and synthesis of low-toxic effective antimicrobial agents.**Conclusion.** The predictive computer-based simulation of a number of novel compounds (amidrazone hydrogen halides – 3) based on N'-arylbenzenecarboximidohydrazides could determine possible targets for their interaction with amidrazone derivatives. There is evidence that they are important in the vital processes of the microorganisms in question. The targets that can be a goal for compounds of the amidrazone class are selected.**Key words:** amidrazone hydrogen halides, biological activity, computer-based simulation, PASS.**For reference:** Senina A.S., Pats K.M., Moskvina A.V., Porozov Yu.B. Computer-based simulation of the interaction of amidrazone hydrogen halides with target proteins. *Farmatsiya*, 2020; 69 (8): 50–56. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-08-07>

Введение

Ранее нами был осуществлен синтез новых гидрогалогенидов амидразонов-3, которые являются перспективной группой для разработки средств, обладающих антибактериальной и противогрибковой активностями [1–3]. С помощью компьютерных программ PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) и PASS Targets, осуществлен прогноз возможных видов биологической активности и конкретных белков-мишеней, с которыми могут взаимодействовать полученные соединения. Далее с помощью компьютерной программы *Schrödinger Small – Molecule Drug Discovery Suite Release 2018-2* проведено компьютерное моделирование взаимодействия синтезированных соединений с отобранными бактериальными (1CL2, 1QR0, 3ACX) и грибковыми (2PB1) мишенями. Результаты компьютерного моделирования показали низкие значения скоринг-

функций в отношении мишеней 1CL2 и 1QR0, и высокие их значения для мишеней 2PB1 и 3ACX, что хорошо согласуется с экспериментальными данными *in vitro* [2].

Цель исследования – осуществить прогноз и провести компьютерное моделирование взаимодействия синтезированных соединений с бактериальными и грибковыми мишенями.

Материал и методы

Прогноз возможных видов биологической активности гидрогалогенидов амидразонов – 3 [2, 3] осуществлялся с помощью программы PASS Refined 2014. Для определения возможного механизма противомикробного действия соединений – 3, с помощью программы PASS Targets были отобраны белки-мишени, в отношении которых прогнозируется наивысшая биологическая активность исследуемых соединений. Мишени от-

бирались на основе показателей P_a (active) и P_i (in active), условие отбора: $P_a > P_i$.

Последующие стадии моделирования выполнялись с помощью инструментов, входящих в состав программного пакета Schrödinger Small Molecules Drug Discovery Suite Release 2018-2, в котором реализовано силовое поле OPLS3e [4]. Для выполнения докинга исследуемых соединений в активный центр отобранных мишеней использовали трехмерные структуры белков из базы Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb>), полученные методом рентгеноструктурного анализа (табл. 1).

Для всех структур была проведена подготовка с использованием *Protein Preparation Wizard* [5] – инструмента, позволяющего осуществить заполнение отсутствующих боковых цепей в структуре белка, провести оптимизацию водородных связей, а также минимизацию для сведения геометрии структуры к энергетическому минимуму.

Идентификацию активного центра мишеней проводили с использованием данных из PDB, а также инструмента *Site Map* [6]. С помощью этого инструмента для каждой из мишеней было определено 5 потенциальных сайтов связывания на основе предсказания возможных электростатических, гидрофильных и гидрофобных взаимодействий в различных регионах белковых структур. Сайты связывания с наилучшей величиной оценочной функции соответствовали положениям референсных соединений в кристалле. Эти сайты связывания и были выбраны для проведения молекулярного докинга синтезированных соединений. Молекулярный докинг проводили с использованием инструмента *Glade* [7] (precision – XP, ligandsampling – flexible). Мишень оставалась

неподвижной в процессе докинга. Подготовка библиотеки лигандов (генерация трехмерных структур) была выполнена с использованием *Lig Prep* [8].

Молекулярную динамику (МД) проводили для релаксации комплексов, полученных в результате докинга, с помощью инструмента *Desmond* [9] с параметрами: силовое поле OPLS3ext, модель растворителя – TIP3P, NPT, $t = 300$ K, 50 нс. После проведения МД осуществляли оценку положения лиганда внутри активного центра белка с помощью инструмента *Glade* (precision – SP, ligandsampling – scorein-placeonly). Выбор позиции для докинга производили на основе графиков среднеквадратического отклонения (Root-mean-square deviation, RMSD) колебаний лиганда относительно как мишени, так и самого лиганда.

