

УДК 547.587.51:547.791/792

ПРОФИЛИРОВАНИЕ МИШЕНЬ-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМБИНАТОРНЫХ БИБЛИОТЕК ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАРТ КОХОНЕНА

К.В.Балакин, М.В.Дорогов*, И.А.Журавель**, С.Н.Коваленко**,
А.С.Семейкин***, А.В.Скоренко, Я.А.Иваненков, М.Ю.Соловьев*,
В.П.Черных**, М.Ю.Хахина*, Е.Е.Шалыгина*

ООО "Институт химического разнообразия", Россия

* Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д.Ушинского, Россия

** Национальный фармацевтический университет,

61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua

*** Ивановский государственный химико-технологический университет, Россия

Ключевые слова: виртуальный скрининг; КССА-модель; самоорганизующиеся карты Кохонена; мишень-специфическая активность; комбинаторные библиотеки

В настоящей работе описан подход к виртуальному скринингу низкомолекулярных органических соединений, основанный на специальном алгоритме самоорганизующихся карт Кохонена. Предложена схема профилирования потенциальной мишень-специфической активности соединений, которая была применена для анализа серии комбинаторных библиотек. Обсуждены сферы потенциального применения описанной методологии, а также ее ограничения.

PROFILING OF THE TARGET-SPECIFIC ACTIVITY OF COMBINATORY LIBRARIES OF ORGANIC COMPOUNDS WITH USE OF KOHONEN MAPS

K.V.Balakin, M.V.Dorogov, I.A.Zhuravel', S.N.Kovalenko, A.S.Semeykin, A.V.Skorenko, Ya.A.Ivanenkov, M.Yu.Solovyev, V.P.Chernykh, M.Yu.Khakhina, Ye.Ye.Shalygina

In the present work the approach to virtual screening of the low molecular weight organic compounds based on the express algorithm of the analysis of the data with using of self-organizing Kohonen maps has been described. The scheme profiling of the potential target-specific activity of the compounds has been used for the analysis of a series of combinatory libraries. The spheres of potential application of the methodology described as well as its restrictions have been discussed.

ПРОФІЛЮВАННЯ МІШЕНЬ-СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ КОМБІНАТОРНИХ БІБЛІОТЕК ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК З ВИКОРИСТАННЯМ КАРТ КОХОНЕНА

К.В.Балакін, М.В.Дорогов, І.О.Журавель, С.М.Коваленко, О.С.Сімейкін, О.В.Скоренко, Я.А.Іваненков, М.Ю.Соловйов, В.П.Черних, М.Ю.Хахіна, О.Є.Шалигіна

У роботі описаний підхід до віртуального скринінгу низькомолекулярних органічних сполук, заснований на спеціальному алгоритмі карт Кохонена, які самоорганізуються. Запропоновано схему профілювання потенціальної мішень-специфічної активності сполук було використано для аналізу серії комбінаторних бібліотек. Обговорені сфери потенційного застосування описаної методології, а також її обмеження.

На рубеже XX и XXI веков на ранних стадиях разработки лекарственных препаратов в фармацевтической индустрии наметилась очевидная тенденция к переходу от скрининга больших баз максимально разнообразных соединений к испытаниям более компактных библиотек, фокусированных на специфических биологических мишенях [1]. Очевидным достоинством такого подхода является существенная экономия ресурсов на стадиях синтеза и биологических испытаний, дости-

гаемая за счет рационального компьютеризированного отбора наиболее подходящих кандидатов. Возник отдельный самостоятельный феномен виртуального скрининга [2-6], который объединяет в себе целый ряд концептуально разнообразных технологий, служащих целям рациональной автоматизированной селекции соединений в соответствии с требованиями конкретной задачи.

