

УДК 541.69:541.572:615.781.6

**ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ИНГИБИТОРОВ  
ДИГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ НА ИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**© 2012 **Е.С. Афонькина<sup>1\*</sup>, Н.Н. Палько<sup>2</sup>, Г.А. Матвеев<sup>3</sup>, Н.А. Тореева<sup>1</sup>, В.А. Потемкин<sup>2</sup>,  
М.А. Гришина<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ГОУВПО "Челябинский государственный университет"<sup>2</sup>ГОУВПО "Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию"<sup>3</sup>Институт программных систем РАН, Ярославская область, Переславский район, с. Веськово

Статья поступила 4 марта 2011 г.

С доработки — 10 мая 2011 г.

Определена ориентация производных дигидропиримидина, содержащих подандные цепи, в модельном рецепторе при помощи алгоритма CiS. Проведено сравнение ориентации соединений с подандными цепями с расположением соединений без подандных цепей в модельном рецепторе. Проанализированы фармакофорные и антифармакофорные части соединений. Определены аминокислотные остатки, отвечающие за эффективные взаимодействия соединений с подандными цепями с сайтом связывания дигидрофолатредуктазой (ДФР) с использованием данных РСА. Предложен механизм действия туберкулостатических соединений, содержащих в своем составе подандные цепи, который предполагает, что исследуемые молекулы подвергаются метаболизму на цитохроме P450 изоформы 3A4, образуя метаболиты. Наибольшей активностью обладают метаболиты, не содержащие фрагменты подандных цепей, которые взаимодействуют с ДФР. Таким образом, соединения, содержащие подандные цепи, являются пролекарствами.

**Ключевые слова:** взаимосвязь структуры и свойств, молекулярный докинг, дигидрофолатредуктаза, конформационный анализ, сокращенные контакты, метаболиты, комплекс "рецептор—лиганд", туберкулостатические средства.

**ВВЕДЕНИЕ**

Создание новых перспективных лекарственных средств, обладающих туберкулостатическим действием, является на сегодняшний день актуальной проблемой. Новые соединения должны обладать пониженной токсичностью, благодаря чему будет возможным принимать данные препараты больным с ВИЧ и различными формами иммуносупрессии. Кроме того, около 2 % штаммов туберкулеза резистентны к действию многих противотуберкулезных препаратов [ 1 ].

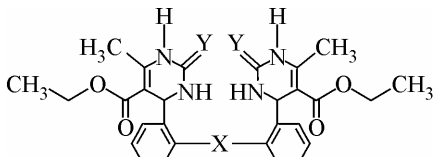
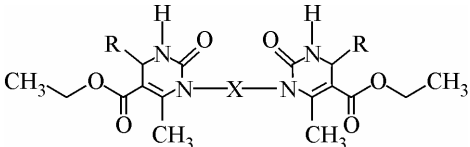
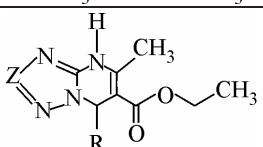
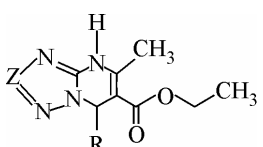
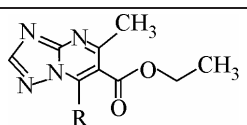
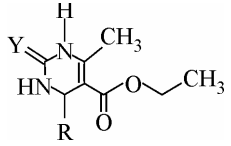
Лекарственные средства, поступающие в организм человека, проходят ряд превращений, такие как всасывание, распределение в тканях, связывание с белками и транспорт с кровью, взаимодействие с рецептором, метаболизм и выведение из организма. Биохимические превращения лекарственных веществ в организме человека являются проявлением биотрансформации чужеродных соединений. В результате биотрансформации лекарственных веществ может произойти снижение или повышение их фармакологической активности, образование токсических метаболитов и т.д.