Результаты и обсуждение

С помощью программы PASS получен компьютерный прогноз спектра потенциальной биологической активности синтезированных гидрогалогенидов амидразонов 3a-f. Согласно результатам прогноза, полученные соединения могут обладать противовоспалительной, анальгезирующей и антипротозойной активностями с вероятностью $P_a \geq 0,51 - 0,96$. Вероятность проявления антибактериальной и фунгицидной активности для гидрогалогенидов амидразонов 3a-f составила $P_a \geq 0,21 - 0,50$.

Программой PASS Targets были предложены следующие белки-мишени микроорганизмов: *E. coli* – цистатионин-β-лиаза (1CL2), *B. cereus* – фосфопантетеинилтрансфераза (1QR0), *C. albicans* – экзо-β-(1,3)-глюканаза (2PB1), *St. aureus* – дегидро-скваленсинтаза (3ACX).

Результаты молекулярного докинга оценивались по значениям скоринг-функции (*GScore*), учитывающей вклады набора взаимодействий между лигандом и мишенью, а также вклад различных штрафов. Характер взаимодействия в паре мишень-лиганд описывался при помощи инструмента *Ligand Interaction Diagram*, входящим в состав *Glade*. Поскольку основной целью компьютерного моделирования было выявление возможных мишеней действия для препаратов класса амидразонов, выводы по целесообразности изучения той или иной мишени делались на основе диапазона значений скоринг-функ-

Характеристики PDB-структур белковых мишеней

Table 1
Characteristics of the PDB structures of protein targets

PDB-код	Название	Организм	Разрешение, Å
1CL2	Cystationine beta-lyase in complex with aminoethoxyvinylglycine	<i>Escherichia coli</i>	2,2
1QR0	4'-phosphopantetheinyl transferase SFP-Coenzyme A complex	<i>Bacillus subtilis</i>	1,9
2PB1	Exo-β-(1,3)-Glucanase in complex with unhydrolysed and covalently linked 2,4-dinitrophenyl-2-deoxy-2-fluoro-β-D-glucopyranoside	<i>Candida albicans</i>	1,9
3ACX	C(30) carotenoid dehydrosqualene synthase complexed with BPH-673	<i>Staphylococcus aureus</i>	1,31

ций для всех шести соединений, а не для отдельных взятых молекул (табл. 2).

Поскольку эксперимент *in vitro* показал, что в отношении бактериальных культур *B. subtilis* и *E. coli* амидразоны не проявляли активности [2, 3], данные по их мишеням (1CL2 и 1QR0) могут использоваться в качестве контрольных – GScore лигандов при связывании с этими мишенями значительно ниже по сравнению с 2PB1 и 3ACX. Мишень *B. subtilis* 1QR0 – это фосфопантетеинилтрансфераза, участвующая в биосинтезе сурфактина – поверхностно-активного вещества, обладающего свойствами антибиотика, а также в биосинтезе других биологически активных веществ, продуцируемых бактериями рода *Vacillus*. Ферменты этого семейства рассматриваются как потенциальные мишени для разработки новых антибиотиков [10]. В свою очередь, мишень *E. coli* 1CL2 – это фермент цистатионин-β-лиаза, катализирующая предпоследнюю стадию биосинтеза метионина. Этот фермент указывается в качестве возможной мишени для разработки антимикробных агентов [11]. В то же время, в эксперименте не было выявлено бактерицидной активности у представленных в работе амидразонов, что предполагает отсутствие взаимодействия изучаемых соединений с каким бы то ни было белком, критически важным для жизнедеятельности клеток. Таким образом, низкая аффинность лигандов к 1QR0 и 1CL2, являющихся белками защиты, согласуется с данными, полученными экспериментально.

