

УДК 539.6:541.571.9:541.572.52:541.6

**МОДЕЛИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСОВ ИЗОФОРМЫ 1A2 ЦИТОХРОМА P450
С СУБСТРАТАМИ**

© 2009 А.А. Погребной*, М.А. Гришина, В.А. Потемкин

*Челябинский государственный университет**Статья поступила 25 ноября 2008 г.*

С применением 3D-QSAR алгоритма CiS проведено моделирование комплексов 17 субстратов с изоформой 1A2 цитохрома P450 при использовании в качестве основы для моделирования комплекса 2H14 из базы данных PDB. Рассмотрено расположение молекул субстратов в полости изоформы 1A2, проанализирована ориентация реакционных центров молекул относительно гема и исследован характер взаимодействия между субстратами и аминокислотными остатками активного сайта. Структуры полученных при моделировании комплексов позволяют объяснять направление метаболизма в случае реакций деметилирования и ряда реакций гидроксирования, что делает возможным применение алгоритма CiS для прогнозирования направления процессов метаболизма.

Ключевые слова: докинг, моделирование, комплекс, субстрат, PCA, P450, 1A2, 2H14.

Список используемых сокращений: NNK — 4-(метилнитрозоамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанол; MPTP — 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин; CMV423 — 2-хлоро-3-пиридин-3-ил-5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбоксамид.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка современных лекарственных средств в качестве одного из этапов предполагает исследование характера метаболизма потенциальных лекарств. При этом особое внимание уделяется исследованию метаболизма веществ с участием различных изоформ цитохрома P450, играющих важную роль в процессах детоксикации чужеродных веществ. Одним из перспективных направлений в исследовании метаболизма является прогнозирование метаболических свойств веществ с использованием методов компьютерного моделирования.

Изоформа цитохрома P450 1A2 относится к числу наиболее распространенных изоформ печени человека. С участием изоформы 1A2 происходит окисление большого числа ксенобиотиков, в том числе лекарственных веществ. Усилиями различных групп исследователей к настоящему моменту выяснены особенности структуры субстратов изоформы 1A2 [1, 2], созданы различные QSAR модели [2, 3], построены 3D модели структуры данной изоформы, основанные на структурах бактериальных изоформ с высокой степенью гомологичности к 1A2 [1, 4, 5]. Недавним значительным достижением в исследовании изоформы 1A2 явилось установление структуры ее комплекса с α -нафтофлавоном по данным PCA (регистрационный код в PDB — 2H14) [6], что открывает возможность для разработки более совершенных моделей субстратной специфичности по отношению к этой изоформе.

В настоящей работе для моделирования комплексов 17 субстратов с изоформой 1A2 использовали структуру 2H14. Данные о константах Михаэлиса, характеризующих средство суб-

* E-mail: alpha@74mail.ru

Т а б л и ц а 1

Субстраты изоформы цитохрома P450 1A2, использованные для моделирования комплексов

Субстрат	Реакция	K_M , мкмоль/л	Группа	$d(Fe...X)$, Å	$d(Fe...Y)$, Å
Ацетаминофен	Окисление в хинонимин; 3-Гидроксилирование	3430 [7]	1	7,44	6,99
Хлорпромазин	7-Гидроксилирование	3,4 [8]	1	4,22	4,03
Эстрон	2-Гидроксилирование	14 [9]	1	4,28	4,50
Мексилетин	<i>n</i> -Гидроксилирование; 2-Гидроксилирование	15 [10]	1	5,68	6,36
(R)-напроксен	О-деметилирование	123 [11]	1	3,51	5,30
(S)-напроксен	О-деметилирование	189,5 [12]	1	3,58	5,06
9- <i>цис</i> -Ретиналь	Окисление альдегидной группы	91 [13]	1	4,57	5,24
Ретиналь	Окисление альдегидной группы	356 [13]	1	4,70	4,89
NNK	N-деалкилирование	380 [14]	2	6,33	4,48
Амитриптилин	N-деметилирование	83 [15]	2	3,03	5,22
МРТР	N-деметилирование	2246 [16]	2	3,72	4,41
Нортриптилин	N-деметилирование	86 [17]	2	3,23	6,23
Фенацетин	О-деэтилирование	31 [18]	2	4,87	3,56
CMV423	8-Гидроксилирование	50 [19]	2	7,39	4,88
Афлатоксин В1	8,9-Эпоксидирование	41 [20]	—	11,24	3,99
Пулегон	Метил-гидроксилирование	94 [21]	—	11,67	6,28
Бромдихлорметан	C-окисление	60 [22]	—	9,53	8,54

Примечание. d — расстояние от атома железа гема до ближайших атомов субстрата, относящихся ($Fe...X$) и не относящихся ($Fe...Y$) к реакционному центру.

