

# Компьютерная идентификация молекул-кандидатов в лекарственные препараты против туберкулеза



**Анна Гончар,**  
младший научный сотрудник  
Объединенного института  
проблем информатики НАН  
Беларуси; [hanna.hanchar@gmail.com](mailto:hanna.hanchar@gmail.com)



**Константин Фурс,**  
младший научный  
сотрудник ОИПИ НАН  
Беларуси



**Александр Тузи́ков,**  
заведующий лабораторией  
математической кибернетики  
ОИПИ НАН Беларуси,  
член-корреспондент



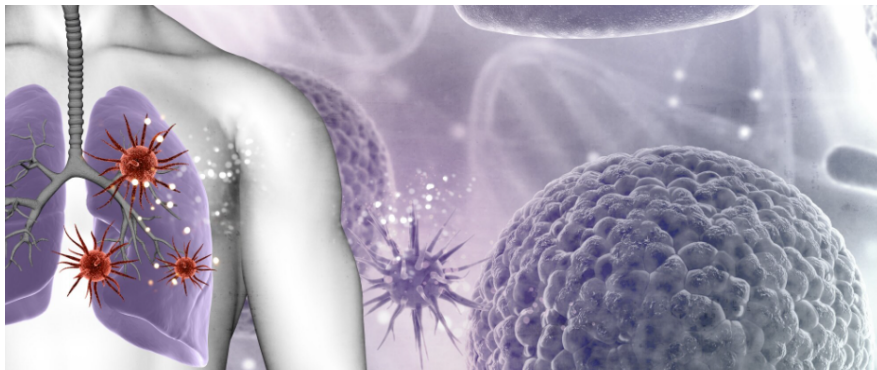
**Александр Андрианов,**  
главный научный сотрудник  
Института биоорганической  
химии НАН Беларуси, доктор  
химических наук, профессор

**Аннотация.** Проведен виртуальный скрининг библиотеки биологически активных соединений, направленный на идентификацию малых молекул, способных ингибировать каталитическую активность еноил-ацил-переноса́щий белок-редуктазы (InhA) микобактерии туберкулеза (МБТ) – одного из ключевых ферментов, участвующих в биосинтезе миколовых кислот клеточной стенки МБТ. С этой целью использован комплексный вычислительный подход к перепрофилированию лекарств, включающий высокопроизводительный докинг фермента InhA с соединениями из молекулярной библиотеки, содержащей одобренные FDA препараты и исследуемые кандидаты в лекарственные средства, молекулярную динамику комплексов лиганд/InhA-NAD<sup>+</sup>, отбор наиболее перспективных соединений и экспериментальное определение их минимальной ингибирующей концентрации МИК<sub>90</sub>. В результате обнаружено соединение-лидер, которое показало значение МИК<sub>90</sub>, равное 62,5 мкМ, против вакцинного штамма *Mycobacterium bovis* BCG и МБТ, что позволяет рассматривать его в качестве базовой структуры для разработки новых противотуберкулезных молекул.

**Ключевые слова:** микобактерия туберкулеза, виртуальный скрининг, перепрофилирование лекарств, ингибиторы, фермент InhA, противотуберкулезные препараты.

**Для цитирования:** Гончар А., Фурс К., Тузи́ков А., Андрианов А. Компьютерная идентификация молекул-кандидатов в лекарственные препараты против туберкулеза // Наука и инновации. 2026. №3. С. 78–83.

<https://doi.org/10.29235/1818-9857-2026-03-78-83>



Несмотря на то, что в результате многолетних интенсивных исследований научное сообщество достигло значительного прогресса в создании эффективных препаратов для лечения туберкулеза (ТБ), статистика по заболеваемости и смертности от этого тяжелого инфекционного заболевания по-прежнему остается тревожной. Так, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2023 г. около 10,8 млн чел. заболели туберкулезом, более 1,25 млн – умерли от него [1].