Одним из перспективных подходов к виртуальному скринингу является стратегия, связанная с

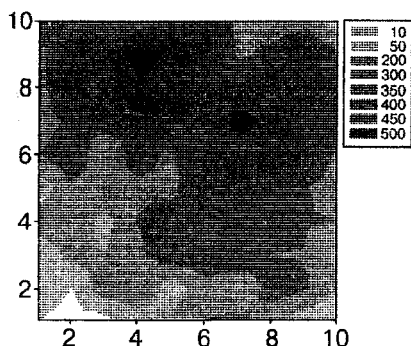


Рис. 1. Карта Кохонена полной тренирующей базы (18703 соединения).

использованием вычислительных экспертных систем, основанных на специальных базах знаний [7]. Такие системы позволяют, используя тренирующую выборку соединений с известными свойствами, построить количественную математическую модель, связывающую определенные рассчитанные параметры молекулы (дескрипторы) с заданными специфическими свойствами, так называемую КССС (количественная связь структура — свойство) модель. Существуют две принципиальных разновидности КССС-моделей: регрессионные и классификационные. Для целей виртуального скрининга наиболее актуальными являются классификационные КССС модели, отличающиеся повышенной производительностью и меньшей требовательностью к качеству тренирующих выборок. В настоящее время известны подобные модели, позволяющие предсказывать физико-химические свойства (например, [8]), фармакокинетические параметры [9] и биологическую активность соединений (КССА-модели) [10–14]. В наших недавних работах мы рассмотрели современные концепции классификационного моделирования [15], а также описали пример использования этой методологии для разработки модели, основанной на методе опорных векторов (МОВ), связывающей молекулярные дескрипторы с активностью по отношению к тирозиновым киназам [16, 17]. Было показано, как можно при помощи специального компьютерного алгоритма и тренирующей базы активных и неактивных соединений создать инструмент, позволяющий еще до синтеза, на уровне виртуальных библиотек проводить мишень-специфическую селекцию потенциальных ингибиторов тирозиновых киназ.

В настоящей работе мы описываем альтернативный подход к построению классификационной КССА-модели, основанный на использовании самоорганизующихся карт Кохонена [18, 19]. Этот подход позволяет в рамках одной КССА модели предсказывать потенциальную активность соединений по отношению не к одной, а к целому ряду терапевтически значимых биологических мишеней. Разработанный метод проиллюстрирован на примере анализа потенциальной мишень-специфической активности широкого и разнообразного набора комбинаторных библиотек, синтези-

рованных в 2002–2004 гг. в трех академических лабораториях. Мы обсуждаем достоинства, перспективы и потенциальные проблемы, связанные с разработанным подходом.

Карты Кохонена. Карты Кохонена представляют собой современный инструмент для анализа и визуализации данных, позволяющий создавать двух- или трехмерные изображения многомерных пространств (свойств). Этот метод находит все более широкое применение в различных областях разработки лекарственных препаратов, включая анализ специфической биологической активности [20–22].

В настоящей работе мы построили карту Кохонена с размерностью 10x10 для размещения на ней молекул из тренирующей базы, описываемых пятью молекулярными дескрипторами. Иначе говоря, мы получили двухмерное изображение пятимерного пространства свойств, причем объекты, расположенные в непосредственной близости друг от друга на карте Кохонена, являются близкими соседями и в пятимерном пространстве. В результате проведенной процедуры тренировки и построения карты Кохонена мы получили общую картину распределения свойств соединений из полной исходной тренирующей базы (рис. 1). Соединения широко распределены по карте в зонах, образующих разновеликие сегменты неправильной формы. Отчетливо видны области, в которых исследуемые группы лекарственных субстанций преобладают или, наоборот, представлены лишь незначительно. Различие в заселенности подобных зон может превышать величину двух порядков.

Данная модель может быть полезной при планировании комбинаторного синтеза, так как исследуемые группы биомиметов являются наиболее типичными для современной фармакологии: на них действует не менее 80–90% известных коммерческих препаратов. При помощи построенной карты можно эффективно отбирать соединения, преобладающие в высокочисленных зонах, с целью их дальнейшего скрининга на аналогичных белковых системах.