стратов к изоформе, и направлениях метаболических превращений получены из литературных источников [7—22] (табл. 1).

Моделирование ориентации молекул субстратов в полости изоформы проведено с использованием 3D-QSAR алгоритма CiS. Данный алгоритм рассматривает молекулы с учетом их конформационного многообразия и допускает возможность конформационной подстройки белковой части моделируемого комплекса. Алгоритм не требует априорного предположения ориентации молекул и позволяет определить их расположение в полости моделируемого комплекса с удовлетворительным качеством, в том числе и в случаях достаточно различающихся по структуре молекул.

В полученных при моделировании комплексах рассмотрены особенности расположения молекул субстратов в полости изоформы и характер взаимодействия между субстратами и изоформой. Исследовано расположение реакционных центров молекул субстратов относительно атома железа гема с целью определения возможности прогнозирования направлений метаболических реакций, катализируемых изоформой 1A2 цитохрома P450.

МЕТОДИКА РАСЧЕТА

Конформационный анализ. Для поиска конформеров субстратов изоформы 1A2 использован алгоритм MultiGen [23], являющийся модификацией методов, представленных в [24, 25]. Алгоритм производит отбор конформеров, энергия которых отличается от энергии конформера, соответствующего глобальному минимуму энергии (полная энергия, рассчитанная в ММ3) не более чем на 3 ккал/моль.

Определение ориентации молекул. С использованием алгоритма CiS для субстратов исследуемой выборки проведен отбор активных конформеров, обладающих наибольшей аффинностью к изоформе.

Решение данных задач основано на построении модельного комплекса, имитирующего реальную структуру комплекса "изоформа—субстрат". Данный подход аналогичен подходу, применяемому в алгоритме BiS/MC [26, 27], ранее успешно использованному для поиска активных конформеров и определению их ориентации в полости реального рецептора при анализе биологической активности ингибиторов р38 MAP киназы [26], выявлении деталей механизма действия ДНК-антиметаболитов, ингибиторов дигидрофолатредуктазы [27], исследовании ингибиторов fXa, 5-HT_{1A}, α₁-AR [28]. Основным отличием алгоритма CiS от алгоритма BiS/MC является учет жесткости рецептора путем оценки силовых постоянных взаимодействия (κ_m) молекулы с каждым m -м атомом модельного рецептора по формуле:

$$\kappa_m = \frac{kT}{A_m^2},$$

где k — постоянная Больцмана; T — температура; A_m — амплитуда смещения m -го атома модельного рецептора относительно положения равновесия при взаимодействии с серией молекул выборки. Данный учет позволяет с большей точностью воспроизводить структуру реального комплекса.

Молекулярный докинг. Молекулы субстратов исследуемой выборки в наиболее активных конформационных формах, ориентированные алгоритмом CiS, были помещены в полость изоформы 1A2 с использованием подхода, описанного в [26, 27].

Использование алгоритма CiS для определения ориентации молекул в полости изоформы 1A2 требует наличия в выборке хотя бы одной молекулы, расположение которой в полости изоформы известно из экспериментальных данных. В настоящей работе в качестве такой молекулы использована молекула ингибитора изоформы 1A2 α-нафтофлавона, структура комплекса которого с изоформой 1A2 определена экспериментально по данным PCA (регистрационный код в PDB — 2H14) [6]. Величина rK_M для α-нафтофлавона была предсказана с использованием модельного комплекса, предварительно построенного только для субстратов этой изоформы.