Лечение ТБ затрудняется из-за появления и быстрого распространения новых штаммов микобактерии туберкулеза (МБТ), проявляющих множественную и широкую лекарственную устойчивость. Поэтому существует острая потребность в новых терапевтических средствах, эффективных как против лекарственно-чувствительных, так и лекарственно-устойчивых штаммов МБТ.

Анализ используемых в клинике препаратов для лечения ТБ и находящихся в разработке современных ингибиторов критически важных молекулярных мишеней МБТ показывает, что современные химиотерапевтические стратегии, как правило, сосредоточены на создании лекарств, нацеленных на репликацию ДНК, синтез белков, биосинтез клеточной стенки, энергетический метаболизм и протеолиз МБТ [2]. Среди них особое внимание следует уделить белку InhA, одному из ключевых ферментов пути FAS-II [3–5]. Еноил-ацил-переносящий белок (АПБ)-редуктаза (InhA) представляет собой фермент, участвующий в биосинтезе жирных, в основном мико-

ловых, кислот клеточной стенки МБТ [6]. Этот белок катализирует восстановление транс-двойной связи, соединяющей карбонильную группу промежуточного продукта, ковалентно связанного с АПБ в пути FAS-II [7]. Препарат первой линии для терапии туберкулеза изониазид (INH) является наиболее известным ингибитором InhA [8] – пролекарством, которое активируется каталазой-пероксидазой KatG с образованием аддукта INH-NAD<sup>+</sup>, способного связываться с активным центром фермента [9], что приводит к нарушению синтеза миколовых кислот [10]. В связи с тем, что INH – терапевтический агент, резистентность к которому могут вызывать не только мутации в гене InhA, но и в KatG, предпринимаются многочисленные попытки разработать прямые ингибиторы InhA, не требующие фазы активации [11].

Один из вариантов решения этой проблемы – перепрофилирование лекарственных средств, под которым понимается процесс определения новых терапевтических показаний для биологически активных соединений, зарегистрированных ранее для применения в клинике или находящихся на этапах доклинических и клинических испытаний. Это рассматривается как эффективная стратегия в открытии или разработке препаратов с новыми механизмами действия. Так как профили безопасности таких соединений хорошо документированы, такой подход, сочетающий в себе структурный дизайн лекарств с методами виртуального скрининга и молекулярного моделирования, может существенно облегчить и ускорить процесс обнаружения соединений с клиническим потенциалом с целью их перепрофилирования для лече-

ния пациентов с другими тяжелыми заболеваниями.

В данном исследовании для идентификации потенциальных ингибиторов фермента InhA прямого действия использован комплексный вычислительный подход к перепрофилированию лекарств, с помощью которого проведены следующие этапы:

- молекулярный докинг фермента InhA с биологически активными молекулами, собранными в виртуальную библиотеку, содержащую одобренные Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) препараты и исследуемые в настоящее время кандидаты в лекарственные средства;
- оценка аффинности связывания комплексов лиганд/InhA с использованием классической оценочной функции и двух функций машинного обучения с последующим расчетом экспоненциального консенсусного ранга (ECR) для каждого соединения и отбором молекул с лучшими значениями ECR;
- анализ молекулярной динамики комплексов лиганд/InhA и их молекулярно-динамических траекторий, расчет свободной энергии связывания молекул с терапевтической мишенью и отбор соединений, перспективных для биомедицинского тестирования;
- экспериментальное определение минимальной ингибирующей концентрации МИК90 для этих соединений, выполненное под руководством профессора Л. Лю в ключевой лаборатории медицинской молекулярной вирусологии при Университете Фудань (Шанхай, КНР).

