

МИНОБРНАУКИ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра общей и неорганической химии  
наименование кафедры

**Молекулярный импринтинг моно- и полисахаридов: теория и практика**

**АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТРСКОЙ РАБОТЫ**

Студентки 2 курса 251 группы

направления 04.04.01 «Химия»

код и наименование направления

Института химии

наименование факультета

Соболевой Полины Михайловны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

Профессор кафедры, д.х.н., доцент

должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

дата, подпись

Н.А. Бурмистрова

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой:

д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

дата, подпись

И.Ю. Горячева

инициалы, фамилия

Саратов 2022

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** В настоящее время большое внимание уделяется разработке, модификации и применению молекулярно импринтированных полимеров (МИП) в качестве простого искусственного аналога природных рецепторных систем, способных к селективному связыванию различных аналитов. Использование МИП для эффективной доставки лекарств является актуальным благодаря уникальным транспортным свойствам данных материалов. В частности, МИП характеризуются повышенным сродством матрицы к функциональному мономеру, что увеличивает время пребывания лекарственного средства *in vivo/in vitro*, высокой способностью материала МИП к загрузке лекарственного средства, высокой стабильностью и устойчивостью к различным условиям среды. Однако необходимо учитывать несколько дополнительных факторов, прежде чем МИП можно будет использовать в приложениях *in vivo*.

Действительно, оценка биосовместимости получаемых материалов является одним из ключевых аспектов при выборе матричных молекул. В этом отношении использование природных полимеров (например, белков) в качестве исходной полимерной матрицы (процесс биоимпринтинга) имеет преимущество по сравнению с традиционно используемым процессом молекулярного импринтинга, в котором образование селективных сайтов связывания происходит в синтетической полимерной матрице. Хотя использование импринтированных белков (ИБ) в качестве систем доставки лекарств является многообещающим, многообразие матричных молекул и молекул аналитов, а также постоянное совершенствование и проверка эффективности полученных систем значительно усложняют выбор подходящей системы и увеличивают количество проводимых экспериментов, что явно указывает на значительные растраты в исследованиях. Кроме того, набирает популярность доставка различных макромолекул, например, белков или полисахаридов. Для рационального проектирования таких сложных систем требуется подход,

который на ранних этапах исследования может дать четкое понимание механизма межмолекулярного взаимодействия и его возможные преимущества.

С развитием компьютерных технологий исследование лиганд-белковых взаимодействий получило широкое распространение в современной науке. Причиной высокой актуальности стало повышение эффективности поиска новых лекарств за счет использования методов молекулярного моделирования и анализа большого объема данных. Зачастую целью разработки является подбор малых молекул, которые ориентированы на определённый участок мишени с известными свойствами и функциями. В случае ИБ блокирование функционального участка рецептора не имеет первостепенного значения, поэтому необходимо провести поиск предпочтительного сайта связывания для каждого лиганда. Использование широкого спектра инструментов и методов компьютерного моделирования для изучения ИБ как лиганд-белкового комплекса позволит оптимизировать процесс выбора матричных молекул и молекул лекарства, а также оценить способность ИБ к загрузке лекарственного средства, что в свою очередь обеспечит выгодное воздействие на экономику и окружающую среду за счет экономии затрат, связанных с химическими веществами, их безопасной утилизацией и временем.

**Целью работы** является моделирование лиганд-белковых взаимодействий между бычьим сывороточным альбумином (БСА) и фрагментами гиалуроновой кислоты (ГК) для приложений биоимпринтинга.

Достижение поставленной цели предусматривает решение следующих задач:

1. Изучение влияния рН среды на формирование лиганд-белковых взаимодействий.
2. Оценка влияния различной подготовки трехмерных структур лигандов на результаты моделирования.
3. Сравнительный анализ результатов моделирования лиганд-белковых взаимодействий различными стратегиями молекулярного докинга.
4. Изучение динамики полученных лиганд-белковых комплексов.