Экспериментально также была показана активность амидразонов в отношении *C. albicans* и *S. aureus* [2, 3], однако следовало выяснить, может ли эта активность быть обусловлена взаимодействием с конкретными мишенями (2PB1 и 3ACX соответственно). Для мишени 2PB1 характерны высокие значения скоринг-функций для всех исследуемых соединений. Таким образом, взаимодействие лигандов с этой мишенью можно рассматривать в качестве возможного механизма действия амидразонов на *C. albicans*. В случае мишени 3ACX ситуация выглядит не так однозначно поскольку наблюдался большой разброс в значениях скоринг-функций, т.е. в ряду амидразонов присутствуют как хорошо связывающиеся соединения, так и наоборот. Причем низкие значения скоринг-функций во многом были обусловлены штрафами за энергетически невыгодные значения углов при вращении фрагментов молекул лигандов относительно связей амидной группы. Однако делать вывод о возможном воздействии на эту мишень только на основании значений скоринг-функции 1–2 соединений не-

возможно. Поэтому была дополнительно проведена МД для амидразонов в комплексе с мишенью 3ACX.

В результате МД были найдены энергетически более выгодные конформации лигандов, которым не присваивались указанные штрафы при формировании комплекса с мишенью 3ACX. Медиана значений GScore для набора таких конформаций равна -6,55, что говорит о том, что релаксация комплекса «белок-лиганд» позволяет обнаружить положение лиганда внутри сайта связывания, способствующее образованию более стабильных взаимодействий. Таким образом, был сделан вывод о том, что взаимодействие лигандов с мишенью 3ACX также может быть рассмотрено в качестве возможного механизма действия на *S. aureus*.

Дальнейшим предметом изучения были соединения-лидеры, наилучшим образом показавшие себя в эксперименте *in vitro* относительно соответствующих микроорганизмов. Соединения 3a (МПК 8 мкг/мл, МФК 16 мкг/мл) и 3b (МПК 4 мкг/мл, МФК 8 мкг/мл) показали выраженную активность в эксперименте относительно *C. albicans* [2, 3]. Поэтому на основе прогноза PASS Targets было изучено их взаимодействие с мишенью 2PB1 – экзо-β-(1,3)-глюканазой *C. albicans* – ферментом класса гидролаз (EC 3.2.1.58), катализирующим расщепление гликозидной связи β-глюкана – основного компонента клеточной стенки грибов (рис. 1). Этот фермент играет ключевую роль в морфогенетических и морфолитических процессах в ходе роста и дифференциации клетки [12].

На рис. 2 и 3 продемонстрировано взаимодействие соединений 3a и 3b с данной мишенью. Показано изменение RMSD лиганда относительно мишени (RMSDT) и себя самого (RMSDL) в ходе МД. RMSDL в обоих случаях стабилизируется на уровне 1,5 Å по сравнению с нулевым фреймом. Это также подтверждает достоверность результатов

Таблица 2

Результаты молекулярного докинга

Table 2

Results of molecular docking

Мишень	Диапазон GScore	Медиана	GScore референсного соединения из кристаллической структуры
1CL2	-2,9...-5,3	-5,05	-6,81
1QR0	-2,5...-4,2	-3,80	-8,94
2PB1	-6,3...-8,8	-7,40	-4,03
3ACX	-3,6...-7,0	-4,30	-10,91

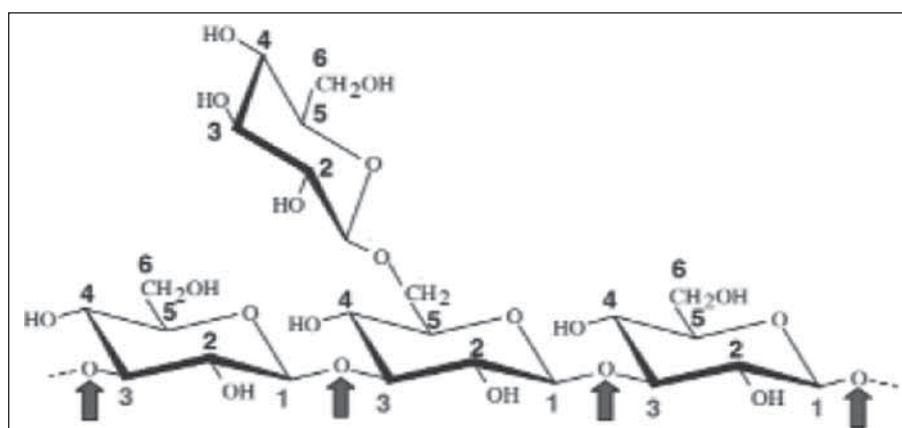


Рис. 1. Связи, разрушаемые экзо-β-(1,3)-глюканазой
Fig. 1. Bonds destroyed by exo-β-(1,3)-glucanase

докинга – внутренние колебания лиганда сравнительно невелики. RMSDT составляет 2,25 Å для соединения 3a и несколько выше в случае соединения 3b – около 4Å.