Структура полученных комплексов была оптимизирована в силовом поле ММ3 при зафиксированной структуре белка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В молекулах субстратов, ориентированных алгоритмом CiS, рассмотрено расположение в пространстве реакционных центров. В качестве реакционных центров рассматривали подвергающиеся гидроксированию атомы углерода и связанные с ними атомы водорода. В случае реакции деалкилирования рассматривали атомы, между которыми происходит разрыв связи, а также атомы водорода, связанные с данными атомами.

Найдено, что для 14 из 17 рассматриваемых субстратов реакционные центры располагаются в двух областях пространства. Полученное наблюдение позволило выделить две группы субстратов, в каждой из которых реакционные центры находятся на относительно небольшом расстоянии друг от друга (рис. 1). В группу 1 были включены ацетаминофен, хлорпромазин, эстрон, мексилетин, (R)-напроксен, (S)-напроксен, 9-цис-ретиаль, ретиаль. В группу 2 были включены NNK, амитриптилин, МРТР, нортриптилин, фенацетин, CMV423.

Было проведено построение модельных комплексов отдельно для каждой из групп, в состав которых был включен α-нафтофлавон. Коэффициенты корреляции R и качество, определенное по технике "скользящий контроль" ($cR2$), составили для группы 1 — $R = 0,98$ и $cR2 = 0,94$ и для группы 2 — $R = 1,00$ и $cR2 = 0,99$. При этом соответствующие характеристики для выборки, включающей все субстраты, составляли $R = 0,77$ и $cR2 = 0,31$.

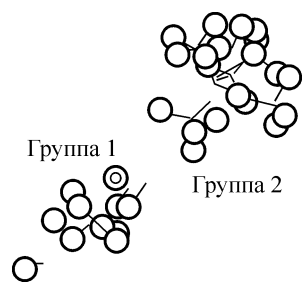


Рис. 1. Суперпозиция реакционных центров 14 субстратов изоформы 1A2. Выделены атомы водорода

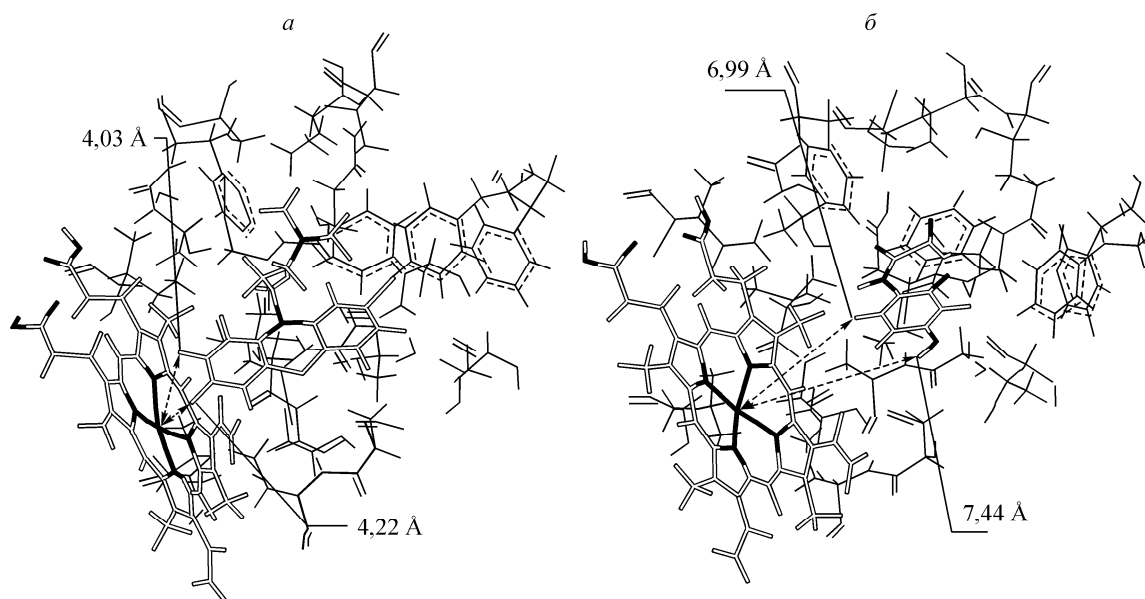


Рис. 2. Расположение молекул хлорпромазина — *a* и ацетаминофена — *б* в полости изоформы 1A2 по результатам моделирования.

