

КОМПЬЮТЕРНОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ

УДК 547.035

© Коллектив авторов

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ ИНТЕРВАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ НА ПРИМЕРЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ НЕНУКЛЕОЗИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ

*Е.В. Бурляева, А.Е. Тархов, В.В. Бурляев,
А.М. Юркевич, В.И. Швеиц*

Московская государственная академия тонкой химической технологии
им. М.В. Ломоносова, 117571, Москва, пр. Вернадского, 86.
тел. (095) 434-73-11

Поиск новых ингибиторов ВИЧ-инфекции продолжает оставаться актуальным. Как правило, мишенью для поиска ингибиторов является жизненно важный для вируса фермент - обратная транскриптаза (RT). В последние годы появились препараты, представляющие собой ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI). Эти препараты существенно менее токсичны и более химически устойчивы, чем аналоги нуклеозидов; кроме того, они медленнее метаболизируются и выводятся из организма. В настоящее время синтез новых NNRTI и изучение их свойств находятся на острие исследований.

Поскольку синтез и изучение свойств новых анти-ВИЧ препаратов являются весьма дорогостоящими, особую актуальность приобретает задача прогнозирования свойств еще не синтезированных соединений на основе свойств существующих аналогов. Такое прогнозирование выполняется на базе гипотез о зависимостях между свойствами веществ и особенностями структуры их молекул.

В статье описан метод моделирования зависимостей "структура - свойство", позволяющий получить гипотезу об интервале возможных значений исследуемого свойства на основе значений структурных дескрипторов, рассчитанных для всех энергетически приемлемых конформеров исследуемого соединения.

Прогностические возможности предлагаемого подхода продемонстрированы на примере производных тетрагидроимидазобензодиазепена (ТБВО) и производных фенилэтилтиазолилтиомочевины (РЕТТ). Полученные результаты согласуются с экспериментальными наблюдениями и позволяют прогнозировать свойства соединений, не входивших в обучающую выборку.

Ключевые слова: 3D-QSAR, NNRTIs, интервальная модель

ВВЕДЕНИЕ. Одной из наиболее актуальных проблем в области фармацевтической и биоорганической химии остается направленный синтез химических соединений. Прогнозирование таких свойств новых еще не синтезированных химических соединений как токсичность, биодоступность, фармакологическая активность и т.п., как правило, выполняется путем построения количественных моделей зависимостей свойств веществ от особенностей структуры их молекул. Такие модели, как правило, базируются на анализе сведений об уже синтезированных и изученных соединениях того же класса.

При исследовании сложных многоступенчатых биоорганических взаимодействий связать проявляемую веществом активность с данными о

топологии молекул обычно не удается и возникает необходимость учета трехмерной структуры молекул. Выполнение таких расчетов за приемлемое время стало возможным не так давно, однако учет трехмерной структуры молекул привел к появлению новых проблем. В частности, из-за того, что одной и той же "плоской" структурной формуле может соответствовать множество пространственных структур - конформеров, зависимость между параметрами, описывающими исследуемые молекулы, и свойствами соответствующих соединений становится неоднозначной [1].

Анализ проблемы прогнозирования свойств сложных органических и биологически активных соединений показал, что в этом случае помимо учета трехмерной структуры молекул исследуемых соединений нужно учитывать и возможность конформационных изменений в структуре молекул в процессе взаимодействия - при переходе от одной стадии взаимодействия к другой. Поэтому возникает необходимость рассматривать параметры всех энергетически приемлемых трехмерных структур, которые, возможно, существуют на разных стадиях взаимодействия.

Таким образом, математически задача сводится к построению гипотез о взаимосвязи между многими наборами значений индексов, описывающих множественные трехмерные структуры разных конформеров молекулы, и одним количественным значением экспериментально измеренного исследуемого свойства соединения. Для решения этой задачи нами предложено использование комплексных интервальных моделей (КИМ) [2].

Предложенный метод был применен к задаче прогнозирования ингибирующей активности нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (NNRTI) вируса ВИЧ-1 - производных тетрагидроимидазобензодиазипенона (TIBO) и фенилэтилтиазолилтиомочевины (PETT).

МЕТОДИКА. Метод комплексных интервальных моделей.

Метод КИМ ориентирован на прогнозирование численных значений свойств молекул. Исследуются такие индексы, которые можно описать числовыми значениями, качественные индексы не рассматриваются. При формальном построении моделей не существенно, к какой группе относится индекс, описывает ли он структуру молекулы в целом или свойства отдельного атома. Исходными данными для построения КИМ являются численные значения свойств и индексов. При этом каждому соединению соответствует свое значение свойства и множество значений индексов (рис. 1).