После построения общей карты мы поочередно выявили зоны распределения на ней каждой из пяти исследуемых мишень-специфических групп (рис. 2а–д). Очевидно, что наблюдаются заметные различия в положениях соединений из разных групп. Например, зона соединений, активных по отношению к GPCR (рис. 2в), почти не пересекается с зоной ингибиторов протеазных ферментов (рис. 2д). Практически для всех пяти групп соединений можно выделить компактные зоны повышенной заселенности, а также незаселенные области.

Важнейшим выводом, который можно сделать на основании полученных экспериментальных результатов, является наличие в исследуемом пятиразмерном пространстве свойств компактных регионов, соответствующих определенным мишень-

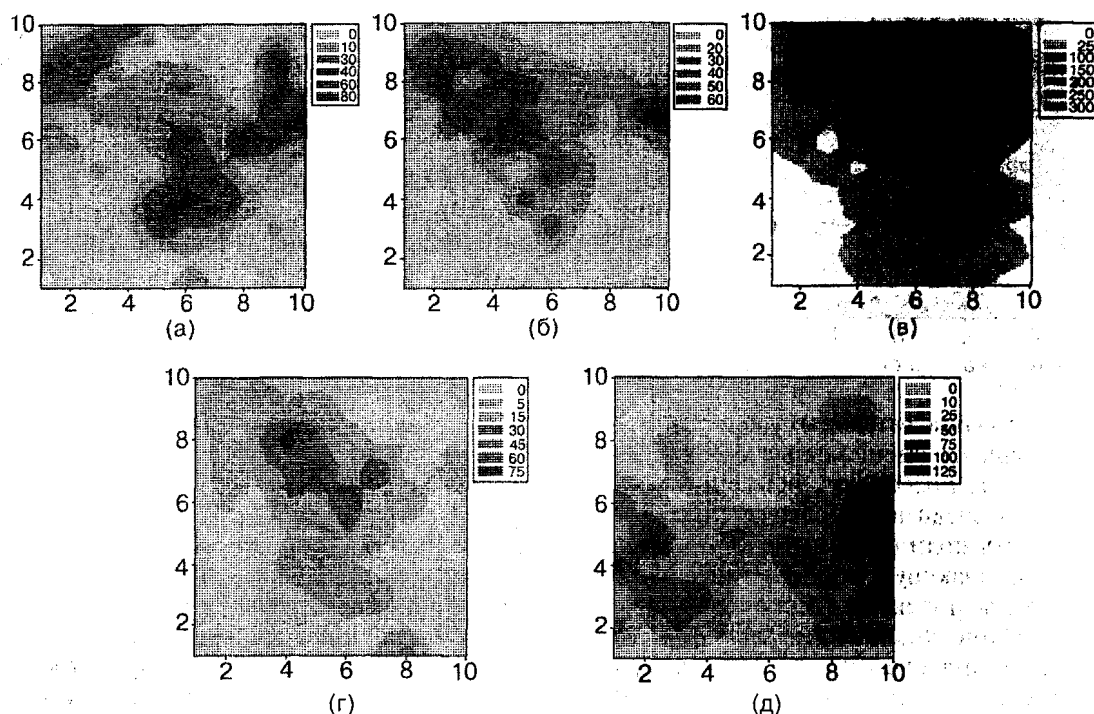


Рис. 2: Области распределения пяти мишень-специфических групп активных соединений на карте Кохонена: (а) ингибиторы тирозиновых киназ (1400 соединений); (б) модуляторы ион-канальных рецепторов (1080 соединений); (в) модуляторы GPCRs (12660 соединений); (г) ингибиторы фосфодиэстераз (730 соединений); (д) ингибиторы протеаз (2833 соединения).

специфическим активностям. В результате этого построенная карта Кохонена, являющаяся двухмерным отображением этого пятимерного пространства, способна уловить различия в положении различных групп активных соединений.