В данной работе рассмотрены производные дигидропиримидина, представляющие собой соединения Биджинелли, их производные, содержащие подандные цепи (табл. 1). Поданды

\* E-mail: elena-chelyabinsk@hotmail.com

Т а б л и ц а 1

Соединения и их экспериментальный показатель минимальной ингибирующей концентрации ( $pMIC$ )

Соединение	Радикалы	$pMIC_{\text{эксп}}$
	<b>1a</b> ( <i>RR</i> )* X = —OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O—, Y = O <b>1b</b> ( <i>RS</i> ) X = —(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —O—, Y = S <b>1b**</b> ( <i>RS</i> ) X = —(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —O—, Y = O <b>1r**</b> ( <i>RS</i> ) X = —(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —O—, Y = O	3,76 3,82 4,75 5,06
	<b>2a</b> ( <i>RS</i> ) X = —CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —, R = Ph <b>2b</b> ( <i>RR</i> ) X = —CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —, R = Ph	4,34 3,77
	<b>3a</b> ( <i>SSS</i> ) R = Ph <b>3b</b> ( <i>SRS</i> ) R = 2,6-OMe-4-OH—Ph	4,51 3,53
	<b>4a</b> Z = CH, R = 2-Тиюфенил <b>4b</b> Z = CH, R = 4-Pr <b>4в</b> Z = CH, R = 2-NO <sub>2</sub> —Ph <b>4r</b> Z = CH, R = H <b>4д</b> Z = CH, R = Ph <b>4e</b> Z = CH, R = 2,6-OMe-4-OH—Ph <b>4ж</b> Z = N, R = Ph <b>4з</b> Z = N, R = 4-Pr <b>4и</b> Z = CH, R = 4-SEt—Ph	5,11 4,26 4,99 4,75 4,86 4,07 4,52 4,30 3,53
	<b>5a</b> R = Ph	3,85
	<b>6a</b> Y = O, R = 2-Тиюфенил <b>6b</b> Y = O, R = Ph <b>6в</b> Y = O, R = 4-NO <sub>2</sub> —Ph <b>6r</b> Y = O, R = —CH <sub>2</sub> CH = CH—Ph <b>6д</b> Y = O, R = 2-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> —Ph <b>6e</b> Y = S, R = Ph	3,36 3,99 3,76 2,61 3,53 4,18

\* Рассматриваемые изомеры.

\*\* Соединения **1в** и **1r** имеют подандные цепи, закрученные в противоположные стороны.

представляют собой нециклические аналоги краун-эфиров, т.е. соединения, содержащие цепь (—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O—)<sub>n</sub>. Экспериментальные значения туберкулостатической активности исследуемых соединений [ 2 ] представлены показателями минимальной ингибирующей концентрации  $pMIC$  ( $MIC$  — минимальная ингибирующая концентрация в отношении штамма *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv, определенная в ммоль/л по методике, приведенной в [ 3 ]).

Производные дигидропиримидина обладают туберкулостатическим действием, а также являются противоопухолевыми и противогипертоническими агентами [ 4, 5 ]. Туберкулостатическое действие данных соединений заключается в ингибировании дигидрофолатредуктазы (ДГФР) в клетках *Mycobacterium tuberculosis* [ 5 ].

Экспериментальный и расчетный показатель минимальной ингибирующей концентрации *pMIC* соединений с подандными цепями и их фрагментов

Соединение	Экспериментальная <i>pMIC</i> подандов	Расчетная <i>pMIC</i> подандов	Расчетная <i>pMIC</i> наиболее активных фрагментов подандов	Соединение	Экспериментальная <i>pMIC</i> подандов	Расчетная <i>pMIC</i> подандов	Расчетная <i>pMIC</i> наиболее активных фрагментов подандов
<b>1a</b>	3,76	-0,97	4,33	<b>1г</b>	3,77	0,97	4,33
<b>1б</b>	3,82	-1,33	4,16	<b>2a</b>	4,75	-0,53	4,33
<b>1в</b>	4,34	-1,99	3,41	<b>2б</b>	5,06	-0,97	4,17

Для определения механизма ингибирования использованы 3D-QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) алгоритмы CoCon [ 6, 7 ] и Cinderella's Shoe (CiS) [ 8, 9 ].

#### МОДЕЛИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСА

##### "ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО—МОДЕЛЬНЫЙ РЕЦЕПТОР ДИГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ"

Первый этап теоретического исследования заключался в построении модели комплекса "лекарственное средство—модельный рецептор" с использованием алгоритма CiS [ 8, 9 ]. Модельный рецептор представляет собой комплементарное поле в виде совокупности псевдоатомов (пробных сфер с некоторым зарядом и радиусом), контактирующих с поверхностью молекулы. Характеристики комплементарного поля определяются кулоновскими и Ван-дер-Ваальсовыми потенциалами псевдоатомов. Более того, для модельного рецептора рассчитана силовая постоянная, таким образом, можно произвести оценку его деформации и эластичности. Это возможно благодаря оценке силовой константы  $k_m$  для расположения каждого псевдоатома  $m$ , зависящего от константы жесткости  $k$  и амплитуды движения  $A_m$ :  $k_m = kT / A_m^2$ .

Поскольку выборка соединений представлена производными дигидропиримидина как содержащих подандные цепи, так и без них, предположено, что механизм действия молекул без подандных цепей отличается от механизма действия соединений с подандными цепями, поскольку большой объем молекулы может приводить к стерическим препятствиям при встраивании в рецептор. Проведено разделение исследуемых соединений с подандными цепями (структуры **1** и **2** в табл. 1) и без подандных цепей (структуры **3—6** в табл. 1).

Предположительно туберкулостатическое действие обеспечивает дигидропиримидиновый фрагмент, что не противоречит данным [ 5 ], поэтому для построения модельного рецептора использовались соединения без подандов, конформации которых определены в силовом поле ММЗ [ 10—12 ]. Подробный анализ соединений без подандных цепей был рассмотрен ранее [ 13 ]. Поскольку соединения с подандными цепями содержат дигидропиримидиновые фрагменты, для предсказания их туберкулостатической активности использовали модельный рецептор, построенный на выборке соединений без подандных цепей.

Прогноз биологической активности на построенном модельном рецепторе показал, что туберкулостатическая активность соединений с подандными цепями *pMIC* не превышает 0,97, что противоречит экспериментальным данным. Данные молекулы должны проявлять биологическую активность в интервале 3,76—5,06 (табл. 2).

#### АНАЛИЗ РАСПОЛОЖЕНИЯ ФАРМАКОФОРНЫХ И АНТИФАРМАКОФОРНЫХ ФРАГМЕНТОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА В МОДЕЛЬНОМ РЕЦЕПТОРЕ

По данным, полученным алгоритмом CiS, можно судить о расположении подандной цепи в модельном рецепторе (рис. 1). Фрагменты лекарственного средства, приводящие к повышению биологической активности, являются фармакофорной частью молекулы. Подандные фрагменты молекул проявляют антифармакофорное действие, так как приводят к снижению туберкулоста-

Рис. 1. Расположение молекулы с подандной цепью **16** в модельном рецепторе

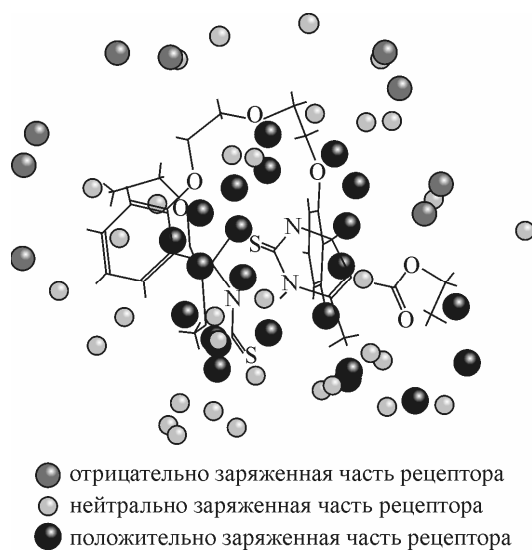
тической активности. Подандные цепи являются объемными и не способны удачно расположиться в рецепторе, что приводит к меньшему взаимодействию лекарственного средства с псевдоатомами модельного рецептора. У молекул **1a**, **16** и **2a** подандная цепь располагается в липофильной и отрицательно заряженной части модельного рецептора.