№ соединения = 3		Активность = A_3	
		Дескрипторы	
1	i_{n1} i_{11}	i_{n2} i_{12}	
2	i_{21} i_{21}	i_{21} i_{21}	
№ соединения = 2		Активность = A_2	
		Дескрипторы	
	i_{n1} i_{11}	i_{n2} i_{12}	i_{nL} i_{1L}
1	i_{21} i_{21}	i_{21} i_{21}	i_{2L} i_{2L}
№ соединения = 1		Активность = A_1	
		Дескрипторы	
	i_{n1} i_{11}	i_{n2} i_{12}	i_{nL} i_{1L}
1	i_{21} i_{21}	i_{21} i_{21}	i_{2L} i_{2L}
2	i_{21} i_{21}	i_{21} i_{21}	i_{2L} i_{2L}
m_1	i_{m11} i_{m11}	i_{m12} i_{m12}	i_{m1L} i_{m1L}
m_2	i_{m21} i_{m21}	i_{m22} i_{m22}	i_{m2L} i_{m2L}

Рисунок 1

Неоднозначная зависимость между значениями индексов и значениями активности

Каждое значение каждого индекса рассчитано для конкретного энергетически приемлемого конформера. Количество конформеров у каждого соединения может быть различным. Общее число различных индексов, рассчитываемых для каждого конформера, одинаково для всех рассматриваемых соединений. Для удобства сравнительного анализа значения свойства и значения индексов нормируются.

На первом этапе построения моделей выполняется отбор индексов, от которых предположительно зависит исследуемое свойство (такие индексы будем называть значимыми). Формальная процедура отбора значимых индексов сводится к последовательному выявлению потенциальных зависимостей значений свойства от наборов значений отдельных индексов [3]. Такая зависимость может быть наглядно представлена с помощью графика, по оси абсцисс которого отложены значения свойства, а по оси ординат - значения индекса (рис. 2) (на графике выделены точки, соответствующие минимальным и максимальным значениям индекса для одного и того же значения свойства).

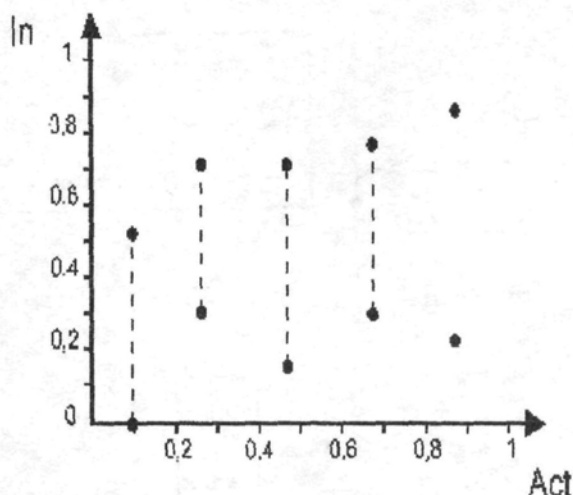


Рисунок 2

Взаимосвязь между интервалами значений индексов и активностью

Индекс считается значимым в том случае, если можно построить такую монотонно возрастающую или монотонно убывающую кривую, так называемую разделительную линию, которая однозначно отделяет минимальные значения индексов от максимальных (рис. 3).

Для упрощения расчетов удобнее, если разделительная линия - прямая, однако, можно использовать и другие линии, например, экспоненту. Формально анализ индексов на значимость решается как задача параметрической оптимизации при наличии ограничений. В результате из всего множества индексов выделяются только значимые, и только они включаются в результирующую комплексную модель. Важно подчеркнуть, что процедура проверки индексов на значимость полностью формальна и легко автоматизируема.

Показано, что сами разделительные линии могут быть использованы для прогнозирования интервала значений свойства для нового соединения на основе интервалов значений индексов [4], однако длина полученного интервала будет слишком велика, что существенно ограничивает практическую ценность прогноза (рис. 4).