## Материалы и методы

**Формирование виртуальной библиотеки биологически активных соединений.** Учитывались следующие критерии: свободный академический доступ к данным, наличие структур соединений в формате файлов химических данных SDF (Structure Data File) (<https://www.fda.gov/media/151718/download>), активная поддержка баз данных и наличие информации о возможности синтеза и покупки молекулы. В соответствии с этим были выбраны следующие базы данных со свободным доступом:

- *DrugBank* с подробной информацией о более чем 10 тыс. лекарств (<https://go.drugbank.com/>) [12];
- *ZINC15*, включающая несколько сотен миллионов коммерчески доступных соединений для виртуального скрининга потенциальных лекарств (<https://zinc.docking.org/>) [13];
- *Selleck Chemicals*, содержащая более 120 тыс. ингибиторов, используемых в исследованиях сигнальных путей клеток (<https://www.selleckchem.com/>).

При сборке молекулярной библиотеки из приведенных баз были отобраны и загружены в формате SDF химические соединения, находящиеся на стадиях лабораторных исследований, клинических испытаний или применения в медицинской практике. В результате собранная виртуальная библиотека включала 28 260 соединений, потенциальную активность которых по отношению к белку InhA МБТ оценивали методами молекулярного докинга и молекулярной динамики.

**Молекулярный докинг и расчеты значений ECR.** Молекуляр-

ный докинг проводили с помощью программы AutoDock Vina [14] в приближении жесткого рецептора и гибких лигандов. Структуру белка InhA выделяли из его комплекса с ингибитором InhA Inh\_468 (N-(3-хлор-2-метилфенил)-1-циклогексил-5-оксопирролидин-3-карбоксамид) (PDB ID: 4TZT) [15]. Ячейка для докинга включала субстрат-связывающий сайт InhA с коферментом NAD<sup>+</sup> и имела следующие параметры:  $\Delta X=22,92 \text{ \AA}$ ,  $\Delta Y=15,74 \text{ \AA}$ ,  $\Delta Z=15,94 \text{ \AA}$  с центром при  $X=40,62 \text{ \AA}$ ,  $Y=51,97 \text{ \AA}$ ,  $Z=59,73 \text{ \AA}$ . Значение параметра охвата конформационного пространства, определяющего широту поиска, было установлено равным 100 [14].

Показатели свободной энергии связывания комплексов лиганд/InhA-NAD<sup>+</sup> рассчитывали с помощью классической оценочной функции AutoDock Vina [14] и двух функций машинного обучения RF-Score-4 [16] и NNScore 2.0 (<https://git.durrantlab.pitt.edu/jdurrant/nnscore2>) [17]. Затем вычисляли ранги соединений согласно значениям каждой оценочной функции и из этих данных для каждого лиганда определяли значение ECR по следующей формуле [18]:

$$ECR = \sum_{sf} \frac{1}{\sigma_{sf}} * \exp \left\{ -\frac{rank_{sf}}{\sigma_{sf}} \right\}$$

где  $rank_{sf}$  – ранг соединения согласно оценочной функции  $sf$ ,  $\sigma_{sf}$  – параметр, контролирующий влияние оценочной функции  $sf$  на результаты консенсусного отбора (при расчетах ECR значение  $\sigma_{sf}$  для всех рассматриваемых оценочных функций задавали равным 10, предполагая, что их вклады в суммарную величину ECR одинаковы).

В результате консенсусного ранжирования были отобраны 23 соединения с наивысшим рей-

тингом, комплексы которых с InhA-NAD<sup>+</sup> исследовали методами молекулярной динамики (МД) для выявления наиболее перспективных кандидатов в лекарственные препараты, способных блокировать каталитическую активность фермента.

**Молекулярная динамика.** Классическую МД комплексов лиганд/InhA-NAD<sup>+</sup> в воде выполняли в программном пакете Amber18 с применением силовых полей Amber ff14SB (белок) и GAFF (лиганды и NAD<sup>+</sup>) [19]. Для задания парциальных зарядов атомов (модель AM1-BCC) использовали модуль Antechamber программного пакета AmberTools19 [19]. Атомы водорода добавляли с помощью программы reduce данного пакета. Комплексы помещали в коробку с формой усеченного октаэдра, заполняли растворителем (модель воды TIP3P [20]) и добавляли ионы Na<sup>+</sup> и Cl<sup>-</sup> до значения ионной силы, равного 0,15 М.

