

УДК 616.12-008.331.1:536.912

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ МОДЕЛИРОВАНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С АКТИВНЫМ ЦЕНТРОМ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

А.А. Глушко<sup>1</sup>, А.С. Чиряпкин<sup>1</sup>, В.С. Чиряпкин<sup>1</sup>,  
А.М. Муртузалиева<sup>1</sup>, Ю.А. Полковникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,  
357532, Россия, Пятигорск, пр. Калинина, 11

E-mail: alexander.glushko@icmtp.ru

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Воронежский государственный университет», 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, 3

E-mail: juli-polk@mail.ru

Заболевания сердечно-сосудистой системы – главная причина смертности среди населения по всему миру. Разработка новых препаратов, позволяющих нормализовать артериальное давление, является перспективным направлением в области фармации и медицины. Сейчас широкое распространение для лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности нашли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Главный механизм ингибиторов АПФ заключается в блокировании превращения ангиотензина I в ангиотензин II, что опосредует расширение сосудов. **Целью** данной работы является подбор методики моделирования взаимодействия лизиноприла с активным центром ангиотензинпревращающего фермента с использованием метода молекулярной динамики. **Материалы и методы.** В качестве лиганда была использована молекула лизиноприла, заряды атомов которой были рассчитаны методом теории функционала плотности (ТФП) *ub3Tur* с базисными наборами 6-31G\* и 6-311G\*\*. Моделирование 75 нс молекулярной динамики взаимодействия лизиноприла с активным центром АПФ проводилось в программе Биоэврика. В результате моделирования молекулярной динамики была получена траектория системы «лизиноприл-АПФ». После этого было произведено сравнение конформаций лиганда в различные моменты времени моделирования с экспериментальной конформацией по величине среднеквадратического отклонения координат атомов. **Результаты и обсуждение.** Результаты моделирования показали, что лизиноприл с зарядами, соответствующими базисному набору 6-311G\*\*, ведет себя в активном центре АПФ в соответствии с данными рентгеноструктурного анализа, в отличие от лизиноприла с зарядами, рассчитанными базисным набором 6-31G\*. **Заключение.** Была разработана методика моделирования молекулярной динамики взаимодействия лизиноприла с активным центром ангиотензин-конвертирующего фермента. Полученная методика может быть использована для изучения взаимодействия веществ, сходных по структуре с лизиноприлом с активным центром АПФ.

**Ключевые слова:** ангиотензинпревращающий фермент, активный центр, лизиноприл, ингибитор, молекулярная динамика, заряд, базисный набор

### Для цитирования:

Глушко А.А., Чиряпкин А.С., Чиряпкин В.С.,  
Муртузалиева А.М., Полковникова Ю.А.  
РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ МОДЕЛИРОВАНИЯ  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ  
ВЕЩЕСТВ С АКТИВНЫМ ЦЕНТРОМ  
АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА.

Фармация и фармакология. 2017;5(5):487-503.

DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-5-487-503

© Глушко А.А., Чиряпкин А.С., Чиряпкин В.С.,  
Муртузалиева А.М., Полковникова Ю.А., 2017

### For citation:

Glushko A.A., Chiriapkin A.S., Chiriapkin V.S.,  
Murtuzaliev A.M., Polkovnikova Yu.A.  
DEVELOPMENT OF METHODS OF SIMULATION  
OF THE INTERACTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE  
SUBSTANCES WITH THE ACTIVE CENTER OF  
ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME. (In Russ.)  
Pharmacy & Pharmacology. 2017;5(5):487-503.

DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-5-487-503

## DEVELOPMENT OF METHODS OF SIMULATION OF THE INTERACTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES WITH THE ACTIVE CENTER OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME

A.A. Glushko<sup>1</sup>, A.S. Chiriapkin<sup>1</sup>, V.S. Chiriapkin<sup>1</sup>,  
A.M. Murtuzaliev<sup>1</sup>, Yu.A. Polkovnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University,  
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532  
E-mail: alexander.glushko@lcmmp.ru

<sup>2</sup>Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Voronezh State University",  
3, Student Street, Voronezh, Russia, 394036  
E-mail: juli-polk@mail.ru

Nowadays cardiovascular diseases are the main cause of death among the population around the world. The development of new drugs, giving a possibility to normalize blood pressure, is a promising direction in the field of pharmacy and medicine. Now inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE) are widely adopted for the treatment of hypertension and chronic heart failure. The principle of action of ACE inhibitors is based on blocking the conversion of angiotensin I into angiotensin II, which mediates vasodilation. **The aim of the work** is a selection of methods of lisinopril interaction with the active center of angiotensin-converting enzyme by molecular dynamics methods. **Materials and methods.** Lisinopril molecule was used as a ligand; the charges of that ligand were calculated with the density functional theory (DFT) and ub3lyp method with the basis sets 6-31G\* and 6-311G\*\*. Simulation of 75 ns of molecular dynamics of lisinopril interaction with the active center of ACE was carried out in the Bioevrica program. As a result of molecular dynamics simulation, the trajectory of the "lisinopril-ACE" system was obtained. After that a comparison of ligand conformations at different points in simulation time with the experimental conformation of the value of standard deviation of coordinates of atoms was made. **Results and discussion.** The results of simulation have showed that lisinopril with the charges corresponding to basis set 6-311G\*\* behaves consistent with the x-ray data in the active center of the ACE, in contrast to lisinopril with the charges calculated by basis set 6-31G\*. **Conclusion.** The methods of lisinopril interaction modeling with the active center of angiotensin-converting enzyme has been selected. The obtained technique can be used for studying the interaction of substances, similar in structure to lisinopril with the active center of the enzyme (ACE).

**Keywords:** angiotensin-converting enzyme (ACE), active site, lisinopril, inhibitor, molecular dynamics, charge, basis set

**Введение.** Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – группа химических соединений, применяемых непосредственно для лечения гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности. Принцип действия ингибиторов АПФ основан на блокировании превращения ангиотензина I в ангиотензин II, что опосредует расширение сосудов. При этом также снижается секреция альдостерона корой надпочечников и происходит увеличение концентрации брадикинина за счет уменьшения его инактивации АПФ. В свою очередь, брадикинин, взаимодействуя с B<sub>2</sub>-кининовыми рецепторами сосудистого эндотелия, провоцирует высвобождение других вазодилатирующих факторов, вызывая ещё большее расслабление гладких мышц [1].

На современном этапе лечения гипертонической болезни ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента получили широкое применение. При их приеме нормализуется коронарное, почечное, мышечное и мозговое кровообращение, что является важным преимуществом данной группы препаратов. Ингибиторы АПФ понижают общее периферическое сосудистое сопротивление, пост- и преднагрузку на миокард, снижается частота возникновения аритмий,

улучшается работа сердца в фазу диастолы. Также наблюдается предупреждение развития гипертрофии левого желудочка, минимизируется вероятность и степень развития ишемии и фиброза миокарда. Предупреждается гипертрофия гладкомышечных стенок артерий [2].

В связи со скачками артериального давления и нарастающей внутрисердечной гипертонии происходит повреждение сосудов почек. Ингибиторы АПФ обеспечивают защиту почек при лечении гипертонической болезни. У больных с хронической формой почечной недостаточности отмечаются признаки улучшения работы почек при приеме ингибиторов АПФ при условии отсутствия резких скачков давления. В случае приема препаратов, увеличивающих диурез, помимо ингибиторов АПФ, возникает возможность надёжно контролировать уровень артериального давления на продолжительный период времени у больных гипертонической болезнью. Также ингибиторы АПФ воздействуют на продукцию и высвобождение альдостерона из надпочечников, что ведет к увеличению диуреза, повышению уровня калия и снижению уровня натрия в организме, нормализации водно-электролитного обмена [1].

У ингибиторов АПФ в спектре биологической активности присутствует антисклеротический эффект, который обуславливается торможением образования на поверхностях клеток эндотелия ангиотензина II, увеличение образование оксида азота – главного дилатирующего фактора сосудистых стенок. Также при приеме ингибиторов АПФ в крови повышается уровень липопротеинов высокой плотности и снижается уровень атерогенных фракций липидов [3].

Препараты, обладающие способностью ингибировать АПФ, оказывают влияние на углеводный обмен. Наблюдается повышение чувствительности тканей к инсулину, улучшается метаболизм глюкозы из-за нормализации тканевого кровообращения и повышения уровня брадикинина [4].

В середине 70-х годов 20 века был получен синтетическим путем новый ингибитор АПФ – лизиноприл, который является лизиновым производным эналаприла (другого ингибитора АПФ). У лизиноприла есть ряд особенностей, которые отличают его от подавляющего большинства ингибиторов АПФ. Лизиноприл не является пролекарством, это активное вещество; лизиноприл не метаболизируется в организме и выводится почками, поэтому его можно рекомендовать при болезнях печени. Также данное вещество в малой степени связывается с белками плазмы крови (5–10%), что делает лизиноприл совместимым в приеме с другими препаратами, вступающими в конкурентное взаимодействие с белками плазмы крови [5]. В связи с данными преимуществами лизиноприла он находит широкое применение в медицине, а поиск новых ингибиторов с такими свойствами расширит ассортимент препаратов для лечения гипертонической болезни.