## 5. Оценка энергии связывания полученных лиганд-белковых комплексов.

### **Научная новизна работы.**

- Изучено влияние различных факторов на взаимодействия между молекулой-шаблоном и матричным белком при компьютерном моделировании системы.
- Определен алгоритм применения методов молекулярного моделирования. Показана возможность применения методов молекулярного моделирования для теоретического изучения процесса биоимпринтинга.

**Практическая значимость работы.** Показана перспективность использования моделирования лиганд-белковых взаимодействий при разработке систем доставки лекарств на основе технологии биоимпринтинга.

**Материалы и методы исследования.** Моделирование лиганд-белковых комплексов выполнено с помощью программного пакета Schrödinger-Suite-2021. Структуры белков взяты из Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (RCSB PDB) [52]. Квантово-химические расчеты проводили с использованием программного пакета Firefly v. 8.1.0 [9], частично основанного на исходном коде системы GAMESS [10], на вычислительном кластере Саратовского Государственного Университета. Трехмерная структура БСА (PDB ID: 4F5S) получена из RCSB PDB. Модель белка перед расчетами была подготовлена: добавлены недостающие атомы водорода, присвоены частичные заряды с использованием силового поля OPLS3, подготовлены протонированные состояния и удалена кристаллизационная вода. После этого применялась ограниченная минимизация в вакууме для оптимизации сети водородных связей в структуре наблюдаемого белка. Минимизация проводилась с использованием силового поля OPLS3 и прекращалась, когда среднеквадратичное отклонение (RMSD) достигало максимальной отсечки 0,30 Å°.

Для того, чтобы учесть влияние различных способов подготовки лигандов на производительность компьютерного моделирования химические 3D структуры полисахаридных фрагментов (4 соединения) были получены двумя способами:

- (1) Структуры загружены из базы данных PubChem. Минимизация энергии проводилась с помощью силового поля OPLS3. Затем все соединения были подготовлены с помощью модуля Ligprep.
- (2) Структуры были построены с помощью программы Schrodinger и оптимизированы с помощью квантово-химических расчетов. Оптимизацию геометрии проводили методом последовательного приближения с использованием неэмпирического метода RHF (Restricted Hartree-Fock) и последовательным применением базисных наборов 3-21G, 6-31G, 6-311G. Выбор базиса определялся точностью расчета.

Для процедуры молекулярного докинга были выбраны статистически более частые сайты контактов молекул БСА.

Процедура стыковки выполнялась в двух вариантах – полужесткий и гибкий докинг. Первый – в режиме стандартной точности при следующих условиях: жесткий белок и гибкий лиганд, размер матрицы 15 Å. Второй – с использованием протокола принудительного позиционирования лиганда при следующих условиях: гибкий белок и лиганд, размер матрицы 15 Å, аминокислоты в пределах 5 Å от лиганда были ограничены для оптимизации влияния лиганда.

Функциональные взаимодействия между фрагментами полисахаридов и БСА, полученные после процедуры полужесткого молекулярного докинга, изучались с помощью полноатомного моделирования методом МД с учетом гибкости и динамики всех молекул. Подготовленные структуры помещали в кубическую область симуляции с буферной зоной 10 Å от поверхности белка для всех наблюдаемых молекулярных моделей. Во всех симуляциях в качестве растворителя использовалась модель воды TIP3P. Заряд системы нейтрализовали добавлением соответствующих ионов. Моделирование проводили при 310 К (37

°C) в среде NPT (постоянное давление, температура, количество частиц). Период регистрируемой моделируемой динамики составил 10 нс.

**Структура и объем работы.** Выпускная квалификационная работа (ВКР) состоит из введения, двух глав, заключения и списка использованных источников. В тексте работы содержатся таблицы, уравнения и графические иллюстрации. Общий объем ВКР составляет 65 страниц, включая 34 рисунка и 2 таблицы.