Можно выдвинуть предположения относительно причин подобного статистического различия свойств. Как правило, строение активных сайтов связывания низкомолекулярных лигандов внутри отдельного семейства биомишеней отличается более или менее выраженным сходством, вытекающим из гомологичности аминокислотных последовательностей. Ключевыми факторами сходства являются близость пространственных характеристик, сходная липофильность, наличие определенных положительно или отрицательно заряженных групп и т. п. Как следствие, низкомолекулярные лиганды, способные эффективно связываться с этим активным центром, также должны обладать определенной степенью сходства. Однако уловить это сходство, носящее вероятностный характер и способное значительно варьировать в зависимости от специфических особенностей конкретного члена данного семейства, возможно лишь при наличии достаточно больших тренирующих выборок.

Другой возможной причиной, объясняющей различие свойств, является фармакокинетический фактор. Разные биомишени локализованы в различных тканях и органах человеческого организма. Как следствие, одним из важнейших факторов активности будет являться биологическая

доступность низкомолекулярного лиганда для конкретной ткани или системы организма. Однако эта биодоступность напрямую связана с физико-химическими свойствами соединений.

Вероятно, возможны и другие гипотезы. Выяснение факторов, определяющих наблюдаемое различие свойств различных мишень-специфических групп соединений, является темой отдельных исследований и выходит за рамки настоящей работы.

Профиль мишень-специфической активности комбинаторных библиотек. Мы использовали найденные закономерности размещения мишень-специфических групп на карте Кохонена для определения потенциального профиля фармакологической активности для широкой серии комбинаторных библиотек, предназначенных для биологического скрининга. Методология профилирования состоит из расчета для каждого члена комбинаторной библиотеки пяти дескрипторов, аналогичных использованным для построения модели, и последующего проявления положения каждого соединения на описанной в предыдущем разделе карте Кохонена в режиме тестирования модели. На рис. 3-5 показаны примеры распределения соединений, принадлежащих комбинаторным библиотекам CL01 — CL07, на фоне трех различных мишень-специфических зон. Так, например, очевидно, что библиотеки CL01 и CL02 практически полностью попадают в зоны, типичные для ингибиторов тирозиновых киназ. Библиотеки CL03 —

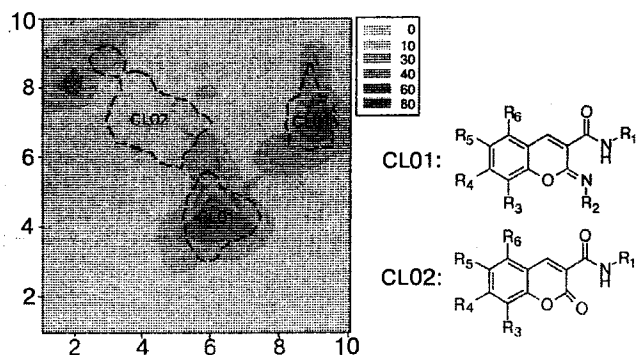


Рис. 3. Положение комбинаторных библиотек CL01 и CL02 (пунктирные линии) на фоне зон распределения ингибиторов тирозиновых киназ.

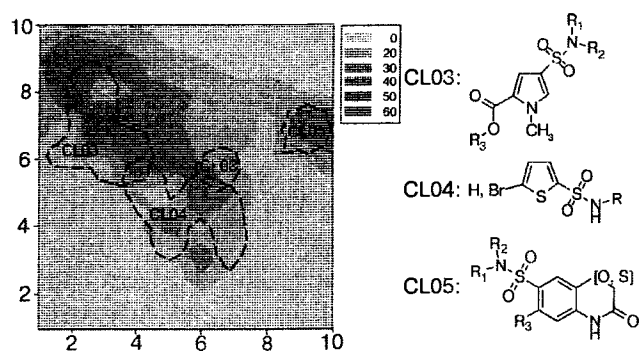


Рис. 4. Положение комбинаторных библиотек CL03 – CL05 (пунктирные линии) на фоне зон распределения модуляторов ионных каналов.