Показаны только аминокислотные остатки, имеющие сокращенные контакты с молекулами исследуемой выборки. Выделены молекулы субстратов и гем

Построение модельных комплексов показало, что реакционные центры молекул субстратов характеризуются смещением относительно атома водорода в положении 4 бензольного кольца молекулы α -нафтофлавона на величину от 1,36 до 4,23 Å для группы 1 и от 1,14 до 4,90 Å для группы 2. α -Нафтофлавон является ингибитором изоформы 1A2 и не подвергается окислению с участием этой изоформы, однако именно атом водорода в положении 4 бензольного кольца расположен ближе всего к атому железа гема. Таким образом, можно считать, что модельные комплексы воспроизводят ориентации молекул субстратов, близкие к реальным.

После оптимизации структуры комплексов субстратов с изоформой 1A2 было рассмотрено расположение реакционных центров молекул субстратов относительно атома железа гема. Для молекул мексилетина, (*R*)-напроксена, (*S*)-напроксена, 9-*цис*-ретиная (группа 1) и амитриптилина, МРТР, нортриптилина (группа 2) найдено, что расположение реакционных центров указывает на возможность протекания именно тех метаболических превращений, которые наблюдаются экспериментально. Ближайшие атомы, относящиеся к реакционным центрам перечисленных молекул, расположены от атома железа гема на расстоянии от 3,03 до 5,68 Å (см. табл. 1), что допускает возможность взаимодействия этих атомов с координированным у железа гема кислородом в случае образования соответствующего кислородного комплекса. Другие атомы этих молекул, не относящиеся к реакционным центрам, расположены на большем расстоянии от атома железа гема.

Для молекул хлорпромазина, эстрогена, ретиная (группа 1) соотношение расстояний от атомов, принадлежащих и не принадлежащих к реакционным центрам субстратов, до атома железа гема не позволяет сделать однозначный вывод о протекании метаболических реакций, наблюдаемых экспериментально. Например, найденное в результате моделирования расположение молекулы хлорпромазина в полости изоформы 1A2 позволяет предположить возможность гидроксилирования этой молекулы как в положение 7, так и в положение 8, поскольку расстояния от атома железа гема до атомов водорода в этих положениях составляют 4,22 и 4,03 Å соответственно (рис. 2, *a*). Однако для хлорпромазина экспериментально наблюдается реакция 7-гидроксилирования [8], в то время как о возможности реакции 8-гидроксилирования сведения отсутствуют. Тем не менее, реакционный центр молекулы хлорпромазина расположен вблизи атома железа гема, так же как и реакционные центры молекул эстрогена и ретиная.

В молекуле ацетаминофена реакционный центр расположен на расстоянии $7,44 \text{ \AA}$ от атома железа гема, что практически исключает возможность непосредственного взаимодействия атомов реакционного центра с координированным у железа гема кислородом. Кроме того, несколько ближе к атому железа гема расположен атом водорода в положении 2 бензольного кольца, соответствующее расстояние до которого составляет $6,99 \text{ \AA}$ (см. рис. 2, б), однако можно предположить, что окисление осуществляется по сетке водородных связей, образуемых с молекулами воды. Вследствие этого ацетаминофен имеет наибольшую величину K_M (см. табл. 1). Подобная сетка водородных связей, как предполагается, образуется с участием гидроксильных групп субстрата, молекул воды и кислородного комплекса железа гема в полости цитохрома P450 158A2 [29]. В том случае, если подобный механизм реализуется для ацетаминофена, расстояние от атома железа гема до других атомов этой молекулы не будет иметь принципиального значения, поскольку к образованию водородной связи способны только гидроксильная либо амидная группы. Следует отметить, что в полученном при моделировании комплексе между молекулой ацетаминофена и гемом остается полость, размер которой достаточен для размещения в ней нескольких молекул воды (см. рис. 2, б).