В образовании стабильных π-π-взаимодействий участвуют аминокислоты PHE258 и PHE144, которые формируют «вход» в активный сайт мишени [13]. Также немаловажным является и образование водородных связей за счет присутствующей

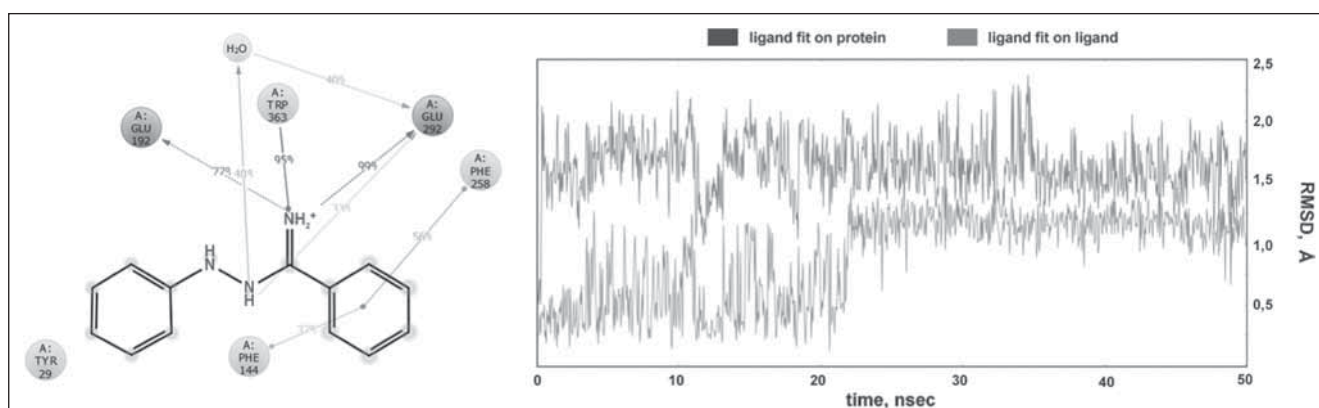


Рис. 2. Взаимодействие соединения 3a с мишенью 2PB1

Примечание. Вверху – характерные связи для комплекса белок-лиганд, образуемые в течение МД (>30% времени симуляции). Внизу – RMSDT и RMSDL.

Fig. 2. Interaction of compound 3a with the target 2PB1

Note. At the top: characteristic bonds for the protein-ligand complex formed during MD (>30% of the simulation time). At the bottom: RMSDT and RMSDL.