CL05 в значительной степени перекрываются с зонами модуляторов ионных каналов. Потенциальную GPCR-активность можно прогнозировать для библиотек CL06 и CL07. Поскольку зоны с разными мишень-специфическими профилями активности могут довольно существенно перекрываться, то для многих комбинаторных библиотек можно прогнозировать несколько различных видов активности.

Используя описанный принцип классификации, мы определили потенциальный профиль мишень-специфической активности для каждой из 27 комбинаторных библиотек, исследуемых в настоящей работе. В табл. приведены результаты классификации. Для каждого типа активности мы использовали четырехуровневую систему градации, отражающую процентное содержание соединений из отдельной библиотеки, попадающих в область данной активности. Наиболее высокую вероятность данной активности мы приписывали библиотекам, имеющим более 80% соединений в соответствующей зоне; 50-80% соединений, попадающих в специфичную зону, определяют библиотеки, имеющие хороший потенциал проявления данной активности. Умеренный потенциал соответствует 10-50% соединений. Наконец, минимальные шансы проявления активности приписаны библиотекам, имеющим менее 10% соединений в соответствующей области на карте.

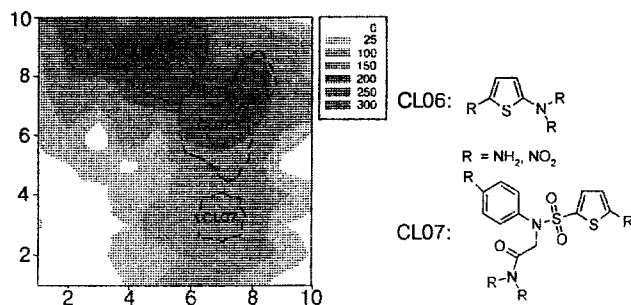


Рис. 5. Положение комбинаторных библиотек CL06 и CL07 (пунктирные линии) на фоне зон распределения GPCR-активных агентов.

Анализ полученных результатов показывает, что в большинстве случаев отдельной библиотеке может соответствовать несколько видов потенциальной активности. В то же время некоторые библиотеки характеризуются узкой направленностью по отношению к одной-двум биомишеням. Важно отметить, что классификация библиотеки как потенциально неактивной не означает ее полную бесперспективность по отношению к данной биомишени, так как описанный метод позволяет отбирать индивидуальные соединения из любой библиотеки, попадающие в области активности.

Сфера использования и ограничения. Описанная методология является полезным инструментом для профилирования потенциальной активности соединений на ранних стадиях поиска и разработки лекарственных субстанций. Например, она может служить фильтром при дизайне мишень-специфических фокусированных библиотек, а также для рационального отбора соединений-кандидатов для биологических испытаний оптимизированных библиотек вокруг первичных структур-«хитов». Основываясь на собственном опыте использования подобных технологий в практике разработки мишень-специфических библиотек, мы можем утверждать, что они позволяют в несколько раз уменьшить размер исходных комбинаторных виртуальных библиотек, сохраняя в них при этом абсолютное большинство активных соединений [10]. Важной особенностью описанного подхода является возможность комплексной оптимизации свойств соединений, предназначенных для биологических испытаний. Например, в последнее время в индустрии разработки лекарственных препаратов ясно осознана необходимость ранней оптимизации некоторых важных фармакокинетических свойств соединений, таких как способность проникать через стенки желудочно-кишечного тракта, скорость метаболизма, степень связывания с белками плазмы и т.п. [9, 23]. Методология, основанная на картах Кохонена, позволяет относительно просто выявлять зоны на карте, соответствующие оптимальным фармакокинетическим параметрам соединений. Примерами подобных работ могут служить