### **Основное содержание работы.**

В главе 1 представлен обзор литературы, в котором обсуждаются современные методы доставки лекарственных средств для лечения заболеваний мочевого пузыря, проблемы и подходы к разработке систем доставки на основе технологии молекулярного импринтинга. Показаны перспективы применения молекулярного моделирования.

В главе 2 описаны материалы и методы, используемые в работе, обсуждаются взаимодействия между БСА и фрагментами полисахаридов, а также представлен сравнительный анализ полученных данных и его результаты.

### **Молекулярный докинг**

В этой работе стратегии полужесткого и гибкого молекулярного докинга использовались для стыковки БСА с четырьмя лигандами (Рис. 1). Моделирование проводили при разных рН для теоретического изучения системы на различных этапах процесса биоимпринтинга. Кроме того, сравнили влияние различной подготовки трехмерной структуры лигандов на результаты моделирования.

На основе результатов молекулярного докинга мы определили функциональные аминокислоты, которые предпочтительно связываются с лигандами. Для полученных комплексов провели расчет свободной энергии

связывания ( $\Delta G_{\text{bind}}$ ). Сравнительный анализ результатов использования различных стратегий молекулярного докинга показал формирование наиболее выгодных комплексов при использовании стратегии гибкого докинга (Рис. 2). Установили, что для получения более точного результата моделирования необходимо учитывать подвижность белковой молекулы.