Соединение **1a** содержит один фрагмент — $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ — подандной цепи, соединенный через атомы кислорода с бензольными кольцами. При таком строении молекулы фармакофорный дигидропиримидиновый фрагмент смещен от положительно заряженной части рецептора к липофильной области, что приводит к снижению эффективности взаимодействий с положительно заряженной областью. В соединении **16**, у которого подандная цепь молекулы длиннее и содержит два — $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)$ — фрагмента, соединенных с бензольными циклами через атомы кислорода, также наблюдается смещение фармакофорной пиримидиновой части. Молекула **2a** имеет самую короткую подандную цепь из всей выборки соединений, представленную этильным фрагментом, соединенным с дигидропиримидиновой частью. В результате энергия взаимодействия фрагментов молекулы, ответственных за биологическое действие, с псевдоатомами модельного рецептора снижается. Подандная цепь в молекуле **26** содержит одну эфирную группу в фрагменте — $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ —, который соединен с дигидропиримидиновой частью через атомы углерода. У соединения **26** фрагмент подандной цепи координируется к положительно заряженной области рецептора, расположение в которой фрагмента — $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ — крайне не выгодно. Это связано с тем, что липофильные фрагменты с низкой электронной плотностью взаимодействует лучше с нейтрально заряженными псевдоатомами модельного рецептора, которые моделируют липофильные части реального рецептора. В результате происходит снижение величины биологической активности соединения.

Молекула **1в** проявляет более высокую биологическую активность по отношению к остальным подандам, равную 0,97. Данная молекула имеет длинную подандную цепь, благодаря которой фармакофорные части молекул эффективно взаимодействуют с активными центрами рецептора: их дигидропиримидиновые и ароматические фрагменты взаимодействуют с положительно заряженной частью рецептора. Ароматический фармакофорный фрагмент дигидропиримидина направлен перпендикулярно к положительно заряженной области рецептора. Другие фармакофорные части располагаются в липофильной области рецептора. Подандная цепь является антифармакофором несмотря на то, что ее неполярные группы находятся в нейтральной области рецептора. Антифармакофорное действие подандной цепи связано с ее большим размером, который препятствует встраиванию в модельный рецептор. Метильный радикал у одной из симметричных дигидропиримидиновых частей также оказывает отрицательное действие, так как он, являясь липофильной частью молекулы (рис. 2), находится в непосредственной близости к положительно заряженной части модельного рецептора. Оксиацильный радикал этой же дигидропиримидиновой части проявляет антифармакофорное действие, так как из-за большого объема молекулы оксиацильный фрагмент не помещается в модельном рецепторе.

При рассмотрении соединений, содержащих подандные цепи, обнаружено, что фармакофорным фрагментом является дигидропиримидиновый фрагмент, также как у соединений, не содержащих подандные цепи (см. рис. 2).

Балластная часть соединения **1в**, обозначенная на рис. 2 светло-серой линией, не оказывает ни фармакофорного, ни антифармакофорного влияния в связывании с рецептором, в то же время она обеспечивает правильное расположение активных центров в полости рецептора.



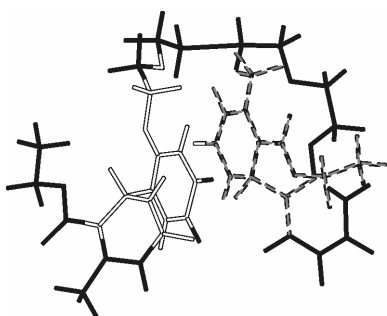


Рис. 2. Фамакофорные и антифамакофорные части активной молекулы, содержащей подандную цепь (серая пунктирная линия — фармакофорная часть, черная линия — антифармакофорная, светло-серая — балластная)