Лизиноприл, как и другие ингибиторы АПФ, благодаря наличию особой химической структуры, способен взаимодействовать с ионом цинка и аминокислотами внутри активного центра АПФ, и, таким образом, уменьшать активность фермента, связанную с конвертированием ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II. Учитывая сложность связи между химической структурой и сродством к активному центру АПФ, целесообразным представляется детальное изучение молекулярного механизма связывания новых ингибиторов с данным ферментом. Одним из широко используемых в настоящее время методов изучения механизма взаимодействия лиганда с активным центром фермента является молекулярное моделирование [6].

Молекулярное моделирование – это современный теоретический метод изучения молекулярных систем, широко применяемый при поиске новых биологически активных веществ и включающий в себя такие направления исследований, как сравнительный анализ молекулярного поля, использование молекулярных дескрипторов, молекулярный докинг и молекулярная динамика.

Сравнительный анализ молекулярного поля основан на подборе лиганда, способного взаимодейство-

вать с биологической мишенью, путем сопоставления в пространстве молекулярных полей, служащих фармакофорным признаком. Главный недостаток данного метода заключается в том, что он применим только для веществ со сходными структурами [7].

Использование молекулярных дескрипторов позволяет прогнозировать биологическую активность веществ с использованием характеризующих их свойств (дескрипторов). К достоинствам данного метода можно отнести возможность быстрого подбора большого количества веществ с предполагаемой активностью. Однако данный метод не позволяет достичь высокой достоверности [8].

Метод молекулярного докинга предназначен для определения энергетически выгодных ориентаций исследуемых молекул в центре связывания макромолекулы-мишени. Однако в данном методе существенно упрощены схемы расчета межмолекулярных и внутримолекулярных взаимодействий, что накладывает ограничения на конформационную подвижность элементов системы лиганд-мишень [9].

Более точным подходом является метод молекулярной динамики, позволяющий в большей мере учесть конформационную подвижность, но применение данного метода требует больше вычислительных ресурсов по сравнению с методом молекулярного докинга. Метод молекулярной динамики основан на моделировании движения атомов в исследуемой системе, при этом атомы перемещаются согласно основным законам механики с учетом Ван-дер-Ваальсовых и электростатических взаимодействий [10].

В настоящее время для моделирования методами молекулярной динамики становятся доступны системы размером до миллионов атомов, что делает данный метод применимым для прогнозирования биологической активности на уровне взаимодействия лиганд-мишень.

**Цель работы.** Подбор методики моделирования взаимодействия лизиноприла с активным центром ангиотензинпревращающего фермента с использованием метода молекулярной динамики.

**Материалы и методы.** Ангиотензинпревращающий фермент является  $Zn^{2+}$ -зависимой пептидазой. Данный фермент содержит два домена (N- и C-домены) в составе одной полипептидной цепи. При каждом домене имеется каталитически активный центр. C- и N-домены являются гомологичными (гомология около 60%), они разделены между собой мостиковой последовательностью [11]. Выделяют две формы АПФ: соматический и тестикулярный. Соматическая форма встречается во многих органах человека. Тестикулярная форма экспрессируется в семенниках. Эти два вида АПФ отличаются формой строения, у тестикулярного она сферическая, а у соматического – несферическая. Также существуют изоформы АПФ, представляющие собой однодоменные формы фермента: свободные C- и N-домены, образующиеся после разрушения связей между собой.

Структура N-домена образована 621 аминокислотами, которые формируют эллипсоидную форму домена. В середине глобулы имеется туннель, делящий белок на два субдомена. Внутри этой полости располагается активный центр N-домена. В сужении канала находится ион цинка активного центра. При этом происходит разделение канала активного центра на две части длиной 8 Å и 17 Å. Предполагается, что длина канала является лимитирующим фактором при связывании и гидролизе длинных пептидов [12].

C-домен имеет аналогичную эллипсоидную форму, как и N-домен. Размеры C-домена 72x57x48 Å. В центре белка проходит узкий канал длиной около 30

Å, он делит фермент на 2 субдомена. В этом туннеле находится активный центр фермента, включающий молекулу цинка, необходимую для катализа АПФ [13].

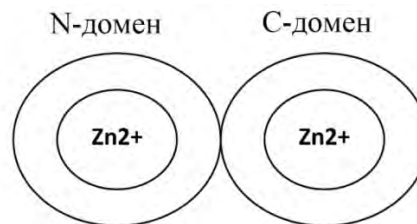


Рисунок 1 – Схематическая структура АПФ

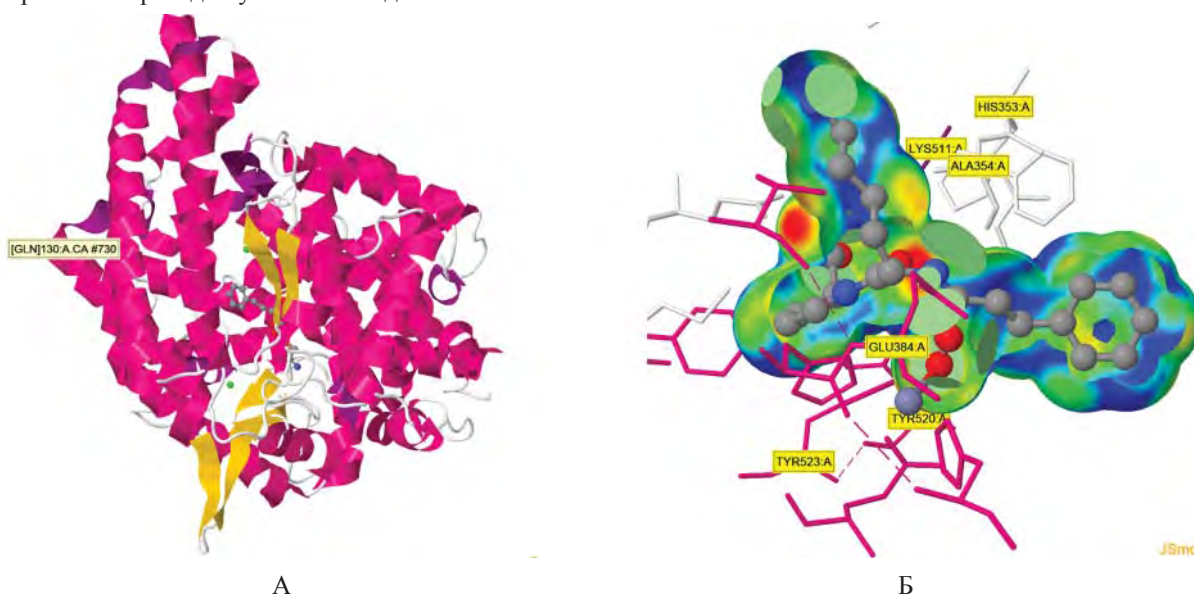


Рисунок 2 – Расположение лизиноприла в молекуле АПФ в активном центре N-концевого домена по данным рентгеноструктурного анализа (PDB: 1O86) (А – общий вид N-домена, Б – расположение молекулы лизиноприла в активном центре)

Для исследования взаимодействия низкомолекулярных соединений (лигандов) с активным центром ангиотензинпревращающего фермента нами использована пространственная структура комплекса белок-лиганд, представленная в базе данных rcsb.org (идентификационный код – 2x91) [14]. В данной модели содержится в качестве лиганда молекула лизиноприла, расположенная в активном центре АПФ.

Пространственная модель лизиноприла была построена в программе HyperChem 6.09. В этой же программе проведена оптимизация геометрии методом молекулярной механики ММ+ [15]. Далее проводилась оптимизация геометрии неограничен-

ным методом Хартри-Фока в базе 3-21G\*. Для учета электростатического взаимодействия лиганда с сольватированным ферментом были рассчитаны заряды атомов лиганда методом теории функционала плотности (ТФП) ub3lyp (Unrestricted Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr) [16] с базисными наборами 6-31G\* и 6-311G\*\* [17].

В программе Биоэврика [18, 19] было осуществлено моделирование взаимодействия лиганда с активным центром АПФ методом молекулярной динамики в силовом поле Amber94 [20]. Расчет потенциальной энергии в данном силовом поле производится в соответствии с формулой:

$$E_{пот} = \sum_i^{связи} K_i (r_i - r_{0,i})^2 + \sum_i^{углы} K'_i (\theta_i - \theta_{0,i})^2 + \sum_i^{дв.углы} \frac{V_i}{2} (1 + \cos(n_i \varphi_i - \varphi_{0,i})) + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{i,j}^{невалент.} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + \sum_{i,j}^{невалент.} \epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right],$$

где  $K_i$  – константа упругости связи,  $\frac{кДж}{моль \cdot (нм)^2}$ ;  $r_i$  – длина связи  $i$ , нм;  $r_{0,i}$  – равновесная длина связи, нм;  $K'_i$  – константа упругости валентного угла,  $\frac{кДж}{моль \cdot (рад)^2}$ ;  $\theta_i$  – валентный угол, радиан;  $\theta_{0,i}$  – равновесный угол

связи, радиан;  $V_i$  – константа двугранного угла,  $\frac{кДж}{моль}$ ;  $\varphi_i$  – двугранный угол, радиан;  $\varphi_{0,i}$  – равновесный двугранный угол, радиан;  $n_i$  – множитель (1, 2, 3, ...,  $i$ );  $r_{ij}$  – межатомное расстояние, нм;  $\epsilon_0$  – электрическая

постоянная,  $\frac{\phi}{r}$ ;  $q_i$  и  $q_j$  – заряды ионов, Кл;  $\sigma_{ij}$  и  $\sigma_{ji}$  – константы потенциала Леннарда-Джонса.