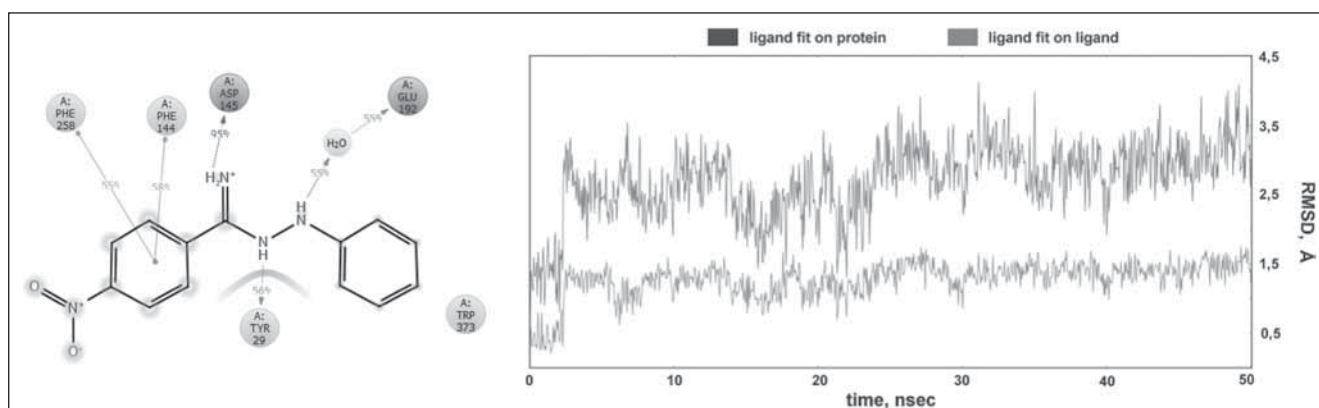


Рис. 3. Взаимодействие соединения 3b с мишенью 2PB1

Примечание. Вверху – характерные связи для комплекса белок-лиганд, образуемые в течение МД (>30% времени симуляции). Внизу – RMSDT и RMSDL.

Fig. 3. Interaction of compound 3b with the target 2PB1

Note. At the top: characteristic bonds in the protein-ligand complex formed during MD (>30% of the simulation time). At the bottom: RMSDT and RMSDL.

щих аминокрупп на протяжении более половины времени симуляции.

Соединение 3с, показавшее в эксперименте [2, 3] наивысшую противомикробную активность в отношении *S. aureus*, исследовали в комплексе с мишенью ЗАСХ – дегидроскваленсинтазой (CrtM) – ферментом класса трансфераз (ЕС 2.5.1.96), вовлеченным в процесс биосинтеза стафилоксантина, который является фактором вирулентности *S. aureus*, обеспечивающим защиту клетки от активных форм кислорода, вырабатываемых иммунной системой пораженного организма. Известно, что дегидроскваленсинтаза имеет структурное сходство со скваленсинтазой, участвующей в процессе биосинтеза холестерина в организме человека и эргостерола у дрожжей (рис. 4). Поэтому этот фермент рассматривается как мишень для новых терапевтических средств, в том числе и на основе известных активных соединений – ингибиторов скваленсинтазы [14]. На рис. 5 продемонстрировано взаимодействие соединений 3с с данной мишенью и показано изменение RMSD лиганда относительно мишени и

себя самого в ходе МД. Колебания атомов лиганда (конформационные изменения) очень малы – не превышают 0,8 Å. Относительно мишени колебания лиганда выше – около 6,5 Å. Однако важно, что к концу симуляции они выходят на плато.

Результаты молекулярного моделирования позволяют понять механизмы возможных взаимо-