Особую роль в фармакофорной части играет связь N—C в пиридиновом цикле. Зависимость показателя минимальной ингибирующей концентрации  $pMIC$  от плотности кинетической энергии в критической точке данной связи для подандных соединений:

$$pMIC = (5,12 \pm 0,12) - (0,38 \pm 0,05)\nabla^2,$$

где  $\nabla^2$  — след Лапласиана в критической точке на связи N—C. Коэффициент линейной корреляции для найденной зависимости  $R = 0,984$  и коэффициент Фишера  $F = 63$ . В результате, чем меньше плотность кинетической энергии в критической точке связи N—C, тем больше биологическая активность соединения.

### МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ ТУБЕРКУЛОСТАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Установленная ориентация молекул в полости модельного рецептора и использование данных PCA комплекса "реальный рецептор—лиганд" позволяет определить ориентацию других молекул в реальном рецепторе. Моделирование комплексов реального рецептора с соедине-

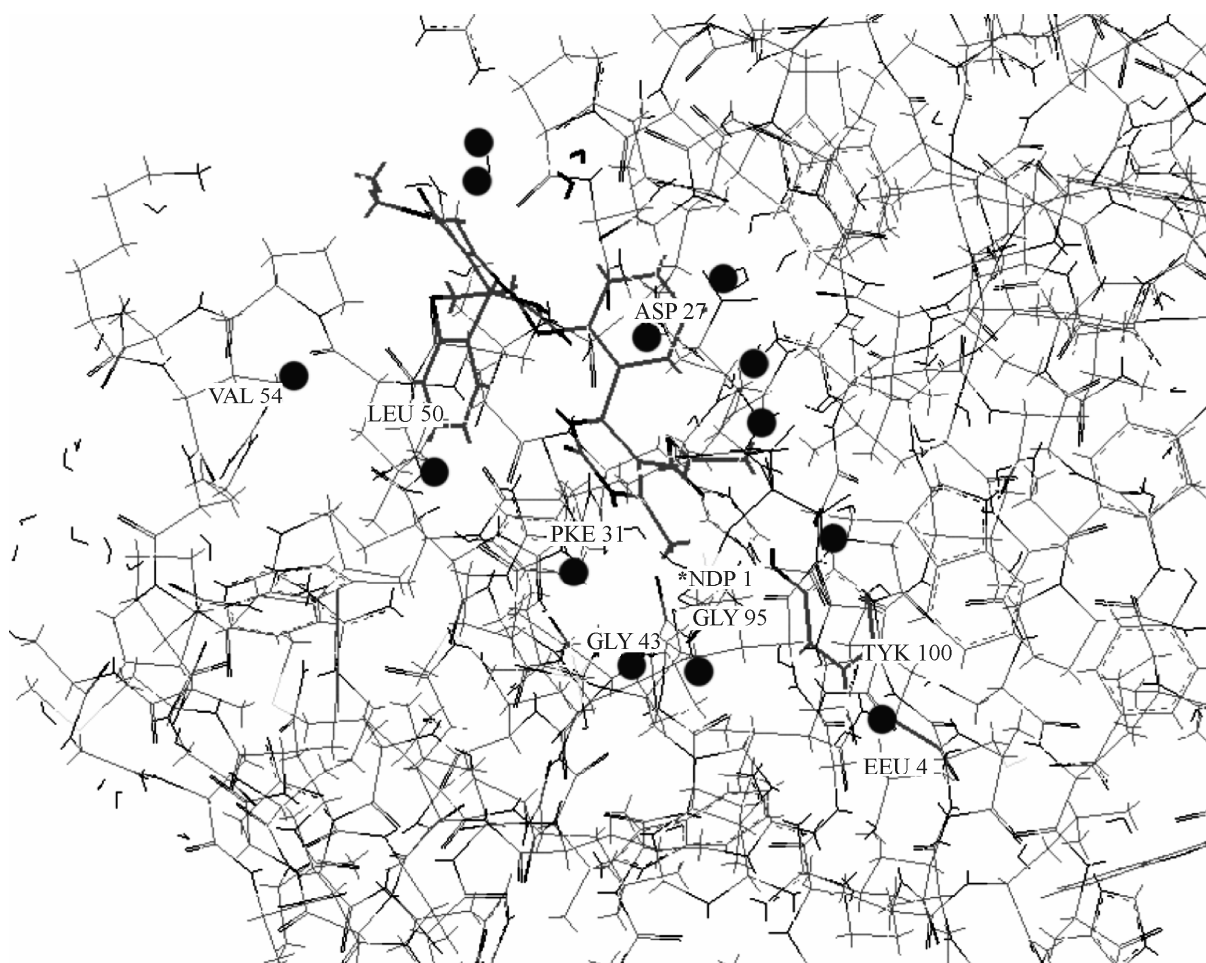


Рис. 3. Атомы аминокислотных остатков и воды, оказывающие наибольшее влияние при взаимодействии лекарственного средства с дигидрофолатрезуктазой

ниями, содержащими подандные цепи, дает возможность определить строение комплексов молекул с ДГФР, для которых нет данных РСА, и сравнить механизмы биологического действия соединений с подандными цепями и без них. Использовались данные РСА комплексов ДГФР с известными лекарственными препаратами (метотрексат, триметоприм, 4-бromo-WR99210 [ 5 ]). Точность ориентации молекул в полости белка проверена при сопоставлении структур расчетных комплексов со структурами комплексов, для которых в Protein Data Bank имеются данные РСА [ 14—16 ]. Анализ данных показал, что расчетная ориентация хорошо согласуется с экспериментально установленной.

Анализ пространственного строения полученных комплексов дигидропиримидинов, содержащих подандные цепи, с реальной ДГФР показал, что молекулы располагаются в полости рецептора, представленной следующими аминокислотными остатками Val54, Leu50, Asp27, Phe31, Gly43, Gly95, Tyr100, Pro51, Ser49, Asp48, Arg45, Trh46, Arg32, His30, Ala29, Gln28, Glu26, Pro25, Ile20, Gly18, Lis53, Asp19.