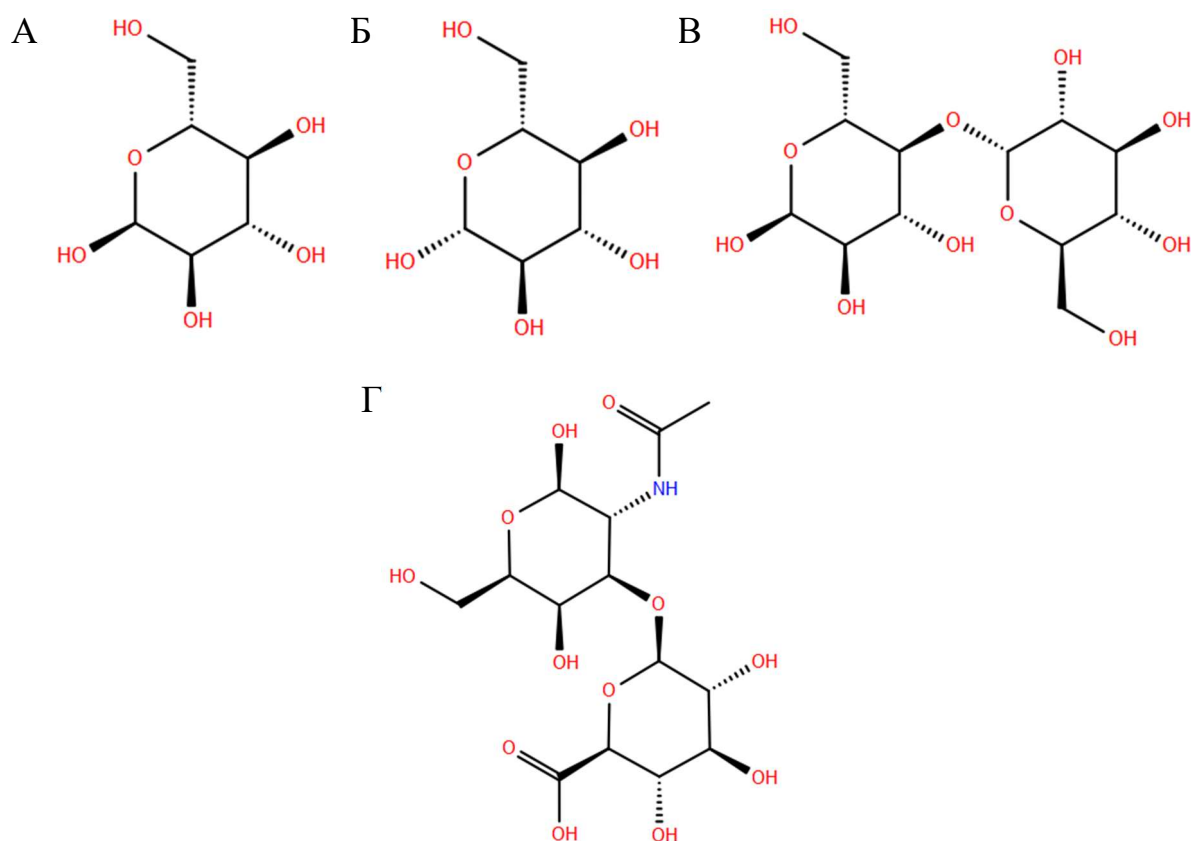


Рисунок 1 – Структуры исследуемых лигандов: альфа-D-глюкопираноза (А), бета-D-глюкопираноза (Б), β-мальтоза (α-D-глюкопиранозил-(1-4)-β-D-глюкопираноза) (В), фрагмент гиалуроновой кислоты (Г)

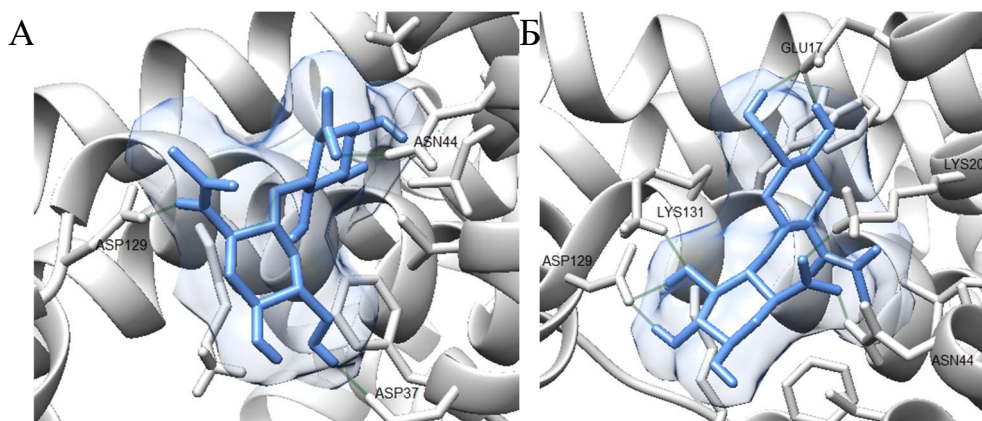


Рис. 2 Потенциальный сайт связывания фрагмента гиалуроновой кислоты и БСА при рН8, полученный методом полужесткого (А) и гибкого (Б) докинга

### Молекулярная динамика

Полученные методом полужесткого молекулярного докинга лиганд-белковые комплексы были изучены методом молекулярной динамики. В частности, результирующие комплексы изучались с помощью полноатомного моделирования в присутствии растворителя с учетом гибкости и динамики всех молекул. После чего проводили анализ траектории и лиганд-белковых контактов в течение симуляции для каждой системы.

Показали, что D-глюкопираноза и БСА не формируют стабильный комплекс при рН8. Это связано с тем, что при рН8 в присутствии альбумина происходит раскрытие пиранозного цикла глюкозы и она неферментативно взаимодействует с белком, т.е. происходит реакция гликации.

При моделировании комплекса между БСА и фрагментом гиалуроновой кислоты установили, что при рН 8 белок заряжен отрицательно, точно так же, как и гиалуроновая кислота, которая депротонируется и присутствует в форме отрицательно заряженного гиалуроната. Показали, что несмотря на глобально отрицательно заряженную молекулу альбумина, при рН 8 на поверхности белка существуют положительно заряженные части, которые действуют как сайты связывания лиганда. Таким образом, в ходе моделирования показали



возможность формирования межмолекулярного взаимодействия альбумина с гиалуроновой кислотой (Рис. 3).