Данная математическая модель эмпирически учитывает валентные, Ван-дер-Ваальсовы и электростатические взаимодействия в исследуемой системе, имея при этом низкую вычислительную сложность.

В дальнейшем было произведено добавление атомов водорода в соответствии с валентностями. После этого белок встраивался в водное окружение с помощью программы Gromacs (свободно распространяемая программа). Для учета влияния растворителя была использована модель воды TIP3P (*three point transferable intermolecular potentials*) [21]. Данная модель воды имеет жесткую геометрию из 3 атомов, расположенных под углом. Для учета электростатического взаимодействия у каждого атома имеется свой определенный заряд, но суммарный заряд молекулы воды равен нулю. Взаимодействие неполярных молекул описывается согласно парному потенциалу Леннарда-Джонса. Параметры для данного взаимодействия были получены путем воспроизведения энтальпии испарения и плотности жидкой воды при стандартной температуре [22]. Модель воды TIP3P получила широкое распространение в молекулярном моделировании, т.к. позволяет получить достаточно точные результаты при моделировании гидратированных белковых структур.

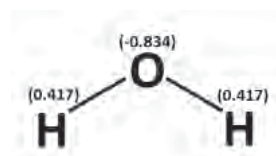


Рисунок 3 – Заряды атомов модели воды TIP3P

В качестве начальных условий лиганд был расположен в полости активного центра фермента.

Для оптимизации геометрии структуры был использован метод градиентного спуска. Градиент характеризует направление максимального возрастания функции с переменными (в данном случае роль переменных выполняют координаты атомов в пространстве). Таким образом, взяв антиградиент, можно найти направление наибольшего убывания. При оптимизации геометрии производится поиск минимума потенциальной энергии молекулярной системы, который соответствует энергетически наиболее выгодному положению атомов в пространстве.

На следующем этапе производилось моделирование молекулярной динамики исследуемой системы. Длительность моделирования молекулярной динамики составляла 75 нс, при этом использовался шаг интегрирования 1 фс. Термостатирование осуществлялось с использованием алгоритма Берендсена [23] с температурой до 310 К (табл. 1).

Таблица 1 – Температура моделирования

Время (фс)	Температура (К)
1	0
300000	10
500000	310

В результате моделирования молекулярной динамики была получена траектория системы «лизиноприл-АПФ». После этого было произведено сравнение конформаций лиганда в различные моменты времени моделирования с экспериментальной конформацией. Для этой цели была использована свободно распространяемая программа AutoDockTools [24]. В ней одновременно отображались два варианта расположения лизиноприла в активном центре АПФ – теоретический и экспериментальный (табл. 3).

Для количественной оценки отличия расположения молекулы лизиноприла в активном центре АПФ по результатам моделирования от расположения по данным рентгеноструктурного анализа была произведена оценка среднеквадратического отклонения

[25] лиганда относительно его экспериментальной конформации. Расчет среднеквадратического отклонения производился по формуле:

$$CKO = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N r_i^2}$$

где CKO – среднеквадратическое отклонение; N – количество атомов;  $r_i$  – расстояние между соответствующими атомами  $i$ , нм.

**Результаты и обсуждение.** Заряды атомов лизиноприла, рассчитанные методом теории функционала плотности *ub3lyp* с использованием двух базисных наборов 6-31G\* и 6-311G\*\* приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Заряды атомов молекулы лизиноприла вычисленные методом теории функционала плотности *ub3lyp* с использованием базисных наборов 6-31G\* и 6-311G\*\*

№	Атом	Заряды 6-31G*	Заряды 6-311G**	№	Атом	Заряды 6-31G*	Заряды 6-311G**
1	O	-0,534	-0,412	30	H	0,427	0,303
2	O	-0,589	-0,472	31	H	0,436	0,311
3	O	-0,601	-0,488	32	H	0,225	0,187
4	O	-0,586	-0,470	33	H	0,172	0,152
5	N	-0,624	-0,328	34	H	0,156	0,141
6	N	-0,434	-0,421	35	H	0,166	0,134
7	N	-0,718	-0,320	36	H	0,130	0,100
8	C	0,635	0,467	37	H	0,160	0,130
9	C	-0,122	-0,121	38	H	0,133	0,108
10	C	0,509	0,325	39	H	0,123	0,094
11	C	-0,016	-0,082	40	H	0,168	0,134
12	C	-0,007	-0,014	41	H	0,151	0,112
13	C	-0,294	-0,218	42	H	0,250	0,183
14	C	-0,304	-0,269	43	H	0,168	0,132
15	C	-0,130	-0,012	44	H	0,172	0,139
16	C	0,573	0,361	45	H	0,281	0,222
17	C	-0,166	-0,152	46	H	0,227	0,185
18	C	-0,102	-0,075	47	H	0,158	0,115
19	C	-0,351	-0,244	48	H	0,161	0,133
20	C	-0,248	-0,171	49	H	0,147	0,120
21	C	-0,287	-0,187	50	H	0,181	0,144
22	C	-0,359	-0,201	51	H	0,135	0,089
23	C	0,159	-0,114	52	H	0,125	0,082
24	C	-0,180	-0,052	53	H	0,116	0,077
25	C	-0,128	-0,088	54	H	0,120	0,079
26	C	-0,131	-0,085	55	H	0,135	0,085
27	C	-0,128	-0,088	56	H	0,381	0,264
28	C	-0,183	-0,054	57	H	0,427	0,302
29	H	0,385	0,277	58	O	-0,669	-0,549

В процессе моделирования молекулярной динамики в программе Биоэврика молекула лизиноприла была помещена в активный центр АПФ. По завершении моделирования был осуществлён экспорт траектории лизиноприла и проведено сравнение теоретической и экспериментальной конформаций в программе AutoDockTools. Конформации лизиноприла для зарядов атомов, рассчитанных с использованием базисных наборов 6-31G\* и 6-311G\*\*, приведены в таблице 3.

По результатам моделирования молекулярной динамики с зарядами, соответствующими базисному набору 6-31G\*, лизиноприл теряет конформационную устойчивость в активном центре АПФ. С 70.0 нс моделирования молекулярной динамики АПФ лизиноприл теряет устойчивую связь с аминокислотой лизина Lys-495, находящуюся в активном центре АПФ. Две карбоксильные группы в данном случае

притягиваются к атому цинка, что не соответствует данным рентгеноструктурного анализа. При использовании зарядов атомов лизиноприла, соответствующих базисному набору 6-311G\*\*, карбоксильная группа, расположенная у пептидной группы лизиноприла, связывается с ионом цинка, а другая карбоксильная группа лизиноприла, находящаяся в орто-положении от атома азота пирролидинового гетероцикла, связывается с аминокислотой лизина Lys-495. Такое расположение молекулы лизиноприла в активном центре АПФ, соответствующее данным рентгеноструктурного анализа, сохраняется после 70,0 нс моделирования молекулярной динамики АПФ.

Для полученных в результате моделирования молекулярной динамики конформаций лизиноприла, был произведен расчет среднеквадратического отклонения молекулы относительно экспериментальной конформации (табл. 4).

**Таблица 3 – Расположение молекулы лизиноприла в активном центре АПФ по результатам моделирования молекулярной динамики (базисный набор 6-31G\* и базисный набор 6-311G\*\*) в сравнении с экспериментальными данными (молекулярная динамика .....>, рентгеноструктурный анализ —>)**

Время (нс)	Базисный набор 6-31G*	Базисный набор 6-311G**
10,5		
20,4		
30,3		
40,1		
50,0		
60,5		
70,0		
70,5		

Таблица 4 – Среднеквадратическое отклонение молекулы лизиноприла по результатам моделирования молекулярной динамики относительно экспериментальной конформации

Время (нс)	Среднеквадратическое отклонение, базисный набор 6-31G*, нм	Среднеквадратическое отклонение, базисный набор 6-311G**, нм
10,5	4,584	5,110
20,4	6,625	3,302
30,3	5,779	3,352
40,1	5,651	3,122
50,0	6,047	3,780
60,5	6,284	3,322
70,0	9,893	3,480
70,5	9,703	3,190

На рисунке 4 (табл. 4) видно, что среднеквадратическое отклонение для базисного набора 6-31G\*, начиная с 70,0 нс моделирования молекулярной динамики, резко возрастает, в то время, как при

использовании базисного набора 6-311G\*\* среднеквадратическое отклонение в течении всего времени моделирования колеблется в пределах десятых долей нм.