Для сужения прогнозируемого интервала предложена двухлинейная интервальная модель - полоса, состоящая из двух прямых с одинаковым наклоном к оси абсцисс - мажоранты и миноранты. Мажоранта является верхней границей

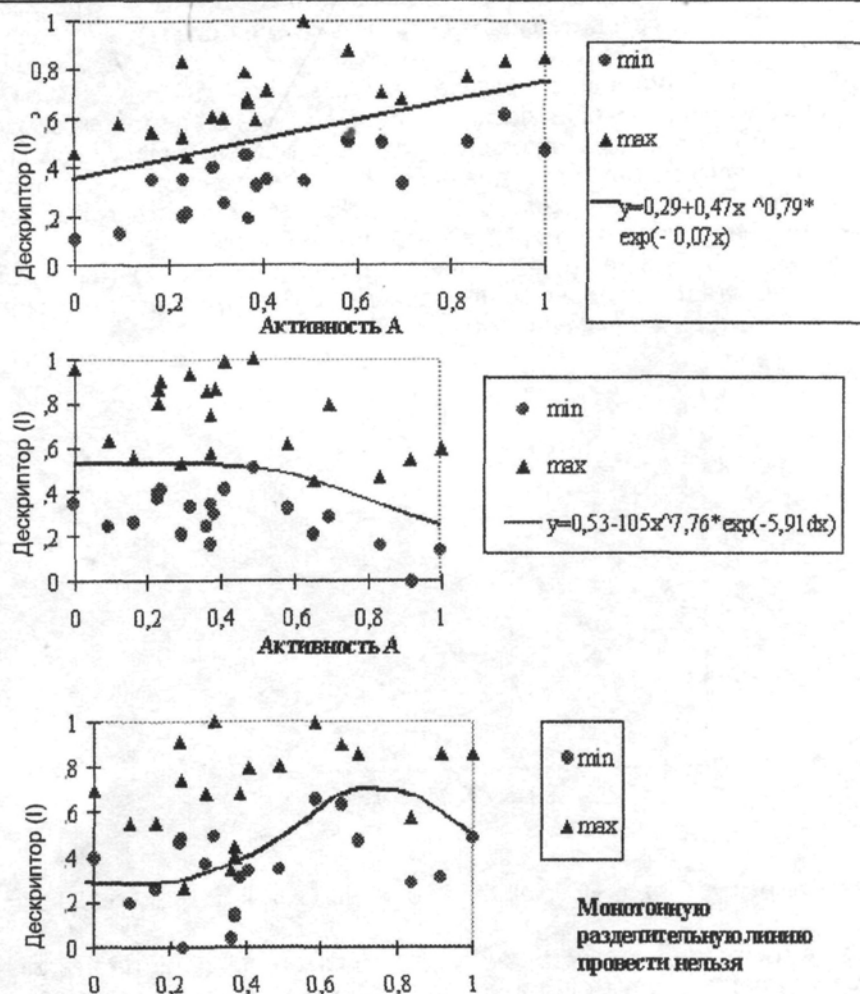


Рисунок 3.
Построение разделительной линии

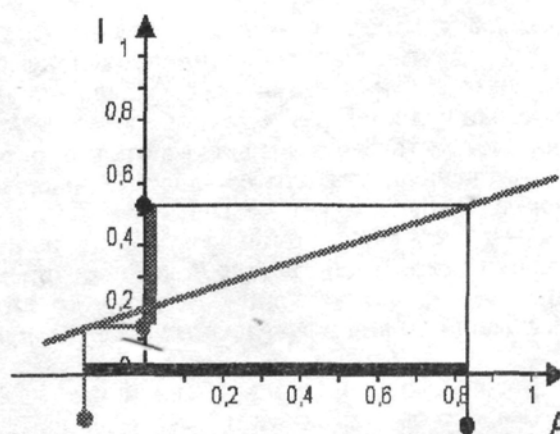


Рисунок 4
Построение гипотез об интервале активности по разделительной линии

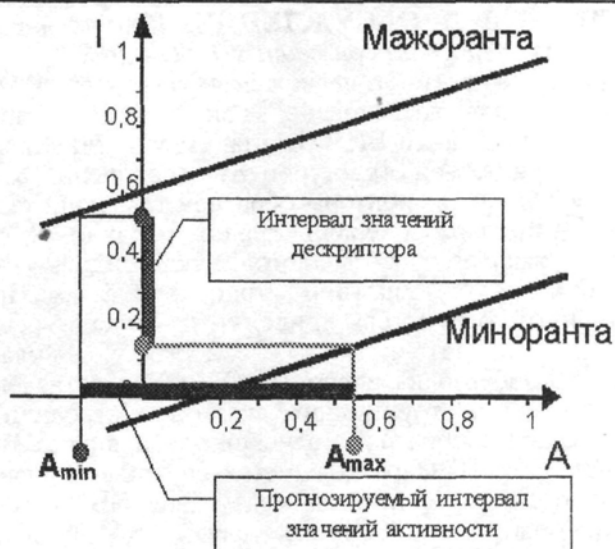


Рисунок 5

Построение гипотезы об интервале активности по двухлинейной модели

максимальных значений индекса, а миноранта - нижней границей минимальных значений (рис. 5).