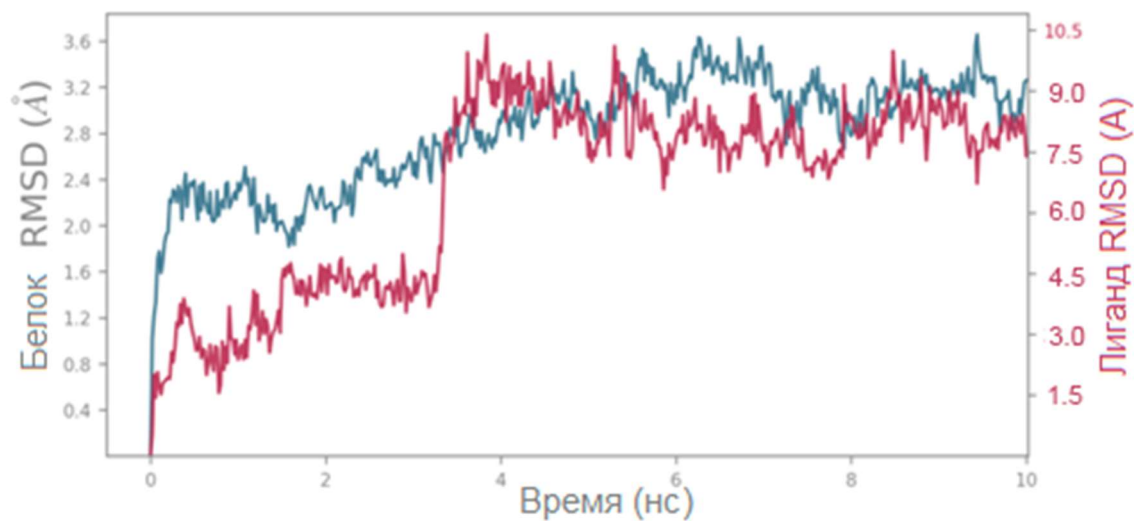


Рисунок 3 – Среднее квадратичное стандартное отклонение комплекса фрагмента гиалуроновой кислоты и бычьего сывороточного альбумина, при рН8

Таким образом, применение методов молекулярного моделирования позволяет оценивать различные характеристики взаимодействия между молекулой-шаблоном и матричным белком и является перспективным для рационального проектирования системы на основе биоимпринтинга.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведен анализ результатов моделирования лиганд-белковых взаимодействий между БСА и фрагментами глюкозы и ГК для приложений биоимпринтинга. Показана возможность формирования соответствующих комплексов при разных рН.

2. Изучено влияние рН среды на формирование лиганд-белковых взаимодействий между БСА и фрагментами глюкозы и ГК. Показана возможность формирования устойчивого комплекса между БСА и D-глюкопиранозой при рН 3. Подтверждено, что при рН 8 формирование подобного комплекса не происходит, т.к. в присутствии альбумина происходит раскрытие пиранозного цикла глюкозы и она неферментативно взаимодействует с белком, что согласуется с экспериментальными данными.

3. Оценено влияние различной подготовки трехмерных структур лигандов на результаты молекулярного докинга. Показано незначительное влияние пути оптимизации исходной геометрии лиганда на позиционирование лиганда в сайте связывания.

4. Анализ результатов стратегий полужесткого и гибкого молекулярного докинга в совокупности позволяет выявить функциональные аминокислоты, формирующие контакт в ходе динамики лиганд-белкового комплекса.

5. Изучение динамики полученных комплексов позволило зарегистрировать все функциональные аминокислоты, участвующие во взаимодействии с лигандом во время симуляции и оценить стабильность сформировавшихся лиганд-белковых контактов.