После подготовки системы атомы основной цепи белка фиксировали с помощью дополнительного гармонического потенциала с силовой константой 2,0 ккал/моль/Å<sup>2</sup> и с помощью модуля Sander программного пакета AmberTools19 проводили уравнивание системы в четыре последовательных этапа: 1) минимизация энергии с применением 500 шагов алгоритма наискорейшего спуска, за которыми следовали 500 шагов метода сопряженных градиентов; 2) нагревание системы от 0 К до 300 К в течение 50 пс в ансамбле NVT (при постоянном числе частиц, объеме и температуре) с использованием термостата Ланжевена с частотой столкновений 2,0 пс<sup>-1</sup>; 3) выравнивание давления в течение 50 пс при давлении P=1,0 атм. в ансамбле NPT (при постоянном числе частиц, давлении и температуре) с задей-



ствованием баростата Берендсена с характерным временем 1,0 пс; 4) снятие ограничений и повторное уравнивание в течение 0,5 нс при температуре 300 К и постоянном давлении. После достижения равновесия проводили молекулярную динамику в течение 200 нс в ансамбле NPT при температуре  $T=300$  К и давлении  $P=1,0$  атм. Связи с участием атомов водорода ограничивали с помощью алгоритма SHAKE [21] для достижения шага интегрирования 2 фс. Электростатические взаимодействия на больших расстояниях рассчитывали с помощью алгоритма Эвальда (PME) [22]. Максимальное расстояние, на котором учитывали электростатические взаимодействия, задавали равным 8,0 Å.

Значения энтальпийной составляющей свободной энергии связывания рассчитывали в пакете AmberTools19 [19] методом MM/GBSA [23]. Для определения полярной составляющей энергии сольватации использовали обобщенную модель Борна с ионной силой 0,15 М. Неполярные компоненты свободной энергии гидратации вычисляли на основе расчетов площади поверхности, доступной растворителю [19]. Энтропийную компоненту свободной энергии Гиббса рассчитывали с применением программного модуля Nmode пакета AmberTools19 [19]. Анализ МД траекторий выполняли с помощью программного модуля CPPTRAJ пакета AmberTools19 для последних 150 комплексов, разделенных временным интервалом 1 нс [19]. В качестве положительного контроля в расчетах использовали два мощных ингибитора InhA прямого действия Genz10850 [24] и Inh\_468 [15] со значениями концентрации полумаксимального ингибирования  $IC_{50}$ , равными 0,16 мкМ и 23,12 мкМ соответственно.

## Результаты и обсуждение

Анализ данных молекулярного моделирования позволил выявить 8 соединений (рис. 1), способных блокировать субстрат-связывающий центр фермента InhA МБТ. Согласно дан-

ным МД, они проявляют высокое сродство к каталитическому сайту InhA, что подтверждается низкими средними значениями свободной энергии связывания и соответствующими стандартными отклонениями (таблица). С учетом погрешности метода