Таблица

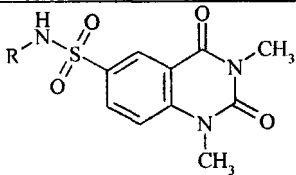
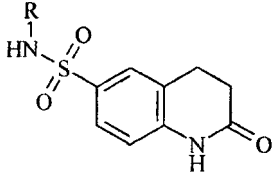
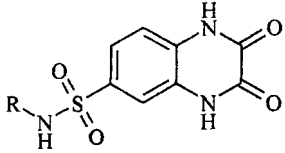
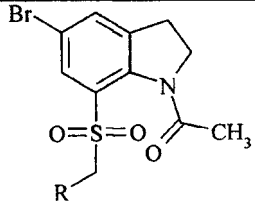
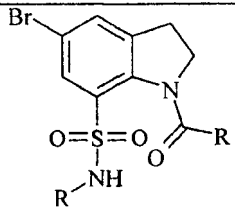
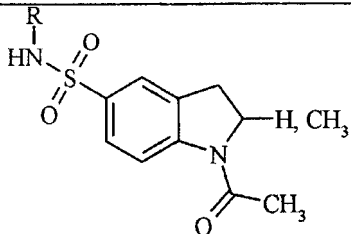
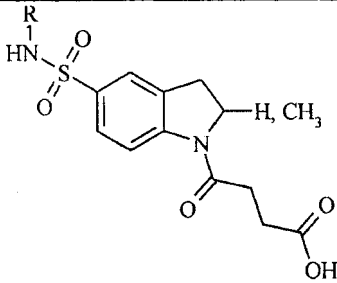
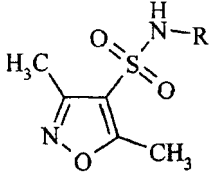
Предсказанные профили мишень-специфической активности для библиотек,
исследованных в настоящей работе*

Код	Общая формула	Число соединений	Биомишени**				
			TK	IC	GPCR	PD	Prot
1	2	3	4	5	6	7	8
CL01		1452	+	+/-	+/-	+/-	-
CL02		236	+	+	+/-	+	-
CL03		2559	-	+/-	+/-	-	-
CL04		9885	+/-	+/-	+/-	-/+	+/-
CL05		2437	-/+	+/-	-/+	-/+	-/+
CL06		535	+/-	-/+	+	-	-
CL07		1068	-/+	-/+	+	-/+	-
CL08		782	+	+/-	+/-	-/+	+/-

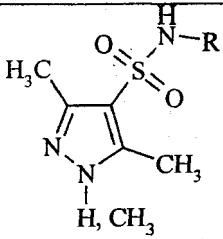
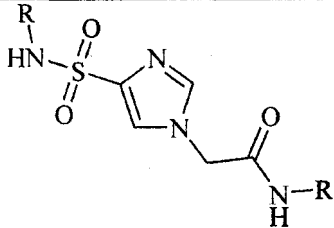
Продолжение табл.

1	2	3	4	5	6	7	8
CL09		92	-/+	+	-	-	+/-
CL10		97	+/-	+	-/+	-/+	+/-
CL11		347	-/+	+	+/-	+/-	-
CL12		424	+/-	+/-	-/+	-/+	-
CL13		681	-	+	+/-	+/-	-
CL14		1958	-	+	+/-	+/-	-
CL15		3111	-/+	+/-	-/+	+/-	-/+
CL16		3624	+/-	+/-	-/+	+/-	-/+
CL17		545	-	-	-	-	+

Продолжение табл.

1	2	3	4	5	6	7	8
CL18		1268	-/+	-/+	-	-	+/-
CL19		2624	-	-	-	-	+
CL20		2844	-	-	-	-	+
CL21		1094	-/+	-/+	+/-	-/+	-/+
CL22		2569	-/+	-/+	-/+	-	+/-
CL23		3356	-/+	+/-	+/-	-/+	-/+
CL24		947	-	-	-	-	+
CL25		2816	-	-/+	-/+	-/+	+/-

Продолжение табл.