6. Оценена энергия связывания полученных лиганд-белковых комплексов. Показано, что гиалуроновая кислота формирует наиболее стабильные комплексы с БСА при различных рН.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Lewis S.A. Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2000. Vol. 278, № 6.
2. Soler R. et al. Urinary glycosaminoglycans as biomarker for urothelial injury: is it possible to discriminate damage from recovery? // *Urology*, 2008. Vol. 72, № 4. P. 937–942.
3. Fang Z., Xu K. Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: a Review and an Update // *Curr. Bladder Dysfunct. Rep. Current Medicine Group LLC* 1, 2016. Vol. 11, № 4. P. 391–398.
4. Dasgupta J., Tincello D.G. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: an update // *Maturitas*, 2009. Vol. 64, № 4. P. 212–217.
5. Parsons C.L. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis // *Urology*, 2007. Vol. 69, № 4 Suppl.
6. Kurth K.H., Lowell Parsons C. The interstitial cystitis syndrome: Intravesical and oral treatment // *Eur. Urol. Suppl. Elsevier*, 2003. Vol. 2, № 4. P. 2–9.
7. Zupančič D., Romih R. Immunohistochemistry as a paramount tool in research of normal urothelium, bladder cancer and bladder pain syndrome // *Eur. J. Histochem. PAGEPress*, 2021. Vol. 65, № 2. P. 3242.
8. Rosamilia A. Painful bladder syndrome/interstitial cystitis // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2005. Vol. 19, № 6. P. 843–859.
9. Karsenty G. et al. Efficacy of Interstitial Cystitis Treatments: A Review // *EAU-EBU Updat. Ser.* 2006. Vol. 4, № 2. P. 47–61.
10. GuhaSarkar S., Banerjee R. Intravesical drug delivery: Challenges, current status, opportunities and novel strategies // *Journal of Controlled Release*. 2010. Vol. 148, № 2. P. 147–159.

11. Neuhaus J., Schwalenberg T. Intravesical treatments of bladder pain syndrome/interstitial cystitis // *Nat Rev Urol*, 2012. Vol. 9, № 12. P. 707–720.
12. Goddard J.C., Janssen D.A.W. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis // *International Urogynecology Journal*. Springer London, 2018. Vol. 29, № 7. P. 933–942.
13. Cicione A. et al. Intravesical treatment with highly-concentrated hyaluronic acid and chondroitin sulphate in patients with recurrent urinary tract infections: Results from a multicentre survey // *J. Can. Urol. Assoc. Canadian Medical Association*, 2014. Vol. 8, № 9-10 OCTOBER. P. E721–E727.
14. Hauser P.J. et al. Restoring barrier function to acid damaged bladder by intravesical chondroitin sulfate // *J Urol*, 2009. Vol. 182, № 5. P. 2477–2482.
15. Bhavanandan V.P. et al. Use of glycosaminoglycans in the treatment of interstitial cystitis: A strategy to improve efficacy // *Int. Congr. Ser.* 2001. Vol. 1223, № C. P. 227–237.
16. Giusto L.L., Zahner P.M., Shoskes D.A. An evaluation of the pharmacotherapy for interstitial cystitis // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd, 2018. Vol. 19, № 10. P. 1097–1108.
17. Rooney P. et al. Hyaluronic acid decreases IL-6 and IL-8 secretion and permeability in an inflammatory model of interstitial cystitis // *Acta Biomater*. Elsevier Ltd, 2015. Vol. 19. P. 66–75.
18. Zacchè M.M., Srikrishna S., Cardozo L. Novel targeted bladder drug-delivery systems: A review // *Research and Reports in Urology*. Dove Medical Press Ltd., 2015. Vol. 7. P. 169–178.