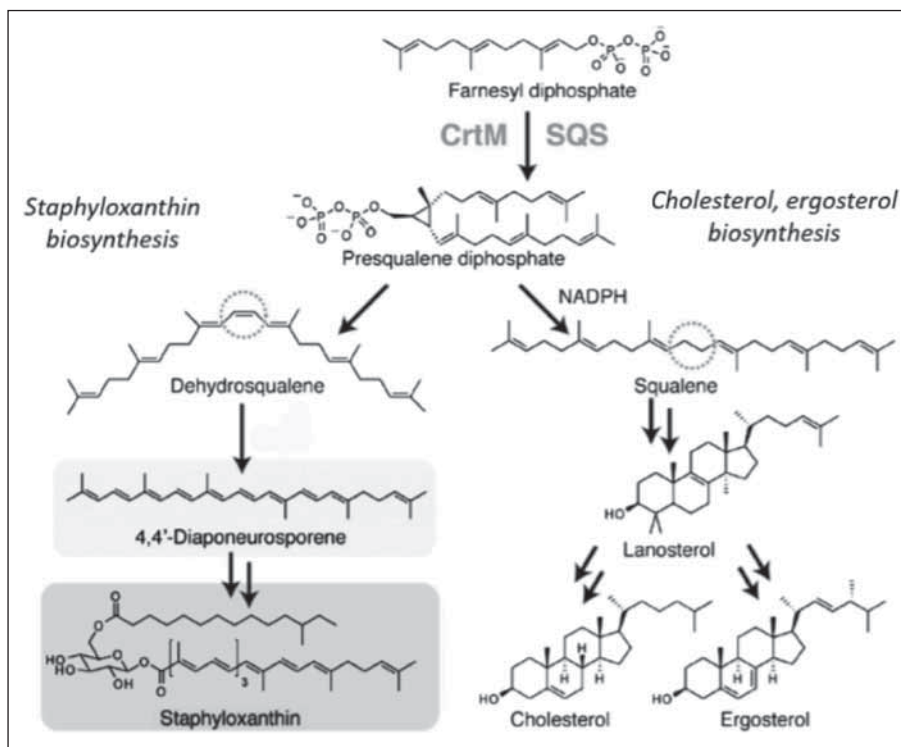


Рис. 4. Роль дегидроскваленсинтазы в процессе биосинтеза стафилоксантина (а) и стеролов (б) [14]

Fig. 4. The role of dehydrosqualene synthase in the biosynthesis of staphyloxanthin (a) and sterols (b) [14]

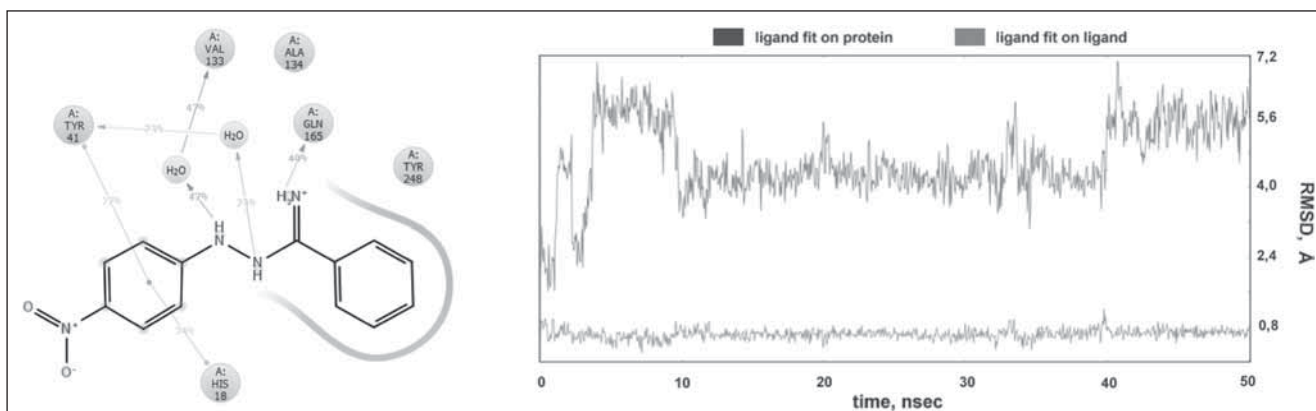


Рис. 5. Взаимодействие соединения 3с с мишенью ЗАСХ

Примечание. Слева – характерные связи для комплекса белок-лиганд, образуемые в течение МД (>20% времени симуляции). Справа – RMSDTи RMSDL.

Fig. 5. Interaction of compound 3b with the target ZACX

Note. At the left: characteristic bonds for the protein-ligand complex formed during MD (> 20% of the simulation time). At the right: RMSDT and RMSDL.

действий синтезированных соединений с потенциальными мишенями. Это дает возможность дальнейшей оптимизации синтезированных структур с учетом полученных данных в процессе проведения молекулярного докинга и молекулярной динамики. Установлено, что из четырех рассматриваемых мишеней, две (2PB1 и ЗАСХ) являются перспективными для разработки новых антибиотических препаратов на основе амидразонов. По результатам молекулярного докинга по отношению к мишени 2PB1 были отобраны соединения 3а и 3б, а к ЗАСХ – соединение 3с. При этом с помощью молекулярной динамики было показано, что несмотря на то, что лиганды могут принимать энергетически невыгодные конформации по отношению к мишени ЗАСХ за счет определенных величин углов при вращении относительно связей амидной группы, с течением времени они занимают стабильное положение в сайте связывания мишени. Эти знания позволяют осуществлять дальнейшую оптимизацию указанных лигандов, чтобы улучшить их связывание с данными мишенями.

Заключение

В работе было проведено предсказательное компьютерное моделирование ряда новых соединений (гидрогалогенидоамидазонов-3) на основе N'-арилбензолкарбоксимидогидразидов.