Ориентация в полученных при моделировании комплексах молекул NNK, фенаcetина и CMV423 оказалась таковой, что наименьшее расстояние до атома железа гема имеют атомы, не относящиеся к реакционным центрам субстратов. Расположение молекулы NNK указывает на предпочтительность реакции N-деметилирования по сравнению с реакцией, приводящей к экспериментально наблюдаемым продуктам метаболизма. В молекуле фенаcetина, исходя из ее расположения, представляется более вероятной реакция гидроксирования по атому C2 этильной группы. При этом, согласно экспериментальным данным, фенаcетин подвергается O-деэтированию с участием изоформы 1A2, следовательно, гидроксированию, приводящему к отщеплению этильной группы, должен подвергаться атом C1. Для молекулы CMV423, исходя из ее расположения в полости изоформы, более вероятно 6-гидроксирование вместо наблюдаемого экспериментально 8-гидроксирования. Однако следует отметить, что положение 8 молекулы CMV423 стерически труднодоступно, что делает затруднительной ориентацию этой молекулы таким образом, чтобы исключить возможность участия соседних атомов в побочных реакциях.

Можно предположить, что полученные при моделировании ориентации не являются окончательными и изменяются в процессе образования комплекса гема с кислородом в результате встраивания молекулы кислорода между атомом железа гема и субстратом. Вероятно, в случае ацетаминофена, а также NNK, фенаcetина и CMV423 изменение расположения или конформаций молекул является более значительным по сравнению с другими субстратами. Возможно, что в случае фенаcetина также играет роль различие в реакционной способности связанного с кислородом атома C1 и более удаленного от кислорода атома C2.

Сопоставление структур, использованных для моделирования субстратов, позволяет сделать вывод, что оптимальное расположение молекул для объяснения направления метаболических реакций имеют субстраты, подвергающиеся реакциям N-деметилирования и O-деметилирования. Очевидно, в этих случаях возможность изменения ориентации или конформации при образовании комплекса гема с кислородом не играет существенной роли, поскольку метильная группа, присоединенная к атому азота или кислорода, расположена достаточно далеко от других атомов молекулы, способных к окислению, но не относящихся к реакционному центру. Вероятно, по этой же причине менее значимыми оказываются и другие факторы, влияющие на направление реакции, такие как, например, различие в реакционной способности отдельных атомов.

В полученных при моделировании комплексах были выявлены сокращенные контакты между молекулами субстратов и аминокислотными остатками, образующими активный сайт. Сопоставление количества сокращенных контактов позволяет сделать вывод о том, что субстраты группы 1 более интенсивно взаимодействуют с аминокислотным окружением активного сайта. При этом, что группа 1 содержит только на два субстрата больше, чем группа 2, количест-

Т а б л и ц а 2

Остатки, имеющие наибольшее количество сокращенных контактов с молекулами субстратов

Остаток	Группа 1		Группа 2		Остаток	Группа 1		Группа 2	
	Число молекул	Число контактов	Число молекул	Число контактов		Число молекул	Число контактов	Число молекул	Число контактов
Phe226	8	62	6	30	Phe256	4	9	2	5
Phe125	7	36	5	15	Thr118	4	22	3	4
Asp313	7	33	3	10	Phe260	4	21	1	8
Gly316	7	26	4	11	Asn312	4	10	0	0
Ile117	6	13	1	1	Thr498	3	14	0	0
Leu382	6	12	1	2	Thr321	3	13	3	3
Asp320	5	27	2	16					

во сокращенных контактов группы 1 со многими аминокислотными остатками больше примерно в 2 раза и более (табл. 2).

Некоторые аминокислотные остатки более значительно различаются по количеству сокращенных контактов, образуемых с молекулами субстратов. Например, аминокислотные остатки Ile117 и Leu382 имеют сокращенные контакты со всеми субстратами группы 1, кроме ацетаминофена и мексилетина. Из числа субстратов группы 2 Ile117 имеет единственный сокращенный контакт только с молекулой нортриптилина, а Leu382 имеет два сокращенных контакта только с молекулой МРТР. Также значительно преобладают по количеству сокращенных контактов с субстратами группы 1 аминокислотные остатки Thr118, Phe260, Asn312, Thr498 и Thr321. При этом Asn312 и Thr498 не имеют ни одного сокращенного контакта с субстратами группы 2.