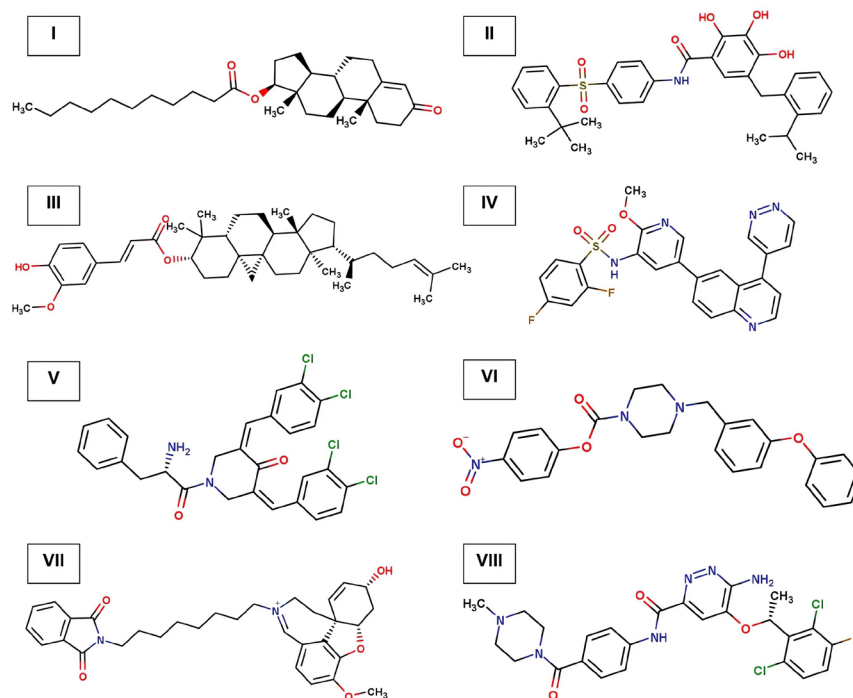


Рис. 1. Химические структуры идентифицированных соединений

| Лиганд    | $\langle \Delta H \rangle$ ,<br>ккал/моль | $\Delta H_{STD}$ ,<br>ккал/моль | $\langle \Delta S \rangle$ ,<br>ккал/моль | $(\Delta S)_{STD}$ ,<br>ккал/моль | $\langle \Delta G \rangle$ ,<br>ккал/моль | $\Delta G_{STD}$ ,<br>ккал/моль |
|-----------|-------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|
| I         | -54,6                                     | 3,1                             | -24                                       | 5,2                               | -30,5                                     | 5,8                             |
| II        | -53,7                                     | 3,3                             | -24,8                                     | 4,1                               | -28,9                                     | 5,1                             |
| III       | -54,3                                     | 3,5                             | -26,2                                     | 4,6                               | -28,1                                     | 5,8                             |
| IV        | -51,5                                     | 3,5                             | -23,9                                     | 6,1                               | -27,6                                     | 7,1                             |
| V         | -52,5                                     | 5,8                             | -26,5                                     | 5,4                               | -26,0                                     | 7,1                             |
| VI        | -48,2                                     | 7,1                             | -25,2                                     | 4,6                               | -23,0                                     | 8,7                             |
| VII       | -46,2                                     | 4,5                             | -24,7                                     | 4,8                               | -21,5                                     | 6,6                             |
| VIII      | -47,1                                     | 4,3                             | -25,8                                     | 6,9                               | -21,3                                     | 8,2                             |
| Genz10850 | -42,9                                     | 4,3                             | -22,3                                     | 4,9                               | -20,6                                     | 6                               |
| Inh_468   | -38,2                                     | 3,2                             | -21,6                                     | 4                                 | -16,6                                     | 5,1                             |

Таблица. Средние значения свободной энергии связывания  $\langle \Delta G \rangle$  и соответствующие им стандартные отклонения  $\Delta G_{STD}$ , рассчитанные для динамических моделей комплексов лиганд/InhA-NAD<sup>+</sup>

Примечание:  $\langle \Delta H \rangle$  и  $\langle \Delta S \rangle$  – соответственно средние значения энтальпийной и энтропийной составляющих свободной энергии;  $(\Delta H)_{STD}$  и  $(\Delta S)_{STD}$  – соответствующие этим значениям стандартные отклонения