Применение такой модели позволяет существенно уменьшить длину интервала прогнозируемых значений свойства и получить более точный прогноз. Параметры мажоранты и миноранты рассчитываются также путем решения задачи параметрической оптимизации при наличии ограничений. Двухлинейная модель может быть использована для прогнозирования и в том случае, когда разделительная линия нелинейна.

Результирующая комплексная интервальная модель формируется в виде конъюнкции прогнозов отдельных двухлинейных моделей, то есть для получения окончательного прогноза значения свойства для нового соединения необходимо получить прогнозируемые интервалы значений свойства по каждой отдельно взятой двухлинейной модели и затем построить пересечение всех этих интервалов (рис. 6).

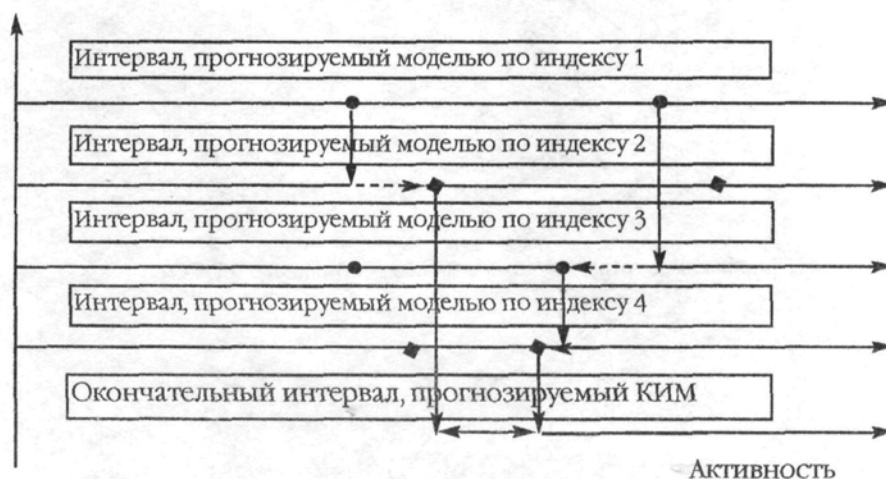


Рисунок 6

Построение итогового интервала значений активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Применение КИМ - исследование ингибирующей активности производных ТИВО и РЕТТ.

Для проверки прогностических возможностей КИМ разработанный метод был использован для исследования взаимосвязи между 50% ингибирующей концентрацией ряда анти-ВИЧ препаратов - нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и структурой этих соединений.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTIs) появились как анти-ВИЧ-препараты сравнительно недавно. Механизм их действия отличается от такового для аналогов нуклеозидов. NNRTIs встраиваются в регуляторный центр обратной транскриптазы. При этом изменения пространственной структуры приводят к блокаде ревертазной активности. Типичные представители этого класса препаратов тетрагидроимидазобензодиазипеноны - (ТИВО) представлены на рис. 7.

Данные рентгеноструктурного анализа о строении комплекса одного из аналогов ТИВО [5] с обратной транскриптазой вируса ВИЧ-1 показывают, что связанная молекула ТИВО располагается внутри специфического регуляторного центра фермента. В результате взаимодействия ТИВО с обратной транскриптазой та не утрачивает способности связывать нуклеозидтрифосфаты или взаимодействовать с ДНК, но ревертазная активность существенно снижается.

По сравнению с аналогами нуклеозидов NNRTIs существенно менее токсичны, гораздо более химически устойчивы и не подвергаются такой быстрой биологической деградации и выводу из организма. NNRTIs не способны связываться с ДНК-полимеразами клеток хозяина и поэтому на основе NNRTIs возможно создание пролонгированных препаратов, которые достаточно принимать *per os* один-два раза в сутки. Самым серьезным недостатком является быстрое приобретение вирусом резистентности к NNRTIs за счет мутаций, что приводит к необходимости смены препарата. Кроме того, так же как и для аналогов нуклеозидов существуют дикие, устойчивые к NNRTIs штаммы ВИЧ. Тем не менее, в настоящее время проводятся активные поиски новых NNRTIs, а также исследования клинической активности комплексных препаратов на основе аналогов нуклеозидов и NNRTIs. В результате проведенных исследований уже используются такие препараты - "коктейли", в состав которых включают, например, один нуклеозидный ингибитор, один ингибитор протеазы ВИЧ и обязательно один представитель NNRTIs.