Перечисленные аминокислотные остатки сосредоточены в двух областях активного сайта, находящихся у противоположных концов полости, в которой располагаются молекулы субстратов. Аминокислотные остатки Leu382, Thr321 и Thr498 находятся со стороны гема, а Ile117, Thr118, Phe260 и Asn312 — с противоположной стороны (рис. 3). Подобное расположение аминокислотных остатков позволяет заключить, что субстраты группы 1 и группы 2 различаются по механизмам связывания с изоформой 1A2. Субстраты группы 1 обладают конформацией, позволяющей им иметь сокращенные контакты с аминокислотными остатками, расположенными у противоположных концов полости. Так, например, 6 из восьми субстратов группы 1 одновременно взаимодействуют с аминокислотными остатками Ile117 и Leu382. При этом для молекул ацетаминофена и мексилетина, не имеющих сокращенных контактов с данными аминокислотными остатками, реакционные центры наиболее удалены от атома железа гема по сравнению с другими субстратами группы 1.

Сокращенные контакты между аминокислотными остатками и молекулами субстратов имеют почти во всех случаях гидрофобный характер. Среди субстратов группы 1 водородные связи с аминокислотным окружением имеют только моле-

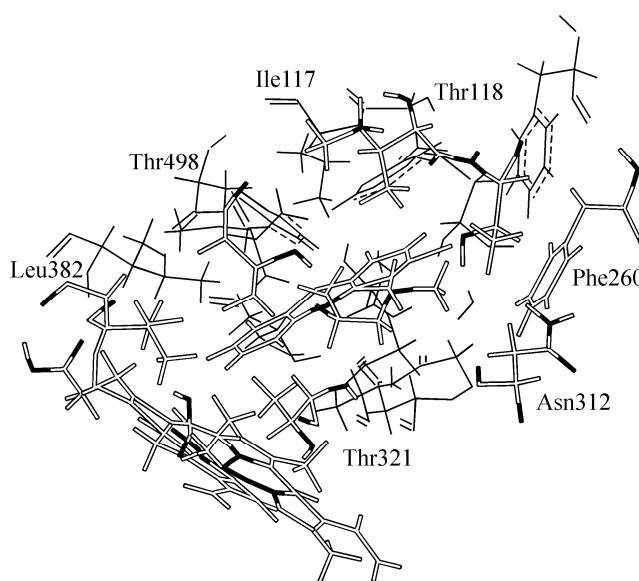


Рис. 3. Аминокислотные остатки, имеющие сокращенные контакты преимущественно с субстратами группы 1

кулы ацетаминофена и мексилетина, каждая из которых образует по одной водородной связи с аминокислотным остатком Thr124. Среди субстратов группы 2 только молекула CMV423 имеет водородные связи с аминокислотными остатками Thr124 и Asp320. Указанные наблюдения позволяют заключить, что образование водородных связей молекул субстратов с аминокислотными остатками активного сайта не является обязательным для протекания процесса метаболизма, и, следовательно, основную роль в связывании молекул субстратов в полости изоформы 1A2 играют взаимодействия между липофильными фрагментами субстратов и аминокислотных остатков.

ВЫВОДЫ

Проведено моделирование расположения в полости изоформы 1A2 цитохрома P450 наиболее активных конформеров ряда субстратов этой изоформы.

Найдено, что алгоритм CiS воспроизводит ориентацию молекул субстратов в полости изоформы 1A2, что позволяет объяснить направление метаболизма в случае реакций деметилирования и ряда реакций гидроксирования.

Выявлено, что взаимодействия аминокислотных остатков с молекулами субстратов носят преимущественно гидрофобный характер.