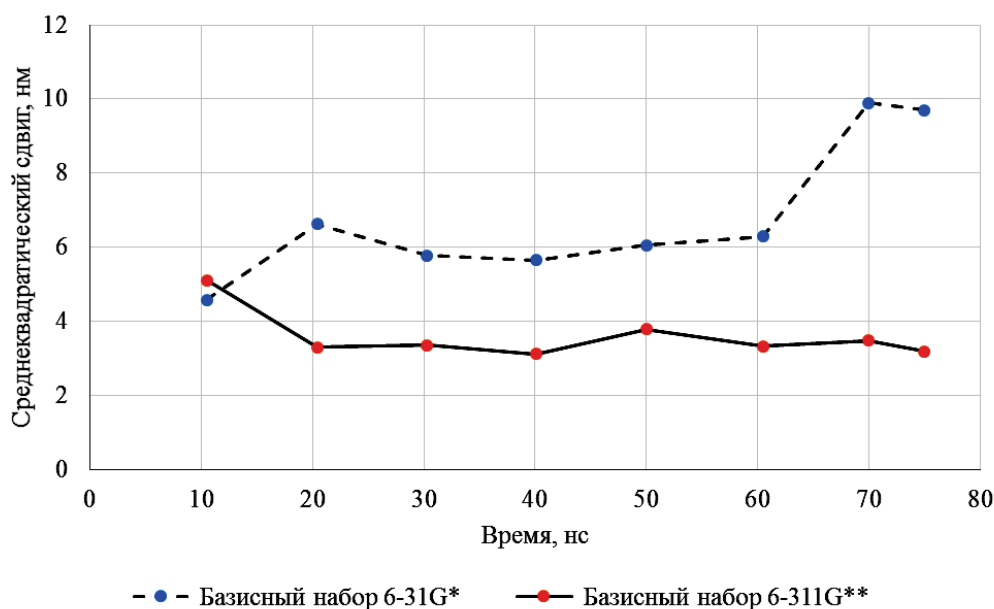


Рисунок 4 – Динамика изменения среднеквадратического отклонения молекулы лизиноприла по результатам моделирования молекулярной динамики относительно экспериментальной конформации

Результаты моделирования взаимодействия лизиноприла с активным центром АПФ с использованием зарядов атомов, рассчитанных в разных базисных наборах (базисный набор 6-31G\* и базисный набор 6-311G\*\*) оказались различны. Применение базисного набора 6-311G\*\* для расчета зарядов атомов лиганда при моделировании молекулярной динамики связывания с активным центром АПФ позволяет достичь результатов близких к экспериментальным данным. При этом сохраняется расположение молекулы лизиноприла в активном центре АПФ соответствующее данным рентгеноструктурного анализа.

**Заключение.** Из результатов проведенного моделирования молекулярной динамики взаимодействия лизиноприла с активным центром АПФ можно сле-

дательно делать вывод о том, что метод расчета зарядов атомов является важным параметром, который следует учитывать при исследовании взаимодействия веществ с активным центром АПФ. Предположительно базисный набор 6-311G\*\* может быть использован в данной методике для расчета зарядов атомов молекул сходных по химической структуре с лизиноприлом и имеющих нулевой заряд.

По результатам проведенного исследования был подобран квантово-химический метод расчета зарядов атомов лиганда, а также метод и параметры моделирования молекулярной динамики, позволяющие добиться теоретического воспроизведения характеристик связывания молекулы лизиноприла методом молекулярной динамики в соответствии с данными рентгеноструктурного анализа.



**Introduction.** Inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE) are a group of chemical substances, used directly for treatment of hypertension and chronic heart failure. The principle of action of ACE inhibitors is based on blocking the conversion of angiotensin I into angiotensin II, which mediates vasodilation. This also reduces the secretion of aldosterone by adrenal cortex and increases concentration of bradykinin by decreasing its inactivation by the enzyme (ACE). Bradykinin, in its turn, interacting with B<sub>2</sub>-kinin receptors in vascular endothelium, triggers the release of other vasodilating factors, causing even more relaxation of smooth muscles [1].

At the present stage of hypertension treatment angiotensin converting enzyme inhibitors are widely used. When they are taken, a coronary, renal, muscle and cerebral blood circulation becomes normal, which is an important advantage of this group of drugs. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors decrease total peripheral vascular resistance, post- and preload on the myocardium, reduce the incidence of arrhythmias, improve a cardiac function in the diastolic phase.

Along with this, there is prevention of development of left ventricular hypertrophy, and minimization of probability degree of ischemia and fibrosis of the myocardium development. Hypertrophy of smooth muscles of arterial walls is also prevented [2]. Due to blood pressure jumps and increasing intra-cerebral hypertension the damage of blood vessels in kidneys takes place. ACE inhibitors protect kidneys in treatment of hypertension.

The signs of improvement in renal function are marked by patients with chronic renal failure while receiving ACE inhibitors in the absence of pressure jumps. While taking drugs increasing diuresis, in addition to ACE inhibitors, it becomes possible to reliably control the blood pressure level for a long period of time in patients with essential hypertension. ACE inhibitors also affect the production and release of aldosterone from the adrenal glands, causing the increase of urine output, the increase of the potassium level and the increase of the sodium level of the body, normalization of water-electrolyte metabolism [1].

ACE inhibitors have an antisclerotic effect in the spectrum of biological activity caused by the inhibition of the formation of angiotensin II on the surfaces of endothelial cells and the increase of nitric oxide formation, the main dilatation factor of vascular walls. While taking ACE inhibitors, the level of high density lipoprotein also increases in the blood and the level of atherogenic fractions of lipids decreases [3]. The substances having the ability to inhibit ACE also influence carbohydrate metabolism. There is an increase in the sensitivity of tissues to insulin, and the glucose metabolism improves as a result of normalization of tissue circulation and an increase of the bradykinin level [4].

In the middle of the 70s of the 20th century a new ACE inhibitor, lisinopril which is a lysine derivative of enalapril (another ACE inhibitor), was obtained synthetically. Lisinopril has a number of features that set it apart from the vast majority of ACE inhibitors. Lisinopril is not

a prodrug, it is the active substance; lisinopril is not metabolized in the body and excreted by kidneys, so it can be recommended in liver diseases. This substance is marginally associated with blood plasma proteins (5-10%), making lisinopril compatible with other drugs, coming into a competitive interaction with blood plasma proteins [5]. Caused by these benefits, lisinopril is widely used in medicine, and the search for new inhibitors with such properties will expand the range of drugs for hypertension treatment. Due to the presence of special chemical structures, Lisinopril, like other ACE inhibitors, is able to interact with zinc ion and amino acids within the active enzyme site, and thus reduces the activity of the enzyme, which is associated with the conversion of angiotensin I into biologically active angiotensin II.

Taking into consideration the complexity of the relationship between chemical structure and affinity to the active center of ACE, it seems appropriate to carry out a detailed study of molecular mechanism of binding new inhibitors with the enzyme. At present one of the widely used methods of studying the mechanism of ligand interaction with the enzyme active site is molecular modeling [6].

Molecular modeling is a modern theoretical methods of studying different molecular systems widely applied in search for new biologically active substances. It comprises such research areas as comparative molecular field analysis, molecular descriptors, molecular docking and molecular dynamics.

A comparative molecular field analysis is based on the selection of a ligand that can interact with a biological target, by comparing molecular fields being pharmacophoric indicators in space. The main drawback of this methods is that it is only applicable for substances with similar structures [7].

The use of molecular descriptors allows predicting biological activity of substances using their describing properties (descriptors). The advantages of this method could include the possibility of rapid selection of a large number of substances with suspected activity. However, this method does not allow achieving a high reliability [8].

A molecular docking method is designed to determine the energetically favorable orientations of the explored molecules in the binding site of the macromolecule-target. However, this method is significantly simplified in the calculation of intermolecular and intramolecular interactions that imposes restrictions on the conformational mobility of the ligand-target system elements [9]. Molecular dynamics is a more correct approach that allows taking into account a far greater degree of the conformational mobility, but the use of this method requires more computational resources compared to the method of molecular docking. The method of molecular dynamics is based on modeling of atoms movement in the system, hereby atoms move according to the basic laws of mechanics and electrostatics [10].

Nowadays a molecular dynamics simulation methods could be available for the systems of the size up to millions of atoms making this method applicable for

predicting biological activity at the level of ligand-target interaction.

**The aim of the work** is a selection of methods of lisinopril interaction modeling with the active center of angiotensin-converting enzyme by molecular dynamics methods.

**Materials and methods.** An angiotensin-converting enzyme is a  $Zn^{2+}$ -dependent peptidase. The enzyme contains two domains (N- and C-domains) consisting of one polypeptide chain. Each domain has a catalytically active center. The C- and N-domains are homologous (the homology is about 60%), they are separated by a bridging sequence [11].

There are two forms of ACE: somatic and testicular. The somatic form is found in many human organs. The testicular form is expressed in testes. These two types of ACE differ in their shape of structure: the testicular has a spherical form, the somatic has an aspherical form. There are also isoforms of the enzyme, which are single-domain forms: free C- and N-domains are formed after the destruction of links between them.