Для исследований были отобраны выборки, состоящие из производных тетрагидроимидазобензодиазипенона (ТИВО) и (рис. 7, 8а-в)

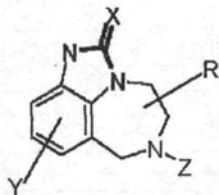


Рисунок 7.
Производные тетрагидроимидазобензодиазипенона (ТИВО).

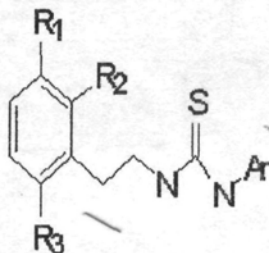


Рисунок 8а Производные фенилэтилтиомочевины

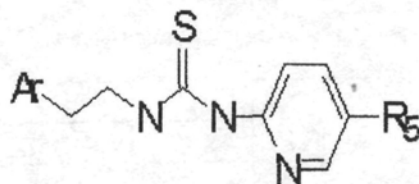


Рисунок 8б Производные гетероарилэтиламинопиридилтиомочевины

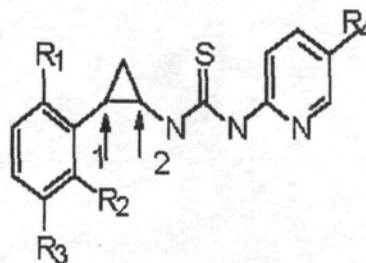


Рисунок 8в Производные фенилциклопропилпиридилтиомочевины

Построение КИМ выполнялось с помощью специально разработанного программного комплекса, реализованного в среде Windows (версии 95 и выше) в виде набора взаимосвязанных макросов Microsoft® Excel (версии 7.0 и выше) на языке Visual BASIC for Applications. Для построения трехмерных структур молекул и расчета значений индексов под управлением макросов Microsoft Excel используются программы Autodesk® HyperChem 5.0 и МОРАС 7.0.

Данные об активности ТИВО были выбраны из 2-х литературных источников ([6], [7]), причем данные из второго источника (7 соединений) использовались в качестве тестовой выборки. И использованные данные приведены в табл. 1.

Результаты отбора значимых индексов показали, что исследуемая активность производных ТИВО зависит в первую очередь от донорно-акцепторных свойств атомов азота и серы (кислорода), некоторых атомов ароматического ядра (эти атомы выделены на рис. 7), а также планарности молекулы. Параметры полученной КИМ приведены в табл. 2.

Полученная КИМ была проверена методом скользящего контроля. Результаты прогноза оказались правильными для всех соединений: реальное значение активности во всех случаях попало в найденный интервал. Однако интервальная оценка получилась достаточно грубой: в среднем, длина полученного интервала-прогноза составляет 25% от длины всего исследуемого интервала значений активности. Тем не менее, даже такой грубый прогноз позволяет сделать вывод о перспективности исследований конкретных производных ТИВО.

При прогнозировании свойств соединений тестовой выборки все полученные прогнозы оказались правильными (табл. 3). В среднем длина полученного интервала-прогноза составляет 27% от длины первоначального интервала значений активности.

Данные об активности производных РЕТТ выбирались из 2-х литературных источников ([8], [9]). И использованные данные приведены в табл. 4, причем данные табл. 4б и 4в (12 и 9 соединений соответственно) использовались в качестве тестовой выборки.

Отметим, что название РЕТТ используется авторами условно вслед за авторами первоисточников, так как в структурах, приведенных на рис. 8, значение радикала Ar, как правило, не соответствует остатку тиазолила, как это должно было бы быть в случае РЕТТ. Тем не менее, мы не сочли возможным изменять принятые в первоисточниках сокращения.

Таблица 1. Данные о структуре и активности производных ТИВО, входящих в обучающую и тестовую выборки.