Достаточно точное определение структуры комплексов позволяет устанавливать количественные взаимосвязи параметров взаимодействия в системе "реальный рецептор—лиганд" с величиной биологической активности. Данная взаимосвязь найдена при использовании алгоритма CoCon [ 17 ]. Наибольшее влияние оказывают следующие фрагменты ДГФР: Val54, Leu50, Asp27, Phe31, Gly43, Gly95, Tyr100, Leu4, молекулы сольватного окружения — 4 молекулы воды, а также никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADP) (рис. 3).

Из полученных данных видно, что молекулы с подандными цепями не способны удачно расположиться в полости ДГФР. Для сравнения механизмов действия двух классов соединений, содержащих подандные цепи и без них, проведено сопоставление аминокислотных остатков ДГФР, отвечающих за определение биологического действия молекул, содержащих подандные цепи, и без них. Сравнение выделенных при анализе аминокислотных остатков показало, что совпадает только один аминокислотный остаток сайта связывания ДГФР Leu50. Данного аминокислотного остатка Leu50 не достаточно для эффективного туберкулостатического действия на сайт связывания ДГФР.

#### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПОДАНДНЫМИ ЦЕПЯМИ

Полученные результаты показали, что действие соединений, содержащих подандные цепи, протекает по-другому более сложному механизму. Было выдвинуто предположение, что подандная цепь подвергается метаболизму на цитохроме Р450, в результате чего образуются более мелкие фрагменты соединений — продукты метаболизма (рис. 4). Показано, что соединения, имеющие в своем составе подандные цепи, подвергаются метаболизму на изоформе 3А4 цитохрома Р450. Также в рамках алгоритма CiS для прогноза вероятности метаболизма производных пиримидина предварительно определена количественная модель, связывающая вероятность метаболизма субстратов изоформы 3А4 с параметрами их строения [ 17, 18 ].

Проведено построение комплексов "модельный рецептор изоформы 3А4 цитохрома Р450—субстрат". В результате для рассматриваемых соединений получена модель рецептора.