The structure of the N-domain is made up by 621 amino acids that form the ellipsoidal shape of the domain. In the middle of the globule a tunnel is located

that divides the protein into two subdomains. Inside this cavity the active site of the N-domain is situated. In the channel narrowing of the active site a zinc ion is situated. Hereby the separation of the channel into two parts having lengths of 17 Å and 8 Å takes place. It is assumed that the channel length is the limiting factor in binding and hydrolysis of long peptides [12].

The S-domain has the same ellipsoidal shape as the N-domain. The sizes of the S-domain are 72x57x48 Å. In the center of the protein there is a narrow channel having the length of about 30 Å, it divides the enzyme into 2 subdomains. The active site of the enzyme is located in this tunnel; the active site includes a zinc ion, essential for catalysis of ACE [13].

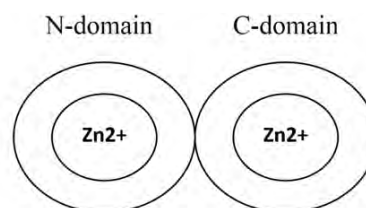


Figure 1 – Schematic structure of ACE

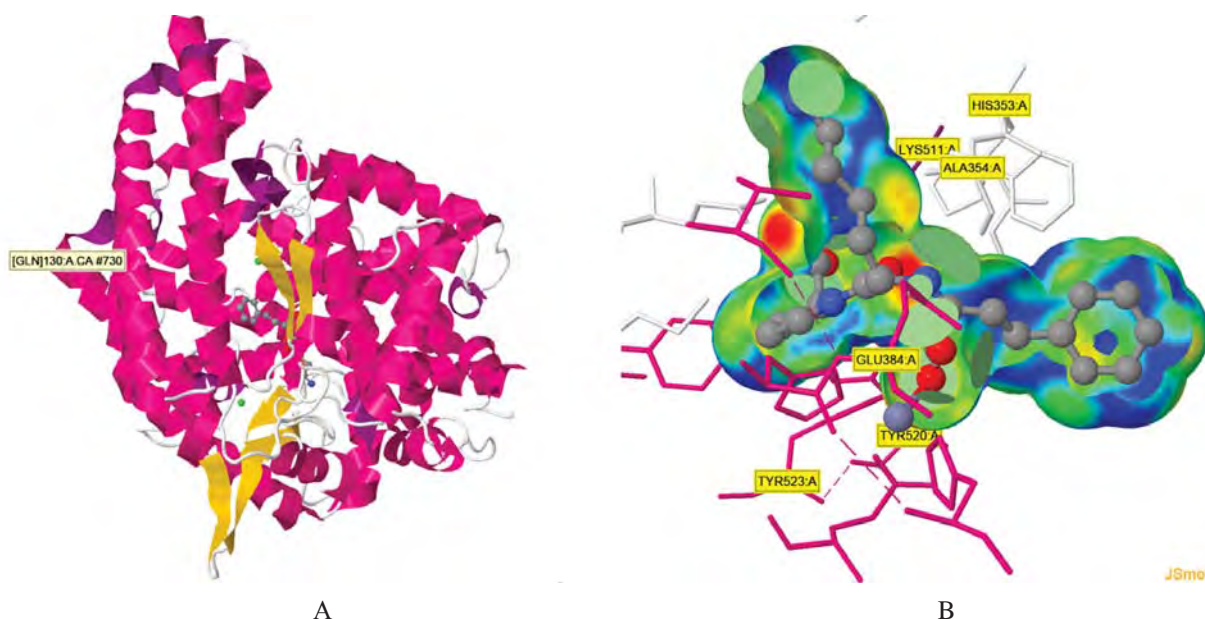


Figure 2 – Location of lisinopril in the molecule of the enzyme in the active site of the N-terminal domain according to the x-ray results (PDB: 1O86) (A – general view of the N-domain, B is the location of the lisinopril molecule in the active site)

For studying low molecular substances (ligands) with the active site of the angiotensin-converting enzyme (ACE) we used a three-dimension structure of the protein-ligand complex, represented in the rcsb.org database (PDB ID is 2x91) [14]. In this model a molecule of lisinopril is represented as a ligand in the active center of ACE.

A spatial model of lisinopril was built in the HyperChem 6.09 program. With this program the geometry optimization with use of the molecular mechanics force field MM+ was also carried out [15]. Further the geometry optimization using the unrestricted Hartree-Fock's

method (UHF) in 3-21G\* basis set was carried out. To take into account the electrostatic interaction of the ligand with the enzyme, the atomic charges of the ligand were calculated on the basis of the density functional theory (DFT) method UB3LYP [16]. Hereby-basis sets 6-31G\* and 6-311G\*\* [17] were used.

Using the Bioerica program [18, 19] the interaction of the ligand with the active center of the enzyme was simulated by the molecular dynamics method with the use of Amber94 force field [20]. The calculation of the potential energy for this force field is produced in accordance with the following equation:

$$E_{pot} = \sum_i^{bonds} K_i (r_i - r_{0,i})^2 + \sum_i^{angles} K_i' (\theta_i - \theta_{0,i})^2 + \sum_i^{dihedral\ angles} \frac{V_i}{2} (1 + \cos(n_i \varphi_i - \varphi_{0,i})) + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{i,j}^{nonvalent} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + \sum_{i,j}^{nonvalent} \epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]$$

where  $K_i$  is an elasticity constant of bond,  $\frac{kJ}{mole \cdot (nm)^2}$ ;  $r_i$  is a bond  $i$  length, nm;  $r_{0,i}$  is an equilibrium bond length, nm;  $K_i'$  is a valence angle elasticity constant,  $\frac{kJ}{mole \cdot (rad)^2}$ ;  $\theta_i$  is a valence angle, radian;  $\theta_{0,i}$  is an equilibrium angle, radian;  $V_i$  is a dihedral angle constant,  $\frac{kJ}{mole}$ ;  $\varphi_i$  is a dihedral angle, radian;  $\varphi_{0,i}$  is an equilibrium dihedral angle, radian;  $n_i$  is a multiplier 1, 2, 3, ...  $i$ ;  $r_{ij}$  is an interatomic distance, nm;  $\epsilon_0$  is a dielectric constant,  $\frac{F}{m}$ ;  $q_i$  and  $q_j$  is an atom charges, C;  $\sigma_{ij}$  and  $\sigma_{ij}$  are Lennard-Jones' potential constants.

This mathematical model takes into account the empirical valence, Van der Waals' and electrostatic interactions in the researched system, hereby having low computational complexity.

The structure of protein was subsequently produced by adding hydrogen atoms in accordance with valences. Further on the protein was embedded into the aqueous environment on the basis of Gromacs program. To take into account the solvent effects the TIP3P water model (three point transferable intermolecular potentials) was used [21]. This model has a rigid geometry of 3 atoms, which are placed at an angle. Each atom of this model has a certain charge but the total charge of the water molecule is equal to zero.

The interaction between nonpolar molecules is described according to the pair Lennard-Jones' potential. The parameters for this interaction were obtained by reproducing the enthalpy of vaporization and density of liquid water at the standard temperature [22]. The TIP3P water model is widespread in molecular modeling, be-

cause it allows to obtain sufficiently accurate results in the simulation of the hydrated protein structures.

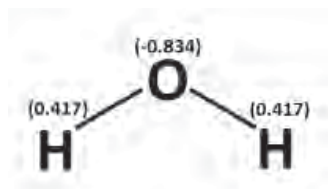


Figure 3 – Atomic charges of TIP3P water model

As the initial condition, the ligand was located in the cavity of the active center of the enzyme.

The gradient descent methods was used for the geometry optimization of the structure. The gradient describes the direction of the maximum increase of the function with variables (in this case, the coordinates of the atoms in space play the role of variables). Thus, taking antigradient, it is possible to find the direction of the greatest decrease. In case of geometry optimization the minimum of the potential energy of the molecular system is searched for, which corresponds to the energetically most favorable arrangement of atoms in space.

In the next stage the molecular dynamics simulation of the researched system was performed. The duration of molecular dynamics simulation was 75 ns and the integration step was 1 fs. The temperature control was carried out using Berendsen's algorithm [23] with the temperature up to 310 K (Table 1).

Table 1 – Simulation temperature

Time (fs)	Temperature (K)
1	0
300000	10
500000	310

As a result of a molecular dynamics, a trajectory of the system of «lisinopril-ACE» was obtained. After that a comparison of the ligand conformations at different points in simulation time with the experimental conformation was made. For this purpose the AutoDockTools program [24] was used. It simultaneously displayed two locations of lisinopril in the active center of ACE – theoretical and experimental (Table 3).

For quantifying the differences of the lisinopril molecule location in the active center of ACE according to the results of simulation from the location known from the x-ray analysis results the calculation of the root mean square deviation [25] of the ligand relative to the exper-

imental conformation was carried out. Calculating the root mean square deviation (RMSD) was made according to the equation:

$$RMSD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N r_i^2}$$

where RMSD is a root mean square deviation, nm;  $N$  is a number of atoms;  $r_i$  is a distance between the corresponding atoms  $i$ , nm.

**Results and discussion.** The atomic charges of the ligand, calculated on the basis of the density functional theory (DFT) method ub3lyp using the basis sets 6-31G\* and 6-311G\*\*, are presented in Table 2.