Таким образом, в ходе проведенного исследования были определены возможные мишени для взаимодействия с производными амидразонов, обоснована их важность в процессах жизнедеятельности исследуемых микроорганизмов. Проведенное компьютерное моделирование взаимодействия синтезированных соединений с отобранными бактериальными и грибковыми мишенями позволило сделать предположение о том, что мишени ЗАСХ *S. aureus* и 2PB1 *C. albicans* могут являться целевыми для соединений класса амидразонов. Также в ходе исследования были выявлены атомарные особенности рассмотренных молекулярных взаимодействий, рассчитаны их численные характеристики, что позволяет в дальнейшем целенаправленно оптимизировать синтезированные структуры с учетом строения целевых мишеней.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература/References

1. Евдокимов А.А., Сенина А.С., Москвин А.В. и др. Синтез, строение и биологическая активность некоторых амидразонов. Бултеровские сообщения. 2014; 39 (8): 87–90. DOI: jbc-01/14-39-8-87. [Evdokimov A.A., Senina A.S., Moskvina A.V. et al. Synthesis, structure and biological activity of some amidrazones. Butlerovskie soobsheniya. 2014; 39 (8): 87–90. DOI: jbc-01/14-39-8-87 (in Russian)]
2. Сенина А.С., Гурина С.В., Москвин А.В. Противомикробная активность гидрогалогенидов амидразонов. Фармация. 2017; 8: 40–4. [Senina A.S., Gurina S.V., Moskvina A.V. Antimicrobial activity of amidrazone hydrohalogenides. Farmatsiya. 2017; 8: 40–4 (in Russian)]
3. Сенина А.С., Москвин А.В., Гурина С.В., Авенирова Е.Л. Биологическая активность гидрогалогенидов амидразонов. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018; 1 (22): 114–9. [Senina A.S., Moskvina A.V., Gurina S.V., Avenirova E.L. Biological activity of hydrohalogenides of amidrazone. Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv. 2018; 1 (22): 114–9 (in Russian)]
4. Harder E. et al. OPLS3: a force field providing broad coverage of drug-like small molecules and proteins. J. Chem. Theory Comput. 2016; 12: 281–96. DOI: 10.1021/acs.jctc.5b00864.
5. Sastry G.M. et al. Protein and ligand preparation: Parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments. J. Comput. Aid. Mol. Des. 2013; 27 (3): 221–34. DOI: 10.1007/s10822-013-9644-8.
6. Schrödinger Release 2018-2: Site Map, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018.
7. Schrödinger Release 2018-2: Glide, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018.
8. Schrödinger Release 2018-2: Lig Prep, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018.
9. Desmond Molecular Dynamics System, D.E. Shaw Research, New York, NY, 2018. Maestro-Desmond Interoperability Tools, Schrödinger, New York, NY, 2018.
10. Beld J. et al. The Phosphopantetheinyl Transferases: Catalysis of a Posttranslational Modification Crucial for Life. Nat. Prod. Rep. 2014; 31 (1): 61–108. DOI: 10.1039/C3NP70054B.
11. Lodha P.H. et al. Characterization of site-directed mutants of residues R58, R59, D116, W340 and R372 in the active site of *E. coli* cystathionine b-lyase. Prorein Science. 2010; 19: 383–91. DOI: 10.1002/pro.308.
12. Nakatani Y. et al. Major Change in Regiospecificity for the Exo-1,3-β-glucanase from *Candida albicans* following Its Conversion to a Glycosynthase. Biochemistry. 2014; 53: 3318–26. DOI: 10.1021/bi500239m.
13. Patrick W.M. et al. Carbohydrate binding sites in *Candida albicans* exo-b-1,3-glucanase and the role of the Phe-Phe «clamp» at the active site entrance. FEBS J. 2010; 277: 4549–61. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2010.07869.x.
14. Lin F.-Y. et al. A Mechanism of action and inhibition of dehydrosqualene synthase. PNAS. 2010; 107 (50): 21337–42. DOI: 10.1126/science.1153018.

Поступила 10 февраля 2020г.

Received 10 February 2020

Принята к публикации 16 ноября 2020 г.

Accepted 16 November 2020