ММ/GBSA, составляющей около 2,9 ккал/моль [23], можно предполагать, что значения энергии связывания идентифицированных соединений с белком InhA сопоставимы или значительно ниже величин, рассчитанных для контрольных ингибиторов InhA Genz10850 [24] и Inh\_468 [15] с помощью идентичного вычислительного протокола (таблица). Анализ среднеквадратических отклонений (RMSD, Root Mean Square Deviation) положений атомов между всеми динамическими моделями комплексов лиганд/InhA-NAD<sup>+</sup> и их стартовыми структурами показывает, что они не претерпевают существенных структурных перестроек в течение МД-расчетов (рис. 2). Этот вывод подтверждается средними значениями RMSD, рассчитанными для идентифицированных молекул в комплексах

с InhA, которые близки к соответствующим величинам, предсказанным для контрольных соединений (рис. 2). При этом среднее значение RMSD для InhA в свободном состоянии сопоставимо с полученными значениями для идентифицированных соединений, связанных с ферментом.

Таким образом, данные об аффинности связывания комплексов лиганд/InhA-NAD<sup>+</sup>, предсказанные с помощью методов молекулярного моделирования, свидетельствуют о высоком потенциале ингибирующей активности идентифицированных соединений (рис. 1) против фермента InhA МБТ.

Антимикобактериальный эффект лигандов оценивали против вакцинного штамма *Mycobacterium bovis* BCG и МБТ по величинам минимальной ингибирующей концентрации МИК90 для 5 иден-

тифицированных молекул (соединения II, III, IV, VI, VIII; рис. 1), которые были доступны для приобретения. Полученные результаты показали, что для соединения VIII значение МИК90 составляет 62,5 мкМ как в отношении МБТ, так и для *Mycobacterium bovis* BCG, а соединение VI ингибирует только рост штаммов *Mycobacterium bovis* BCG с величиной МИК90, равной 31,25 мкМ. При этом остальные 3 соединения не проявили приемлемой антимикобактериальной активности. Эти результаты указывают на то, что среди идентифицированных соединений лиганд VIII является наиболее предпочтительным кандидатом для разработки новых эффективных ингибиторов белка InhA МБТ.

## Заключение

В настоящей работе методами молекулярного докинга и МД проведен виртуальный скрининг библиотеки биологически активных соединений, включающей 28 260 одобренных FDA препаратов и исследуемых кандидатов в лекарственные средства для оценки потенциала их ингибиторной активности в отношении белка InhA МБТ. На основе расчетных значений свободной энергии связывания комплексов лиганд/InhA-NAD<sup>+</sup> и анализа их молекулярно-динамических траекторий идентифицированы 8 соединений, которые показали высокое сродство к субстрат-связывающему сайту фермента. Для 5 из этих 8 молекул определены *in vitro* значения минимальной ингибирующей концентрации МИК90 против вакцинного штамма *Mycobacterium bovis* BCG и МБТ, что позволило идентифицировать соединение-лидер (лиганд VIII; рис. 1), проде-