Table 2 – The atomic charges of the lisinopril molecule calculated by the density functional theory method *ub3lyp* using basis sets 6-31G\* and 6-311G\*\*

№	Atom	Charges 6-31G*	Charges 6-311G**	№	Atom	Charges 6-31G*	Charges 6-311G**
1	O	-0.534	-0.412	30	H	0.427	0.303
2	O	-0.589	-0.472	31	H	0.436	0.311
3	O	-0.601	-0.488	32	H	0.225	0.187
4	O	-0.586	-0.470	33	H	0.172	0.152
5	N	-0.624	-0.328	34	H	0.156	0.141
6	N	-0.434	-0.421	35	H	0.166	0.134
7	N	-0.718	-0.320	36	H	0.130	0.100
8	C	0.635	0.467	37	H	0.160	0.130
9	C	-0.122	-0.121	38	H	0.133	0.108
10	C	0.509	0.325	39	H	0.123	0.094
11	C	-0.016	-0.082	40	H	0.168	0.134
12	C	-0.007	-0.014	41	H	0.151	0.112
13	C	-0.294	-0.218	42	H	0.250	0.183
14	C	-0.304	-0.269	43	H	0.168	0.132
15	C	-0.130	-0.012	44	H	0.172	0.139
16	C	0.573	0.361	45	H	0.281	0.222
17	C	-0.166	-0.152	46	H	0.227	0.185
18	C	-0.102	-0.075	47	H	0.158	0.115
19	C	-0.351	-0.244	48	H	0.161	0.133
20	C	-0.248	-0.171	49	H	0.147	0.120
21	C	-0.287	-0.187	50	H	0.181	0.144
22	C	-0.359	-0.201	51	H	0.135	0.089
23	C	0.159	-0.114	52	H	0.125	0.082
24	C	-0.180	-0.052	53	H	0.116	0.077
25	C	-0.128	-0.088	54	H	0.120	0.079
26	C	-0.131	-0.085	55	H	0.135	0.085
27	C	-0.128	-0.088	56	H	0.381	0.264
28	C	-0.183	-0.054	57	H	0.427	0.302
29	H	0.385	0.277	58	O	-0.669	-0.549

Using Bioeureka' program, in the process of molecular dynamics simulation, the lisinopril molecule was placed into the active center of the ACE. At the end of the simulations the trajectory was exported and then the comparison between theoretical and experimental conformations in the program AutoDockTools was made. The conformations of lisinopril in the active center for charges of atoms, calculated using the basis sets 6-31G\* and 6-311G\*\*, are shown in Table 3.

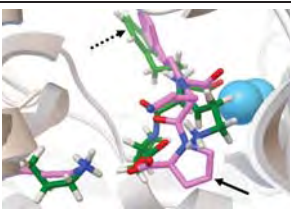
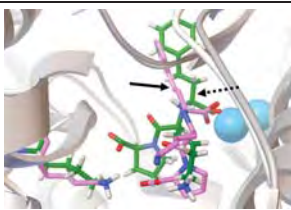
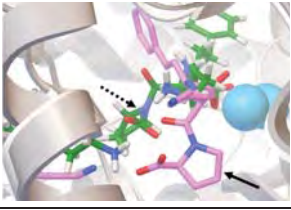
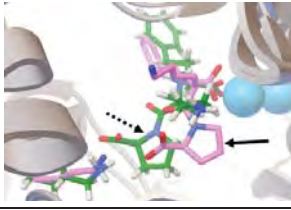
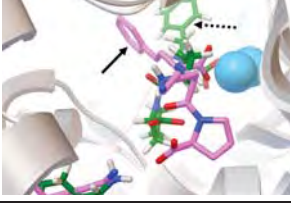
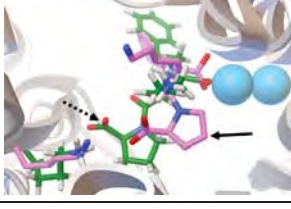
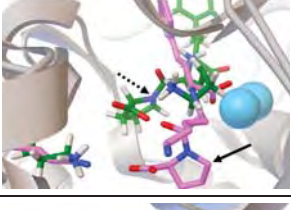
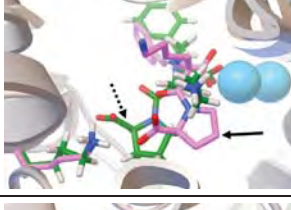
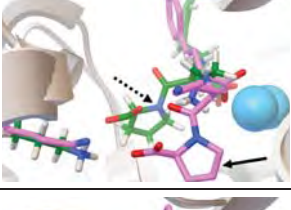
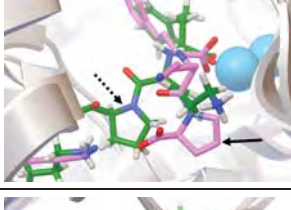
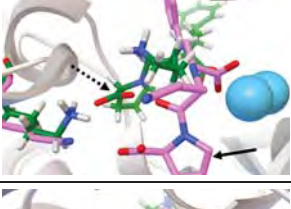
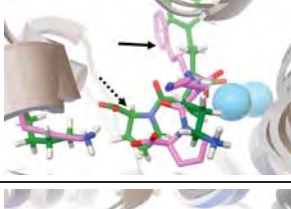
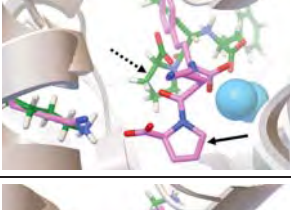
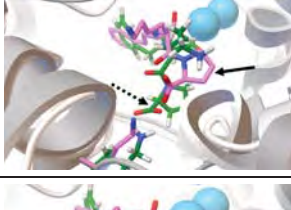
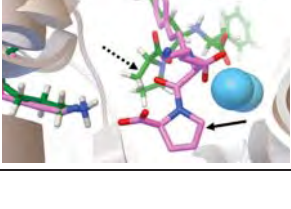
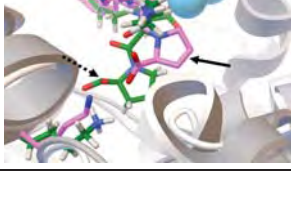
According to the results of molecular dynamics simulation with the charges corresponding to basis set 6-31G\*, lisinopril does not lose its conformational stability in the active center of the enzyme. At 70.0 ns lisinopril is losing its stable bond with the amino group of lysine Lys-495 located in the active center of the ACE. In this case two

carboxyl groups are attracted to the zinc ion which does not correspond to the results of the x-ray analysis.

When using 6-311G\*\* basis set for the lisinopril atomic charges calculation, the carboxyl group located near the peptide group of lisinopril binds with the zinc ion and the other carboxyl group of lisinopril, which is in the ortho-position relatively to the nitrogen atom of the heterocycle pyrrolidinone, is connected with the amino-group of lysine Lys-495. This location of the lisinopril molecule in the active site of the ACE corresponds to the results of x-ray analysis and the location is retained after 70.0 ns of molecular dynamics of ACE.

For the obtained results of molecular dynamics simulation, the root mean square deviation of simulation lisinopril conformation, regarding to the experimental conformation, was calculated (Table 4).

**Table 3 – Location of the lisinopril molecule in the active center of ACE according to the results of molecular dynamics simulation (basis set 6-31G\* and basis set 6-311G\*\*) in comparison with the experimental results (molecular dynamics .....▶ , x-ray analysis —▶ )**

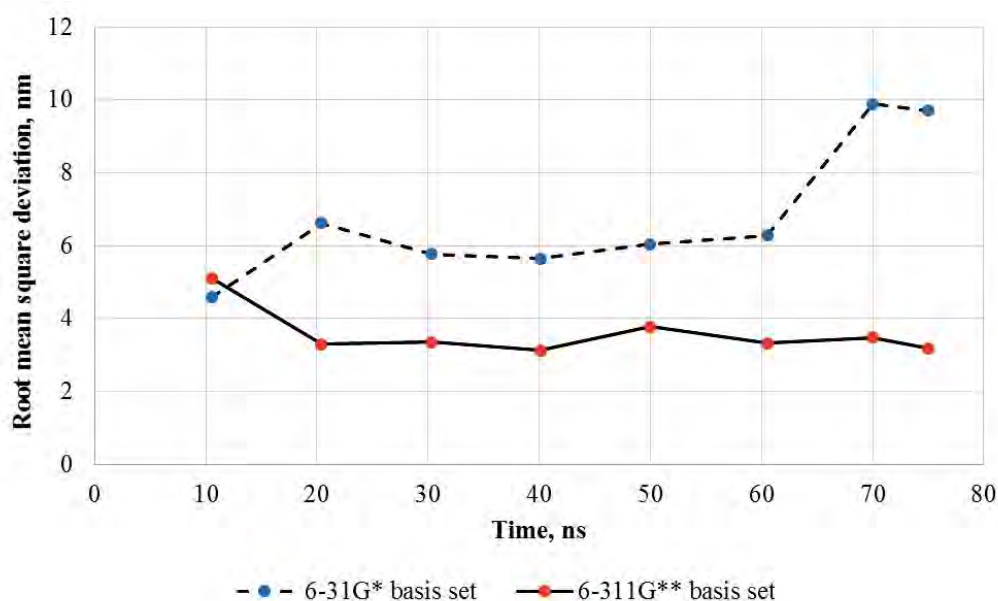
Time (ns)	Basis set 6-31G*	Basis set 6-311G**
10.5		
20.4		
30.3		
40.1		
50.0		
60.5		
70.0		
70.5		

**Table 4 – Root mean square deviation of lisinopril conformation according to the results of molecular dynamics simulation regarding to the experimental conformation**

Time (ns)	Root mean square deviation (basis set 6-31G*), nm	Root mean square deviation (basis set 6-311G**), nm
10.5	4.584	5.110
20.4	6.625	3.302
30.3	5.779	3.352
40.1	5.651	3.122
50.0	6.047	3.780
60.5	6.284	3.322
70.0	9.893	3.480
70.5	9.703	3.190

Figure 4 (Table 4) shows that the root mean square deviation for the basis set 6-31G\* beginning with 70.0 ns of molecular dynamic simulation makes a sharp increase,

while the root mean square deviation corresponding to the basis set 6-311G\*\* stays is in the range of the tenths parts during all time of the simulation.