N в-ва	R	X	Y	Z	IC ₅₀ (мкМ)
s-1	H	S	8-Cl	DMA	0,046
s-2	H	S	9-Cl	DMA	0,16
s-3	7-Me	O		DMA	12,1
s-4	7-Me	O	8-Cl	DMA	0,145
s-5	7-Me	O	9-Cl	DMA	0,16
s-6	7-Me	S		DMA	0,078
s-7	7-Me	S	8-Cl	DMA	0,012
s-8	7-Me	S	9-Cl	DMA	0,023
s-9	4,5-ди-Me(цис)	O		DMA	56,7
s-10	4,5-ди-Me(цис)	S		DMA	2,22
s-11	5,7-ди-Me(транс)	S		DMA	0,042
s-12	5,7-ди-Me(цис)	S		DMA	1,15
s-13	5,7-ди-Me(R,R,транс)	O	9-Cl	DMA	0,023
s-14	5,7-ди-Me(R,R,транс)	S	9-Cl	DMA	0,48
s-15	4,7-ди-Me(транс)	S		DMA	25,8
s-16	5-Me(S)	S	8-Cl	DMA	0,005
s-17	5-Me(S)	O	9-Cl	DMA	0,18
s-18	5-Me(S)	S	9-Cl	DMA	0,043
s-19	5-Me	O		DMA	0,097
s-20	5-Me(S)	S		DMA	3,32
p-1	4-Me(S)	O		DMA	32,1
p-2	4-Me(S)	S	9-Cl	DMA	0,67
p-3	7-Me(S)	S		n-Pr	2,43
p-4	5-Me(S)	O		n-Pr	59,7
p-5	5-Me(S)	S		n-Pr	1,67
p-6	5-Me(S)	O		DMA	34,7
p-7	5-Me(S)	S		DMA	0,026

Примечания: Обобщенная структура соединений приведена на рис. 7. IMA - диметилаллил-Данные о соединениях, имеющих в названии префикс s-, взяты из [6], данные о соединениях, имеющих в названии префикс p- - из [7].

Таблица 2. Параметры комплексной интервальной модели, построенной для производных ТИВО

Индекс	угол наклона	коэфф. миноранты	коэфф. мажоранты
Планарность	0,43	0,06	0,82
Заряд атома углерода	0,32	-0,13	0,75
Донорные свойства атома азота	-0,45	0,18	1,07
Акцепторные свойства атома азота	0,47	-0,1	0,84
Энергия высшей занятой молекулярной орбитали атома серы (кислорода)	-0,19	0,12	1,03
Заряд атома серы (кислорода)	-0,18	0,55	1,00

ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ

Таблица 3. Результаты прогнозирования для производных ТИВО, входящих в тестовую выборку

N вещества	эксп. изм. IC ₅₀ (мкМ)	левая граница интервала прогноза	правая граница интервала прогноза
p-1	32,1	29,1	54,1
p-2	0,67	0,03	3,74
p-3	2,43	2,18	4,30
p-4	59,7*	13,2	59,91
p-5	1,67	0,55	1,69
p-6	34,7	8,87	36,4
p-7	0,026	0,01	0,58

Таблица 4а. Данные о структуре и активности производных РЕТТ, входящих в обучающую выборку

N в-ва	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	IC ₅₀ (мкМ)
j-1	5-бромопиридин-2-ил	F	H	F	0,001
j-2	5-бромопиридин-2-ил	F	(C-O)NMe	F	0,023
j-3	5-бромопиридин-2-ил	F	CH ₂ NAc	F	0,045
j-4	5-хлоропиридин-2-ил	F	CN	F	0,009
j-5	5-хлоропиридин-2-ил	F	N(Me) ₂	F	0,008
j-6	5-бромопиридин-2-ил	F	N(Me) ₂	F	0,007
j-7	5-бромопиридин-2-ил	F	MeO	F	0,006
j-8	5-бромопиридин-2-ил	F	EtO	F	0,004
j-9	5-бромопиридин-2-ил	F	CH ₂ OMe	F	0,004
j-10	5-бромопиридин-2-ил	Cl	EtO	F	0,012
j-11	5-хлоропиридин-2-ил	Cl	EtO	F	0,006
j-12	5-иодопиридин-2-ил	Cl	EtO	F	0,008
j-13	5-цианопиридин-2-ил	Cl	EtO	F	0,005
j-14	5-бромопиридин-2-ил	Cl	EtO	F	0,005
j-15	5-хлоропиридазин-2-ил	Cl	EtO	F	0,047
j-16	5-(трифторметил)-тиазол-2-ил	CN	EtO	F	0,002
j-17	5-бромопиридин-2-ил	CN	MeO	F	0,001
j-18	5-цианопиридин-2-ил	CN	MeO	F	0,003
j-19	5-хлоропиридин-2-ил	CN	MeO	F	0,005
j-20	5-хлоропиридин-2-ил	H	MeO	MeO	0,005
j-21	5-бромопиридин-2-ил	H	EtO	EtO	0,018
j-22	5-бромопиридин-2-ил	F	H	EtO	0,006
j-23	5-бромопиридин-2-ил	F	F	EtO	0,005
j-24	5-бромопиридин-2-ил	F	F	MeO	0,003
j-25	5-хлоропиридин-2-ил	F	MeO	MeO	0,001
j-26	5-хлоропиридин-2-ил	F	EtO	MeO	0,005
j-27	5-бромопиридин-2-ил	MeO	MeO	F	0,007
j-28	5-бромопиридин-2-ил	F	EtO	Cl	0,002
j-29	5-хлоропиридин-2-ил	F	H	F	0,002
j-30	5-хлоропиридин-2-ил	F	H	F	0,020

Примечание: данные взяты из [8], обобщенная структура соединений приведена на рис.8а.