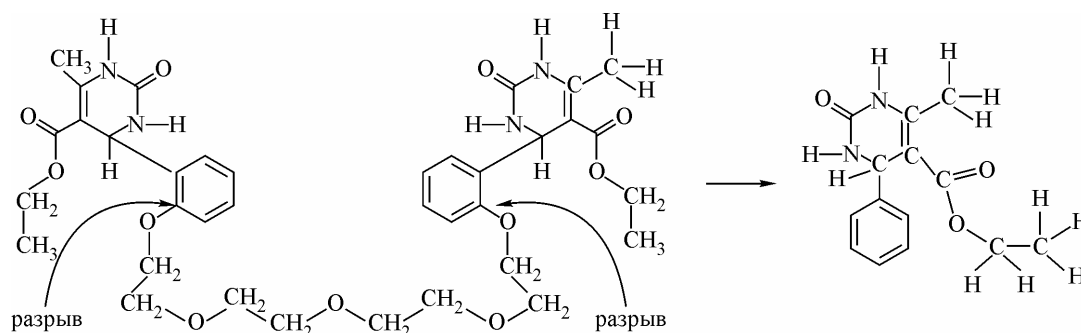


Рис. 4. Разрыв связей С—О подандной цепи лекарственного средства и образование его активной формы

Вероятность метаболизма на изоформе 3A4 соединений с подандными цепями составляет 19—78 %. Исключение составляет молекула **2a**, имеющая вместо подандной цепи фрагмент — $\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$ , который не подвергается метаболизму на изоформе 3A4 и имеет очень низкую вероятность проявления активности на цитохроме. Это связано с отсутствием эфирного фрагмента в подандной цепи, по которому протекает разрыв на изоформе 3A4 цитохрома P450. Также соединения без подандной цепи не метаболизируют на данной изоформе, их вероятность метаболизма составляет от 0 до 5 %. Так, катаболизму на цитохроме P450 изоформе 3A4 подвергаются соединения, имеющие в своем составе подандные цепи, связанные с циклом эфирной связью (см. рис. 4).

Таким образом, в качестве одной из версий механизма действий можно предположить, что после проникновения соединения, содержащего подандную цепь, в клетку *Mycobacterium Tuberculosis* происходит разрыв связи в этой цепи на цитохроме P450 изоформе 3A4 с образованием небольших фрагментов, которые имеют бóльшую активность, чем исходная молекула. При этом наибольшую активность имеют метаболиты подандов, не содержащие фрагменты подандной цепи. Биологическая активность таких метаболитов варьируется в интервале 3,41—4,33 (см. табл. 2)

Следующим этапом исследования является сравнение механизмов действия метаболитов соединений с подандными цепями с молекулами, не содержащими подандных цепей, поскольку продукты метаболизма имеют сходное строение с соединениями, не содержащими подандные цепи. Используя алгоритм CiS, выделены фармакофорные и антифармакофорные части продуктов метаболизма. Фармакофорные фрагменты находятся на периферии ароматического цикла и атомах водорода, а также этильный фрагмент оксиацильного радикала. Антифармакофорными частями молекулы являются пиримидиновое кольцо и сложноэфирная группа оксиацильного радикала. Остаток подандной цепи понижает величину биологической активности, так как является антифармакофорным фрагментом. Таким образом, подандная цепь препятствует встраиванию в модельный рецептор и наиболее выгодной ориентации фармакофорных частей молекулы относительно областей рецептора. Фармакофорные и антифармакофорные фрагменты продуктов метаболизма, не содержащих фрагментов подандных цепей, а также их расположение в модельном рецепторе совпадают с фрагментами и ориентацией соединений без подандных цепей, что подтверждает предположение о схожем механизме действия.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведен анализ биологического действия производных дигидропиримидина, содержащих подандные цепи. Определена ориентация исследуемых соединений в модельном рецепторе, проведено сравнение ее с расположением соединений, не содержащих подандные цепи. Найдены фармакофорные фрагменты соединений, подандная цепь оказывает отрицательное действие. Проведено уточнение ориентации молекул на сайте ДГФР. Построены комплексы соединений с подандными цепями с ДГФР и определены аминокислотные остатки, отвечающие за эффективные взаимодействия с лекарственным средством. Был предложен механизм действия туберкулостатических соединений, содержащих в своем составе подандные цепи. Показано, что после проникновения молекулы в организм она подвергается метаболизму на цитохроме P450 изоформы 3A4, образуя активную форму лекарственного средства. Показано, что наибольшей активностью обладают гетероциклические фрагменты молекул без подандных цепей, что не противоречит данным [5]. Предположено, что в результате метаболизма образуются терапевтические активные компоненты из исходных соединений. Таким образом, соединения, содержащие подандные цепи, являются пролекарствами.