19. Chuang Y.C. et al. Intravesical liposome versus oral pentosan polysulfate for interstitial cystitis/painful bladder syndrome // *J Urol*, 2009. Vol. 182, № 4. P. 1393–1400.
20. Belbruno J.J. *Molecularly Imprinted Polymers* // *Chem. Rev. American Chemical Society*, 2019. Vol. 119, № 1. P. 94–119.
21. Mosbach K., Ramström O. The Emerging Technique of Molecular Imprinting and Its Future Impact on Biotechnology // *Bio/Technology* 1996 142. Nature Publishing Group, 1996. Vol. 14, № 2. P. 163–170.
22. Liu J. et al. Bioimprinted protein exhibits glutathione peroxidase activity // *Anal. Chim. Acta. Elsevier*, 2004. Vol. 504, № 1. P. 185–189.
23. Sleep D. Albumin and its application in drug delivery // *Expert Opin. Drug Deliv. Informa Healthcare*, 2015. Vol. 12, № 5. P. 793–812.
24. Dockal M., Carter D.C., Rüker F. The Three Recombinant Domains of Human Serum Albumin: STRUCTURAL CHARACTERIZATION AND LIGAND BINDING PROPERTIES // *J. Biol. Chem. Elsevier*, 1999. Vol. 274, № 41. P. 29303–29310.
25. Ghuman J. et al. Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin // *J. Mol. Biol. Academic Press*, 2005. Vol. 353, № 1. P. 38–52.
26. Fanali G. et al. Human serum albumin: From bench to bedside // *Mol. Aspects Med. Pergamon*, 2012. Vol. 33, № 3. P. 209–290.
27. Bujacz A. Structures of bovine, equine and leporine serum albumin // *Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.* 2012. Vol. 68, № 10. P. 1278–1289.
28. Schmitt C. et al. Structure and Technofunctional Properties of Protein-Polysaccharide Complexes: A Review // *TAYLOR & FRANCIS* , 2010. Vol. 38, № 8. P. 689–753.

29. Xu S. et al. Characteristics of Complexes Composed of Sodium Hyaluronate and Bovine Serum Albumin // Chem. Pharm. Bull. The Pharmaceutical Society of Japan, 2000. Vol. 48, № 6. P. 779–783.
30. Lenormand H., Deschrevel B., Vincent J.C. pH effects on the hyaluronan hydrolysis catalysed by hyaluronidase in the presence of proteins: Part I. Dual aspect of the pH-dependence // Matrix Biol. 2010. Vol. 29, № 4. P. 330–337.
31. Lenormand H., Vincent J.C. PH effects on the hyaluronan hydrolysis catalysed by hyaluronidase in the presence of proteins: Part II. the electrostatic hyaluronan - Protein complexes // Carbohydr. Polym. 2011. Vol. 85, № 2. P. 303–311.
32. Lenormand H., Amar-Bacoup F., Vincent J.C. PH effects on the hyaluronan hydrolysis catalysed by hyaluronidase in the presence of proteins. Part III. The electrostatic non-specific hyaluronan-hyaluronidase complex // Carbohydr. Polym. 2011. Vol. 86, № 4. P. 1491–1500.
33. Park J.M. et al. Effects of Protein Charge Heterogeneity in Protein-Polyelectrolyte Complexation // Macromolecules. American Chemical Society, 1992. Vol. 25, № 1. P. 290–295.
34. Mattison K.W., Dubin P.L., Brittain I.J. Complex Formation between Bovine Serum Albumin and Strong Polyelectrolytes: Effect of Polymer Charge Density // J. Phys. Chem. B. American Chemical Society, 1998. Vol. 102, № 19. P. 3830–3836.
35. Murakami T. et al. Influence of synovia constituents on tribological behaviors of articular cartilage // Frict. 2013 12. Springer, 2013. Vol. 1, № 2. P. 150–162.
36. Grymonpré K.R. et al. Identification by integrated computer modeling and light scattering studies of an electrostatic serum albumin-hyaluronic acid binding site // Biomacromolecules. 2001. Vol. 2, № 2. P. 422–429.