Таблица 4б. Данные о структуре и активности производных РЕТТ, входящих в первую тестовую выборку

N в-ва	Ar	R ₅	IC ₅₀ (мкМ)
p-1	пирид-2 -ил	Br	0,015
p-2	N-метилпиролл-2 -ил	CN	0,070
p-3	N-метилпиролл-2 -ил	Cl	0,090
p-4	3-фторфуран-2 -ил	Cl	0,004
p-5	3-цианофуран-2 -ил	Cl	0,060
p-6	индол-3-ил	Br	0,030
p-7	5-метоксииндол-3 -ил	Br	0,320
p-8	бензотриазол-2 -ил	Br	0,003
p-9	5,6-диметилбензо-триазол-2 -ил	Br	0,150
p-10	бензимидазол-2 -ил	Br	0,021
p-11	N-фталимидо-	Cl	0,001
p-12	2,5-дихлорфталимидо-	Cl	0,002

Примечание: данные взяты из [8], обобщенная структура соединений приведена на рис.8б.

Таблица 4в. Данные о структуре и активности производных РЕТТ, входящих во вторую тестовую выборку

N в-ва	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	конфигурация	IC ₅₀ (мкМ)
m-1	H	H	H	Cl	1R,2S	0,004
m-2	H	H	H	Cl	1S,2R	0,013
m-3	H	H	H	Br	1R,2S	0,002
m-4	H	H	H	Br	1S,2R	0,014
m-5	F	F	H	Cl	1R,2S	0,001
m-6	F	F	H	Cl	1S,2R	0,003
m-7	F	F	H	Br	1R,2S	0,001
m-8	F	F	H	Br	1S,2R	0,002
m-9	F	Cl	EtO	Cl	1R,2S	0,011

Примечание: данные взяты из [9], обобщенная структура соединений приведена на рис.8в.

Соединения второй тестовой выборки (табл. 4в) отличались наличием фиксирующего циклопропильного мостика, который снижает конформационную лабильность молекулы, внося дополнительный элемент жесткости. Параметры КИМ приведены в табл. 5.

Таблица 5. Параметры комплексной интервальной модели, построенной для производных РЕТТ

Индекс	угол наклона	Коефф. миноранты	коэфф. мажоранты
Заряд атома углерода	-0,11	0,01	1,01
Донорные свойства атома азота (N1)	-0,42	0,06	1,03
Заряд атома азота (N1)	0,16	-0,03	0,95
Энергия высшей занятой молекулярной орбитали атома серы	0,35	-0,04	0,82
Донорные свойства атома серы	-0,29	0,17	1,03
Донорные свойства атома азота (N2)	-0,47	0,06	1,00

ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ

Все полученные прогнозы оказались правильными - значения активности попали в предсказанный интервал (табл.6). В среднем длина полученного интервала-прогноза для производных РЕТТ составляет 20% для первой тестовой выборки и 35% для второй.

Таблица 6. Результаты прогнозирования для производных РЕТТ, входящих в тестовые выборки.

Производные РЕТТ по химической структуре отличаются от производных

N вещества	эксп. изм. IC ₅₀ (мкМ)	левая граница интервала прогноза	правая граница интервала прогноза
p-1	0,015	0,015	0,015
p-2	0,070	0,009	0,070
p-3	0,090	0,035	0,192
p-4	0,004	0,004	0,230
p-5	0,060	0,009	0,152
p-6	0,030	0,012	0,175
p-7	0,320	0,011	0,320
p-8	0,003	0,003	0,104
p-9	0,150	0,004	0,150
p-10	0,021	0,010	0,040
p-11	0,001	0,000	0,005
p-12	0,002	0,000	0,002
m-1	0,004	0,001	0,011
m-2	0,013	0,010	0,094
m-3	0,002	0,000	0,030
m-4	0,014	0,009	0,053
m-5	0,001	0,000	0,003
m-6	0,003	0,000	0,003
m-7	0,001	0,000	0,002
m-8	0,002	0,000	0,006
m-9	0,011	0,003	0,023