Работа выполнена при поддержке суперкомпьютерной программы "СКИФ-ГРИД" Союзно-го государства России и Белоруссии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bartu V.* // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2007. – **26**. – P. 603.
2. *Potemkin V.A., Grishina M.A., Fedorova O.V. et al.* // Pharm. Chem. J. – 2003. – **37**, N 9. – P. 468.
3. *Потемкин В.А., Барташевич Е.В., Переяславская Е.С., Гришина М.А.* // Тез. докл. XIII Симпозиум по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул. – Санкт-Петербург, 2006. – **11**. – С. 179.
4. *Kappe C.O.* // Eur. J. Med. Chem. – 2000. – **35**, N 12. – P. 1043.
5. *Li R., Sirawaraporn R., Chitnumsub P. et al.* // J. Mol. Biol. – 2000. – **295**, N 2. – P.307.
6. *Schneider G., Baringhaus K.-H., Kubinyi H.* Molecular Design: Concepts and Applications. – USA: Wiley, 2008.
7. *Cruciani G., Mannhold R., Kubinyi H., Folkers G.* Molecular Interaction Fields: Applications in Drug Discovery and ADME Prediction. – USA: Wiley, 2005.
8. *Потемкин В.А., Гришина М.А., Барташевич Е.В.* // Журн. структур. химии. – 2007. – **48**, № 1. – С. 153.
9. *Potemkin V., Grishina M.* // J. Drug Discovery Today. – 2008. – N 13. – P. 952.
10. *Потемкин В.А., Гришина М.А., Федорова О.В. и др.* // Хим.-фарм. журн. – 2003. – **37**, № 9. – С. 17.
11. *Барташевич Е.В., Гришина М.А., Потемкин В.А. и др.* // Журн. структур. химии. – 2002. – **43**, № 6. – С. 1120.
12. *Гришина М.А., Потемкин В.А., Арсламбеков Р.М., Белик А.В.* // Тез. докл. I Нац. Конф. "Информационно-вычислительные технологии в решении фундаментальных научных проблем и прикладных задач химии, биологии, фармацевтики, медицины". – М., 2002. – С. 22.
13. *Афонькина Е.С., Переяславская Е.С., Потемкин В.А. и др.* // Журн. структур. химии. – 2009. – **50**, № 5. – С. 1016.
14. *Гришина М.А., Потемкин В.А., Микушина К.М. и др.* // Биомед. химия. – 2004. – **50**, № 1. – С. 68.
15. *Grishina M.A., Potemkin V.A., Rusinov G.L. et al.* // Book of Abstracts of 33rd crystallographic course at the E. Majorana Centre "From Genes to Drugs via Crystallography". – Erice, 2002. Book of Abstr. Poster Abstracts. – **6**. – P. 48.
16. *Mikuchina K., Potemkin V., Grishina M., Laufer S.* // Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. – 2002. – **335**, N 1. – P. 74.
17. *Potemkin V.A., Pogrebnoy A.A., Grishina M.A.* // J. Chem. Inf. Model. – 2009. – **49**, N 6. – P. 1389.
18. *Гришина М.А., Потемкин В.А., Погребной А.А., Ившина Н.Н.* // Биофизика. – 2008. – **53**, № 5. – С. 758.