37. Beldowski P. et al. Albumin–hyaluronan interactions: Influence of ionic composition probed by molecular dynamics // *Int. J. Mol. Sci.* MDPI, 2021. Vol. 22, № 22. P. 12360.
38. Sajini T., Mathew B. A brief overview of molecularly imprinted polymers: Highlighting computational design, nano and photo-responsive imprinting // *Talanta Open.* Elsevier, 2021. Vol. 4. P. 100072.
39. Luliński P. et al. Dopamine-Imprinted Polymers: Template-Monomer Interactions, Analysis of Template Removal and Application to Solid Phase Extraction // *Mol.* 2007, Vol. 12, Pages 2434-2449.
40. Saloni J., Walker K., Hill G. Theoretical investigation on monomer and solvent selection for molecular imprinting of nitrocompounds // *J. Phys. Chem. A.* American Chemical Society, 2013. Vol. 117, № 7. P. 1531–1534.
41. Nicholls I.A. et al. Theoretical and computational strategies for the study of the molecular imprinting process and polymer performance // *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2015. Vol. 150. P. 25–50.
42. Chianella I. et al. Computational design and synthesis of molecularly imprinted polymers with high binding capacity for pharmaceutical applications-model case: Adsorbent for abacavir // *Anal. Chim. Acta.* Elsevier, 2006. Vol. 559, № 1. P. 73–78.
43. Piletska E. et al. Biotin-specific synthetic receptors prepared using molecular imprinting // *Anal. Chim. Acta.* Elsevier, 2004. Vol. 504, № 1. P. 179–183.
44. Piletska E. V. et al. Towards the development of multisensor for drugs of abuse based on molecular imprinted polymers // *Anal. Chim. Acta.* Elsevier, 2005. Vol. 542, № 1. P. 111–117.

45. Farrington K., Magner E., Regan F. Predicting the performance of molecularly imprinted polymers: Selective extraction of caffeine by molecularly imprinted solid phase extraction // *Anal. Chim. Acta. Elsevier*, 2006. Vol. 566, № 1. P. 60–68.
46. Farrington K., Regan F. Investigation of the nature of MIP recognition: The development and characterisation of a MIP for Ibuprofen // *Biosens. Bioelectron. Elsevier*, 2007. Vol. 22, № 6. P. 1138–1146.
47. Liu Y. et al. Study of the properties of molecularly imprinted polymers by computational and conformational analysis // *Anal. Chim. Acta. Elsevier*, 2007. Vol. 581, № 1. P. 137–146.
48. Kryscio D.R. et al. Molecular docking simulations for macromolecularly imprinted polymers // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2011. Vol. 50, № 24. P. 13877–13884.
49. Mollnelli A. et al. Analyzing the mechanisms of selectivity in biomimetic self-assemblies via IR and NMR spectroscopy of prepolymerization solutions and molecular dynamics simulations // *Anal. Chem. Anal Chem*, 2005. Vol. 77, № 16. P. 5196–5204.
50. Monti S. et al. Towards the design of highly selective recognition sites into molecular imprinting polymers: A computational approach // *Biosens. Bioelectron. Elsevier*, 2006. Vol. 22, № 1. P. 153–163.
51. Wang R., Lu Y., Wang S. Comparative evaluation of 11 scoring functions for molecular docking // *J. Med. Chem. American Chemical Society* , 2003. Vol. 46, № 12. P. 2287–2303.
52. Berman H.M. et al. The Protein Data Bank // *Nucleic Acids Res. Nucleic Acids Res*, 2000. Vol. 28, № 1. P. 235–242.
53. Lyne P.D., Lamb M.L., Saeh J.C. Accurate prediction of the relative potencies of members of a series of kinase inhibitors using molecular docking and MM-GBSA



scoring // J. Med. Chem. American Chemical Society , 2006. Vol. 49, № 16. P. 4805–4808.

54. Wang Y. et al. Structural Mechanism of Ring-opening Reaction of Glucose by Human Serum Albumin // J. Biol. Chem. Elsevier, 2013. Vol. 288, № 22. P. 15980–15987.