ТОВО, однако отбор значимых индексов для этих соединений дал результаты, схожие с результатами, полученными для производных ТОВО. Оказалось, что исследуемая активность для производных РЕТТ зависит от донорно-акцепторных свойств атомов азота и серы и алифатических атомов углерода. При анализе результатов поиска значимых индексов и полученных интервальных моделей оказалось, что активные фрагменты ТОВО и РЕТТ сопоставимы и входящие в них атомы образуют сходные пространственные структуры с похожими квантово-химическими свойствами. Полученные результаты согласуются с экспериментальными наблюдениями и позволяют сделать предположения об одинаковости механизмов взаимодействия исследованных соединений с аминокислотными остатками фермента обратной транскриптазы. В частности, важная роль донорно-акцепторных свойств атомов азота позволяет предположить, что связывание с обратной транскриптазой происходит путем образования донорно-акцепторной связи или протонирования атома азота свободной кислотной группой какой-либо аминокислоты, оказывающейся после встраивания рядом с отобранными атомами [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В статье описан метод моделирования зависимостей "структура - свойство", позволяющий получить гипотезу об интервале возможных значений исследуемого свойства на основе значений структурных дескрипторов, рассчитанных для всех энергетически приемлемых конформеров исследуемого соединения.

Прогностические возможности предлагаемого подхода продемонстрированы на примере производных тетрагидроимидазобензодиазипенона (ТИБО) и производных фенилэтилтиазолилтиомочевины (РЕТТ). Полученные результаты согласуются с экспериментальными наблюдениями и позволяют прогнозировать свойства соединений, не входивших в обучающую выборку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мекенян О.Г., Тархов А.Е., Швец В.И. (1997) *Вопр. Мед. химии*, **43**, 127-138
2. Биглов Р.Р., Бурляева Е.В., Разливинская С.В. (2000) *Русский журнал "ВИЧ/СПИД и родственные проблемы"*, **4**, № 1, 67-68.
3. Биглов Р.Р., Боридко В.С., Бурляева Е.В. (2000) Материалы международной научной конференции "Математические методы в технике и технологиях - 12", **5**, 21-22.
4. Armengol J., Trave-Massuyes L., Vehu J. et al. (1999) *Proc. 14th World Congr.*, 511-519.
5. Eriksson Mats A. L., Pitera J., Kollman P. (1999) *J. Med. Chem.*, **42**, 868-881.
6. Silverman B.D., Platt D.E. (1996) *J. Med. Chem.*, **39**, 2129-2140.
7. Kukla M.J., Breslin H.J., Diamond C.J. et al. (1991) *J. Med. Chem.*, **34**, 3187.
8. Bo Oberg, Johansson N.G., Sahlberg C. et al. (1996) *J. Med. Chem.*, **39**, 4261-4274.
9. Sahlberg C., Engelhardt P., Johansson N.G. et al. (1998) *Proc. XVIII Congr. AIDS Chemother.*, Tokyo, 225-226.
10. Юркевич А.М., Бурляев В.В., Боридко В.С., Разливинская С.В. (2000) *Ученые записки МИТХТ*, вып. 1., МИТХТ, 39-42.

Поступила 31.10.00.

THE COMPLEX INTERVAL MODELS APPLICATION TO PREDICTION OF THE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORY ACTIVITY

E.V. Burljaeva, A.E. Tarkhov, V.V. Burljaev, A.M. Yurkevich, V.I. Schvetz

Lomonosov Moscow State Academy of Fine Chemical Technology
117571, Moscow, Vernadsky prospect, 86,
Tel. (095) 434-73-11.

Searching of new anti-HIV agents is still crucial now. In general, researches are looking for inhibitors of certain HIV's vital enzymes, especially for reverse transcriptase (RT) inhibitors. Modern generation of anti-HIV agents represents non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs). They are much less toxic than nucleoside analogues and more chemically stable, thus being slower metabolized and emitted from the human body. Thus, search of new NNRTIs is actual today.

Synthesis and study of new anti-HIV drugs is very expensive. So employment of the activity prediction techniques for such a search is very beneficial. This technique allows predicting the activities for newly proposed structures. It is based on the property model built by investigation of a series of known compounds with measured activity.

This paper presents an approach of activity prediction based on "structure-activity" models designed to form a hypothesis about probably activity interval estimate. This hypothesis formed is based on structure descriptor domains, calculated for all energetically allowed conformers for each compound in the studied set.

Tetrahydroimidazobenzo-diazepinone (TIBO) derivatives and phenylethylthiazolyltiourea (PETT) derivatives illustrated the predictive power of this method. The results are consistent with experimental data and allow to predict inhibitory activity of compounds, which were not included into the training set.

Key words: 3D-QSAR, NNRTIs, interval model.