**Figure 4 – Changes of root mean square deviation of lisinopril conformation according to the results of molecular dynamics simulation regarding to the experimental conformation**

The results of the simulation of lisinopril interaction with the active center of the ACE with the usage of atomic charges calculated in different basis sets (basis set 6-31G\* and basis set 6-311G\*\*) were different. Basis set 6-311G\*\* is more suitable for the calculation of atomic charges of the ligand in of molecular dynamics of the ACE. In this case, the correct location of lisinopril in the active center of ACE retained stable and corresponded to the results of the x-ray analysis.

**Conclusion.** Based on the results of molecular dynamics simulation of lisinopril interaction with the enzyme active center it can be concluded that the method of calculation of atomic charges is an important parameter,

which should be considered in the studying of substances interaction with the active center of the enzyme. Presumably, 6-311G\*\* basis set can be used in this method to calculate atomic charges of the molecules, which are similar in the chemical structure with lisinopril and the ones having a zero charge.

According to the results of the study, a quantum chemical method suitable for the calculation of atomic charges of the ligand has been selected, and also the methods and parameters of molecular dynamics simulation allowing to achieve the theoretical playback of ligand binding with the active center according to the x-ray analysis results.

**Библиографический список**

1. Hilal-Dandan R. Renin and Angiotensin. Chapter 26 in the book "Goodman & Gilman's". The pharmacological basis of therapeutics (12th ed.) / edited by Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker. New York: McGraw-Hill, 2006. P. 721–744.
2. Bangalore S., Fakhri R., Wandel S., Toklu B., Wandel J., Messerli F.H. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials // *BMJ (Clinical research ed.)*. 2017. N. 356. URL: <http://www.bmj.com/content/356/bmj.j4> (дата обращения: 03.10.2017). DOI:10.1136/bmj.j4
3. Shafi S. Role of ace inhibitors in atherosclerosis. *International journal of biomedical and advance research*. 2013. N. 12. P. 849–854.
4. Jandeleit-Dahm K., Cooper M.E. Hypertension and diabetes: role of the renin-angiotensin system // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2006. N. 35 (3). P. 469–490. DOI:10.1016/j.ecl.2006.06.007
5. Преображенский Д.В., Некрасова Н.И., Талызина И.В., Пагарая С.А., Бугримова М.А. Лизиноприл – гидрофильный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента длительного действия: особенности клинической фармакологии и диапазон клинического применения // *PMЖ*. 2010. №10. С. 684.
6. Mollica L., Theret I., Antoine M., Perron-Sierra F., Charton Y., Fourquez J.-M., Wierzbicki M., Boutin J.A., Ferry G., Decherchi S., Bottogoni G., Ducrot P., Cavalli A. Molecular dynamics simulations and kinetic measurements to estimate and predict protein–ligand residence times // *J. Med. Chem.* 2016. N. 59 (15). P. 7167–7176. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00632
7. Sharma R., Dhingra N., Patil S. CoMFA, CoMSIA, HQSAR and molecular docking analysis of ionone-based chalcone derivatives as antiprostata cancer activity // *Indian J. Pharm. Sci.* 2016. N. 78(1). P. 54–64.
8. Гарсия-Джакас С.Р., Авдеенко Т.В. Мультисерверный подход к высокопроизводительному вычислению молекулярных дескрипторов // *Научный вестник НГТУ*. 2015. № 1. С. 148–160. DOI: 10.17212/1814-1196-2015-1-148-160
9. Глушко А.А., Воронков А.В., Кодониди И.П., Бичеров А.В., Черников М.В. Молекулярный докинг N-замещенного производного изохинолона с каталитическим доменом С // *Фармация и фармакология*. 2014. №1 (2). С. 3–7. DOI: 10.19163/2307-9266-2014-2-1(2)-3-7
10. Норман Г.Э., Стегайлов В.В. Стохастическая теория метода классической молекулярной динамики // *Матем. Моделирование*. 2012. № 6. С. 3–44.
11. Soubrier F., Alhenc-Gelas F., Hubert C., Allegrini J., John M., Tregear G., Corvol P. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1988. N. 85. P. 9386–9390.
12. Corradi H.R., Schwager S.L.U., Nchinda A.T., Sturrock E.D., Acharya K.R. Crystal structure of the N domain of human somatic angiotensin I-converting enzyme provides a structural basis for domain-specific inhibitor design // *J. Mol. Biol.* 2006. N. 357. P. 964–974. DOI: <http://10.1016/j.jmb.2006.01.048>
13. Natesh R., Schwager S. L. U., Sturrock E. D., Acharya K. R. Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex // *Nature*. 2003. N. 421. P. 551–554. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature01370>
14. Akif M., Georgiadis D., Mahajan A., Dive V., Sturrock E.D., Isaac R.E., Acharya K.R. High resolution crystal structures of drosophila melanogaster angiotensin converting enzyme in complex with novel inhibitors and anti-hypertensive drugs // *J. Mol. Biol.* 2010. N 400. P. 502–517. DOI: 10.1016/j.jmb.2010.05.024
15. Teppen B.J. HyperChem, release 2: molecular modeling for the personal computer // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1992. V. 32. P. 757–759.
16. Stephens P.J., Devlin F.J., Chabalowski C.F., Frisch M.J. Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields // *J. Phys.* 1994. N. 98 (45). P. 11623–11627. DOI: 10.1021/j100096a001
17. Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. Строение молекул. Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. 560 с.
18. Гендугов Т.А., Щербакова Л.И., Глушко А.А., Кодониди И.П., Сочнев В.С. Изучение взаимодействия производных 4-оксопиримидина с активным центром циклооксигеназы-2 методом молекулярной динамики // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. №2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22796> (дата обращения: 10.06.2017).
19. Халилова С.В. Моделирование процесса жидкостной экстракции биологически активных веществ методом молекулярной динамики в программе Биоэврика // *Сборник материалов VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего»*. Санкт-Петербург, 25–26 апреля 2016 г. СПб.: Изд-во СПХФА. 2016. С. 118–120.
20. Cornell W.D., Cieplak P., Bayly C.I., Gould I.R., Merz K.M., Ferguson D.M., Spellmeyer D.C., Fox T., Caldwell J.W., Kollman P.A. A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules // *J. Am. Chem. Soc.* 1995. N. 117 (19). P. 5179–5197. DOI: 10.1021/ja00124a002
21. Leontyev I.V., Stuchebrukhov A.A. Polarizable mean-field model of water for biological simulations with AMBER and CHARMM force fields // *J. Chem. Theory Comput.* 2012. N. 8 (9). P. 3207–3216. DOI: 10.1021/ct300011h
22. Jorgensen W.L., Chandrasekhar J., Madura J.D., Impey R.W., Klein M.L. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water // *J. Chem. Phys.* 1983. V. 79. N. 2. P. 926–935. DOI: 10.1063/1.445869
23. Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., van Gunsteren W.F., DiNola A., Haak J.R.. Molecular dynamics with coupling to an external bath // *J. Chem. Phys.* 1984. N. 81. P. 3684–3690. DOI: <http://10.1063/1.448118>

24. Forli S., Huey R., Pique M.E., Sanner M.F., Goodsell D.S., Olson A.J. Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite // *Nature Protocols*. 2016. V. 11. N. 5. P. 905–919. DOI: 10.1038/nprot.2016.051
25. Hildebrandt A.K., Dietzen M., Lengauer T., Lenhof H.P., Althaus E., Hildebrandt A.
26. Efficient computation of root mean square deviations under rigid transformations // *J. Comput. Chem.* 2014. N. 35 (10). P. 765–771. DOI: 10.1002/jcc.23513