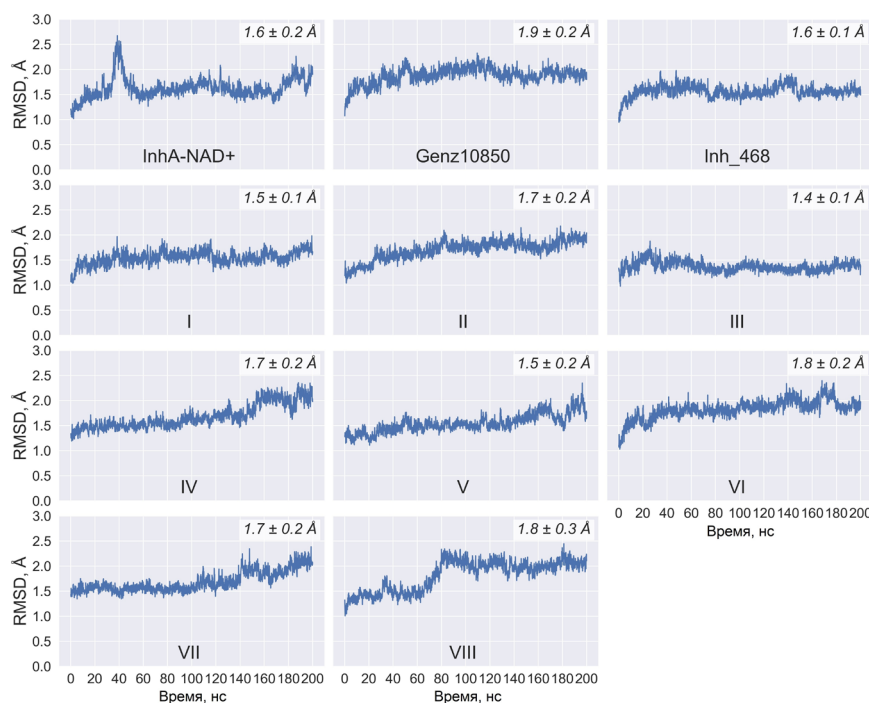


Рис. 2. Временные зависимости значений RMSD (Å), рассчитанных для всех динамических моделей комплексов лиганд/InhA-NAD<sup>+</sup> и исходных структур. В расчетах использовали атомы основной цепи белка InhA. В правом верхнем углу указаны средние значения RMSD и соответствующие стандартные отклонения

монстрировавшее в обоих случаях значение МИК90, равное 62,5 мкМ. Полученные данные дают основание предполагать, что это соединение формирует перспективную базовую структуру для разработки новых противотуберкулезных молекул, обладающих клиническим потенциалом и способных блокировать критически важную терапевтическую мишень МБТ. ■

*Работа выполнена при поддержке грантов Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (Ф24КИТГ-016), Международного научно-технического центра (МНТЦ, проект PR150) и Консорциума и портала программы «Лекарственно-устойчивый туберкулез».*