Работа выполнена при поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований (07-03-96041-р_урал_а, 07-04-96053-р_урал_а), а также суперкомпьютерной программы СКИФ-ГРИД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lewis D.F., Lake B.G. // *Xenobiotica*. – 1996. – **26**, N 7. – P. 723 – 753.
2. Lewis D.F., Eddershaw P.J., Dickins M. et al. // *Chem. Biol. Interact.* – 1998. – **115**, N 3. – P. 175 – 199.
3. Iori F., da Fonseca R., Ramos M.J., Menziani M.C. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – **13**, N 14. – P. 4366 – 4374.
4. Белкина Н.В., Скворцов В.С., Иванов А.С., Арчаков А.И. // *Вопр. мед. хим.* – 1998. – **44**, № 5. – С. 464 – 473.
5. Tu Y., Deshmukh R., Sivaneri M., Szklarz G.D. // *Drug Metab. Dispos.* – 2008. – **36**, N 11. – P. 2371 – 2380.
6. Sansen S., Yano J.K., Reynald R.L. et al. // *J. Biol. Chem.* – 2007. – **282**, N 19. – P. 14348 – 14355.
7. Patten C.J., Thomas P.E., Guy R.L. et al. // *Chem. Res. Toxicol.* – 1993. – **6**, N 4. – P. 511 – 518.
8. Yoshii K., Kobayashi K., Tsumuji M. et al. // *Life Sci.* – 2000. – **67**, N 2. – P. 175 – 184.
9. Shou M., Korzekwa K.R., Brooks E.N. et al. // *Carcinogenesis*. – 1997. – **18**, N 1. – P. 207 – 214.
10. Nakajima M., Kobayashi K., Shimada N. et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1998. – **46**, N 1. – P. 55 – 62.
11. Miners J.O., Coulter S., Tukey R.H. et al. // *Biochem. Pharmacol.* – 1996. – **51**, N 8. – P. 1003 – 1008.
12. Tracy T.S., Marra C., Wrighton S.A. et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1997. – **52**, N 4. – P. 293 – 298.
13. Zhang Q.Y., Dunbar D., Kaminsky L. // *Drug Metab. Dispos.* – 2000. – **28**, N 3. – P. 292 – 297.
14. Smith T.J., Guo Z., Guengerich F.P., Yang C.S. // *Carcinogenesis*. – 1996. – **17**, N 4. – P. 809 – 813.
15. Olesen O.V., Linnet K. // *Pharmacology*. – 1997. – **55**, N 5. – P. 235 – 243.
16. Coleman T., Ellis S.W., Martin I.J. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1996. – **277**, N 2. – P. 685 – 690.
17. Olesen O.V., Linnet K. // *Drug Metab. Dispos.* – 1997. – **25**, N 6. – P. 740 – 744.
18. Venkatakrishnan K., von Moltke L.L., Greenblatt D.J. // *J. Pharm. Sci.* – 1998. – **87**, N 12. – P. 1502 – 1507.
19. Bournique B., Lambert N., Boukaiba R., Martinet M. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2001. – **52**, N 1. – P. 53 – 63.
20. Gallagher E.P., Kunze K.L., Stapleton P.L. et al. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1996. – **141**, N 2. – P. 595 – 606.
21. Khojasteh-Bakht S.C., Chen W., Koenigs L.L. et al. // *Drug Metab. Dispos.* – 1999. – **27**, N 5. – P. 574 – 580.
22. Zhao G., Allis J.W. // *Chem. Biol. Interact.* – 2002. – **140**, N 2. – P. 155 – 168.
23. Барташевич Е.В., Гришина М.А., Потемкин В.А., Белик А.В. // *Журн. структур. химии*. – 2002. – **43**, № 6. – С. 1120 – 1127.
24. Piela L., Kostrowicki J., Scheraga H.A. // *J. Phys. Chem.* – 1989. – **93**. – P. 3339–3346.
25. Pappu R.V., Hart R.K., Ponder J.W. // *J. Phys. Chem. B*. – 1998. – **102**. – P. 9725–9742.
26. Гришина М.А., Потемкин В.А., Мукушина К.М. и др. // *Биомед. химия*. – 2004. – **50**, Прил. № 1. – С. 68 – 76.
27. Potemkin V.A., Grishina M.A., Bartashevich E.V. // *J. Struct. Chem.* – 2007. – **48**, N 1. – P. 155 – 160.
28. Potemkin V.A., Grishina M.A. // *J. Comp.-Aid. Mol. Des.* – 2008. – **22**. – P. 489 – 505.
29. Zhao B., Guengerich F.P., Voehler M., Waterman M.R. // *J. Biol. Chem.* – 2005. – **280**, N 51. – P. 42188 – 42197.