#### References

1. Hilal-Dandan R. Renin and Angiotensin. Chapter 26. In Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker, editors. “Goodman & Gilman’s”. The pharmacological basis of therapeutics (12th ed.). New York: McGraw-Hill; 2006:721–44.
2. Bangalore S, Fakheri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ (Clinical research ed.)* [Internet]. 2017;356. [cited 2017 Nov 03]. Available from: <http://www.bmj.com/content/356/bmj.j4>. DOI:10.1136/bmj.j4
3. Shafi S. Role of ace inhibitors in atherosclerosis. *International journal of biomedical and advance research*. 2013;12:849–54.
4. Jandeleit-Dahm K, Cooper ME. Hypertension and diabetes: role of the renin-angiotensin system. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2006;35(3):469–90. DOI:10.1016/j.ecl.2006.06.007
5. Preobrazhenskii DV, Nekrasova NI, Talyzina IV, Pataraiia SA, Bugrimova MA. Lizinopril gidrofilnyj ingibitor angiotenzinprevrashchayushchego fermenta dlitel'nogo dejstviya osobennosti klinicheskoy farmakologii i diapazon klinicheskogo primeneniya [Lisinopril is hydrophilic angiotensinconverting enzyme inhibitor long-acting: features of clinical pharmacology and the range of clinical applications]. *RMJ*. 2010;10:684. Russian.
6. Mollica L, Theret I, Antoine M, Perron-Sierra F, Charton Y, Fourquez J-M, Wierzbicki M, Boutin JA, Ferry G, Decherchi S, Bottegoni G, Ducrot P, Cavalli A. Molecular dynamics simulations and kinetic measurements to estimate and predict protein–ligand residence times. *J. Med. Chem.* 2016;59(15):7167–76. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00632
7. Sharma R, Dhingra N, Patil S. CoMFA, CoMSIA, HQSAR and molecular docking analysis of ionone-based chalcone derivatives as antiproliferative activity. *Indian J Pharm Sci.* 2016 Jan-Feb;78(1):54–64.
8. Garsia-Dzhakas SR, Avdeenko TV. Multiservernyj podhod k vysokoproizvoditel'nomu vychisleniyu molekulyarnyh deskriptorov [Multi-server approach to high-performance calculating of the molecular descriptors]. *Science bulletin NSTU*. 2015;58:148–60. DOI: 10.17212/1814-1196-2015-1-148-160. Russian.
9. Gloushko AA., Voronkov AV., Kodonidi IP., Bicherov AB., Chernikov MB. Molekulyarnyj doking N-zameshchennogo proizvodnogo izohinolonas kataliticheskim domenom C [Molecular docking of N-substituted derivative of isoquinolone with catalytic domain of protein kinase C]. *Pharmacy & Pharmacology*. 2014;1(2):3–7. DOI: 10.19163/2307-9266-2014-2-1(2)-3-7. Russian.
10. Norman GJe., Stegailov VV. Stokhasticheskaya teoriya metoda klassicheskoy molekulyarnoj dinamiki [Stochastic theory of the classical molecular dynamics]. *Matematicheskiye modeli i kompyuternoe modelirovanie*. 2012;6(24):3–44. Russian.
11. Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, Allegrini J, John M, Tregear G, Corvol P. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1988;85:9386–90.
12. Corradi HR, Schwager SLU, Nchinda AT, Sturrock ED, Acharya KR. Crystal structure of the N domain of human somatic angiotensin I-converting enzyme provides a structural basis for domain-specific inhibitor design. *J. Mol. Biol.* 2006;357:964–74. DOI: <http://10.1016/j.jmb.2006.01.048>
13. Natesh R, Schwager SLU, Sturrock ED, Acharya KR. Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex. *Nature*. 2003;421:551–4. DOI: 10.1038/nature01370
14. Akif M, Georgiadis D, Mahajan A, Dive V, Sturrock ED, Isaac RE, Acharya KR. High resolution crystal structures of drosophila melanogaster angiotensin converting enzyme in complex with novel inhibitors and anti-hypertensive drugs. *J. Mol. Biol.* 2010;400:502–17. DOI: 10.1016/j.jmb.2010.05.024
15. Teppen BJ. HyperChem, release 2: molecular modeling for the personal computer. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1992;6(32):757–9.
16. Stephens PJ, Devlin FJ, Chabalowski CF, Frisch MJ. Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *J. Phys.* 1994;98(45):11623–7. DOI: 10.1021/j100096a001
17. Minkin VI, Simkin BI, Miniaev RM. Stroenie molekul [The structure of the molecules]. Rostov-on-don: Phoenix; 1997. 560 p. Russian.
18. Gendugov TA, Shcherbakova LI, Glushko AA, Kodonidi IP, Sochnev VS. Izuchenie vzaimodejstviya proizvodnyh 4-oksopirimidina s aktivnym centrom ciklooksigenazy-2 metodom molekulyarnoj dinamiki [Study of 4-oxoprimidine derivatives interaction with the active site of cyclooxygenase-2 using molecular dynamics]. *Modern problems of science and education*. [Internet] 2015;2. [cited 2017 Jun 10]. Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22796>. Russian.
19. Khalilova SV. Modelirovanie processa zhidkostnoj ekstrakcii biologicheskii aktivnyh veshchestv metodom



- molekulyarnoj dinamiki v programme Bioevrika [Modeling of solvent extraction process of biologically active substances by the method of molecular dynamics in the program of Bioafrica]. The collection of materials of VI all-Russian scientific conference of students and postgraduates with international participation "Young pharmacy is a potential future"; 2016 April 25–26; St. Petersburg: Publishing house of SPCPA; 2016:118–20. Russian.
20. Cornell WD, Cieplak P, Bayly CI, Gould IR, Merz KM, Ferguson DM, Spellmeyer DC, Fox T, Caldwell JW, Kollman PA. A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules. *J. Am. Chem. Soc.* 1995;117(19):5179–97. DOI: 10.1021/ja00124a002
  21. Leontyev IV, Stuchebrukhov AA. Polarizable mean-field model of water for biological simulations with amber and charmm force fields. *J. Chem. Theory Comput.* 2012;8(9):3207–16. DOI: 10.1021/ct300011h
  22. Jorgensen WL, Chandrasekhar J, Madura JD, Impey RW, Klein ML. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *J. Chem. Phys.* 1983;2(79):926–35. DOI: 10.1063/1.445869
  23. Berendsen HJC, Postma JPM, van Gunsteren WF, DiNola A, Haak JR. Molecular dynamics with coupling to an external bath. *J. Chem. Phys.* 1984;81:3684–90. DOI: 10.1063/1.448118
  24. Forli S, Huey R, Pique ME, Sanner MF, Goodsell DS, Olson AJ. Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nature Protocols.* 2016;5(11):905–19. DOI: 10.1038/nprot.2016.051
  25. Hildebrandt AK, Diezen M, Lengauer T, Lenhof HP, Althaus E, Hildebrandt A. Efficient computation of root mean square deviations under rigid transformations. *J Comput Chem.* 2014. Apr 15;35(10):765–71. DOI: 10.1002/jcc.23513

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Авторы:

**Глушко Александр Алексеевич** – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры неорганической, физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: компьютерная химия, разработка программного обеспечения для молекулярного моделирования, молекулярный докинг, молекулярная динамика, QSAR. E-mail: alexander.glushko@lcmmp.ru

**Чиряпкин Алексей Сергеевич** – студент Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: молекулярное моделирование, молекулярный докинг, молекулярная динамика. E-mail: alexxx704@yandex.ru

**Чиряпкин Виталий Сергеевич** – студент Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: молекулярное моделирование, молекулярный докинг, молекулярная динамика. E-mail: chiryapkin.v@yandex.ru

**Муртузалиева Асият Мурадовна** – студентка Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: молекулярное моделирование, молекулярный докинг, молекулярная динамика. E-mail: a.murtuzaliev98@mail.ru

**Полковникова Юлия Александровна** – кандидат фармацевтических наук, доцент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет». Область научных интересов: молекулярное моделирование, молекулярная динамика, технология лекарств. E-mail: juli-polk@mail.ru

#### Autors:

**Glushko Alexander Alekseevich** – Candidate of Sciences (Pharmacy), Lecturer of the Department of Inorganic, Physical and Colloid Chemistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University. Research interests: computational chemistry, development of software for molecular modeling, molecular docking, molecular dynamics, QSAR. E-mail: alexander.glushko@lcmmp.ru

**Chiriapkin Alexey Sergeevich** – student of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University. Research interests: molecular modeling, molecular docking, molecular dynamics. E-mail: alexxx704@yandex.ru

**Chiriapkin Vitaly Sergeevich** – student of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University. Research interests: molecular modeling, molecular docking, molecular dynamics. E-mail: chiryapkin.v@yandex.ru

**Murtuzaliev Asyat Muradovna** – student of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University. Research interests: molecular modeling, molecular docking, molecular dynamics. E-mail: a.murtuzaliev98@mail.ru

**Polkovnikova Yulia Alexandrovna** – Candidate of Sciences (Pharmacy), docent of Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Voronezh State University". Research interests: molecular modeling, molecular dynamics, drug technology. E-mail: juli-polk@mail.ru

Поступила в редакцию: 23.08.2017  
Отправлена на доработку: 20.09.2017  
Принята к печати: 09.10.2017

Received: 23.08.2017  
Sent back for revision: 20.09.2017  
Accepted for publication: 09.10.2017