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- WHO. Global tuberculosis report 2024 / World Health Organization, 2024 // <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>.
- Shetye G.S. New tuberculosis drug targets, their inhibitors, and potential therapeutic impact / G.S. Shetye, S.G. Franzvluu, S. Cho // *Transl. Res.* 2020. Vol. 220. P. 68–97. [Doi.org/10.1016/j.trsl.2020.03.007](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.03.007).
- North E.J. New approaches to target the mycolic acid biosynthesis pathway for the development of tuberculosis therapeutics / E.J. North, M. Jackson, R.E. Lee // *Curr. Pharm. Des.* 2014. Vol. 20(27). P. 4357–4378.
- Pawelczyk J. The molecular genetics of mycolic acid biosynthesis / J. Pawelczyk, L. Kremer // *Microbiol. Spect.* 2014. Vol. 2(4). MGM2-0003-2013.
- Conditional depletion of KsA, a key enzyme of mycolic acid biosynthesis, leads to mycobacterial cell lysis / A. Bhatt [et al.] // *J. Bacteriol.* 2005. Vol. 187. P. 7596–7606.
- Duan X. Crucial components of mycobacterium type II fatty acid biosynthesis (Fas-II) and their inhibitors / X. Duan, X. Xiang, J. Xie // *FEMS Microbiol. Lett.* 2014. Vol. 360 (2). P. 87–99. <https://doi.org/10.1111/1574-6968.12597>.
- Prasad S. Mycobacterium enoyl acyl carrier protein reductase (InhA): A key target for antitubercular drug discovery / S. Prasad, R.P. Bhole, P.B. Khedekar, R.V. Chikhale // *Bioorg Chem.* 2021. Vol. 115: 105242. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105242>.
- Kruh N. Probing mechanisms of resistance to the tuberculosis drug isoniazid: conformational changes caused by inhibition of InhA, the enoyl reductase from *Mycobacterium tuberculosis* / N. Kruh, R. Rawat, B.P. Ruzsicska, P.J. Tonge // *Prot. Sci.* 2007. Vol. 16. P. 1617–1627.
- Rawat R. The isoniazid-NAD adduct is a slow, tight-binding inhibitor of InhA, the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl reductase: Adduct affinity and drug resistance / R. Rawat, A. Whitty, P.J. Tonge // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 100. P. 13881–13886. <https://doi.org/10.1073/pnas.2235848100>.
- Transfer of a point mutation in *Mycobacterium tuberculosis* inhA resolves the target of isoniazid / C. Vilch  ze [et al.] // *Nat. Med.* 2006. Vol. 12. P. 1027–1029. <https://doi.org/10.1038/nm1466>.
- Pan P. Targeting InhA, the FASII enoyl-ACP reductase: SAR studies on novel inhibitor scaffolds / P. Pan, P.J. Tonge // *Curr. Top. Med. Chem.* 2012. Vol. 12. P. 672–693. <https://doi.org/10.2174/156802612799984535>.
- DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018 / D.S. Wishart [et al.] // *Nucl. Acids Res.* 2017. Vol. 46. P. D1074–D1082. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>.
- Sterling T. ZINC 15 – Ligand discovery for everyone / T. Sterling, J.J. Irwin // *J. Chem. Inf. Model.* 2015. Vol. 55(11). P. 2324–2337. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5b00559>.
- Trott O. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading / O. Trott, A.J. Olson // *J. Comp. Chem.* 2010. Vol. 31. P. 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.
- Pyrrolidine carboxamides as a novel class of inhibitors of enoyl acyl carrier protein reductase from *Mycobacterium tuberculosis* / X. He [et al.] // *J. Med. Chem.* 2006. Vol. 49(21). P. 6308–6323. <https://doi.org/10.1021/jm060715y>.
- W  jcikowski M. Performance of machine-learning scoring functions in structure-based virtual screening / M. W  jcikowski, P. Ballester, P. Siedlecki // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 46710. <https://doi.org/10.1038/srep46710>.
- Durrant J.D. NNScore 2.0: A neural-network receptor–ligand scoring function / J.D. Durrant, J.A. McCammon // *J. Chem. Inf. Model.* 2011. Vol. 51(11). P. 2897–2903. <https://doi.org/10.1021/ci2003889>.
- Palacio-Rodr  guez K. Exponential consensus ranking improves the outcome in docking and receptor ensemble docking / K. Palacio-Rodr  guez, I. Lans, C.N. Cavasotto, P. Cossio // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9(1). Article No. 5142. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41594-3>.
- AMBER 2018 / D.A. Case [et al.] // University of California, 2018.
- Comparison of simple potential functions for simulating liquid water / W.L. Jorgensen [et al.] // *J. Chem. Phys.* 1983. Vol. 79 (2). P. 926–935. <https://doi.org/10.1063/1.445869>.
- Ryckaert J.P. Numerical integration of the Cartesian equations of motion of a system with constraints: molecular dynamics of n-alkanes / J.P. Ryckaert, G. Ciccotti, H.J.C. Berendsen // *J. Comput. Phys.* 1977. Vol. 23 (3). P. 327–341. [https://doi.org/10.1016/0021-9991\(77\)90098-5](https://doi.org/10.1016/0021-9991(77)90098-5).
- A smooth particle mesh Ewald method / U. Essmann [et al.] // *J. Chem. Phys.* 1995. Vol. 103. P. 8577–8593. <https://doi.org/10.1063/1.470117>.
- Genheden S. The MM/PBSA and MM/GBSA methods to estimate ligand-binding affinity / S. Genheden, U. Ryde // *Expert Opin. Drug Discov.* 2015. Vol. 10(5). P. 449–461. <https://doi.org/10.1517/17460441.2015.1032936>.
- Targeting tuberculosis and malaria through inhibition of enoyl reductase / M.R. Kuo [et al.] // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278(23). P. 20851–20859. <https://doi.org/10.1074/jbc.m211968200>.

Статья поступила в редакцию  
13.11.2025 г.