1	2	3	4	5	6	7	8
CL26		6130	-/+	-/+	+/-	-/+	+/-
CL27		804	-	-/+	-	-	+/-

* Установлено следующее соответствие классификаторов и процентного содержания соединений в соответствующей мишень-специфической зоне: (+) - 80-100%; (+/-) - 50-80%; (-/+) - 10-50%; (-) - менее 10%;

** аббревиатуры: ТК - тирозиновые киназы; IC - ион-канальные рецепторы; GPCR - рецепторы, связанные с G-белками (англ. G-protein-coupled receptors); PD - фосфодиэстеразы; Prot - протеазы.

наши недавние публикации по предсказанию цитохромного метаболизма соединений [24] и способности веществ проникать через гематоэнцефалический барьер [25].

В то же время эту методологию не следует рассматривать как самодостаточное средство при поиске соединений с определенной активностью, так как активность соединения в общем случае определяется не только лишь набором его физико-химических параметров. В практической работе по поиску лекарственных субстанций необходимо комбинированное использование всех доступных подходов, включая методы дизайна, основанные на структурах биомишеней [6, 26, 27] и известных лигандов [3, 6, 28-30]. Только подобное сочетание концептуально различных технологий позволяет достичь оптимальных результатов.

Экспериментальная часть

Тренирующая выборка. В качестве тренирующей выборки была использована большая база данных, состоящая из 18703 соединений с экспериментально показанной активностью, включая лекарственные субстанции, а также соединения, находящиеся на стадии клинических или доклинических испытаний. Для каждого соединения известна его биологическая мишень, принадлежащая одному из пяти терапевтически значимых семейств белков: 1) рецепторы, связанные с G-белками, 2) тирозиновые киназы, 3) ион-канальные рецепторы, 4) протеазные ферменты, 5) фосфодиэстеразы. Все структуры взяты из аннотированной базы данных биологически активных соединений компании "Chemical Diversity Labs" (США).

Молекулярные дескрипторы. Для каждого соединения были рассчитаны следующие пять мо-

лекулярных дескрипторов: молекулярная масса (MW), логарифм коэффициента распределения 1-октанол/вода (logP), число вращающихся связей (RB), число доноров (HBD) и акцепторов (HBA) водородной связи. Рассчитанные параметры относятся к классическим в области КССС анализа. Они напрямую связаны с такими важными свойствами молекулы, как размер, липофильность, конформационная подвижность, способность к образованию водородных связей. Указанные или сходные с ними параметры широко используются для разнообразных КССС моделей, например, для ранней оценки фармакокинетических свойств соединений [31], а также для предсказания сходства с лекарственными веществами или специфической активности [32, 33]. Немаловажными обстоятельствами являются простота и высокая скорость их вычисления, а также доступность программ для расчета. В настоящей работе мы стремились продемонстрировать, что даже такой простой набор наиболее доступных для расчета молекулярных дескрипторов способен обеспечить эффективное разделение между статистически значимыми группами активных соединений, действующих на разные биомишени.

Построение самоорганизующихся карт Кохонена. Для полной тренирующей базы была построена карта Кохонена (10x10). Параметры тренировки модели: число тренировочных циклов: 2000; начальный установочный радиус: 0,01; фактор замедления: 0,001. Тренировка модели проводилась независимо от классификации соединений (неконтролируемая тренировка), что составляет главное отличие данного алгоритма от стандартных методов контролируемой тренировки. После построения модели были определены положения

отдельных групп соединений, соответствующие пяти мишень-специфическим видам активности.

Анализируемые комбинаторные библиотеки. Построенная модель была использована для анализа и определения потенциального профиля мишень-специфической активности 27 комбинаторных библиотек органических соединений, полученных в лабораториях Ярославского государственного педагогического университета (Россия), Национального фармацевтического университета (Украина, Харьков) и Ивановского государственного химико-технологического университета (Россия) с использованием методов параллельного комбинаторного синтеза. Размеры комбинаторных библиотек указаны в таблице.

Вычислительная платформа. Все вычисления были произведены при помощи программного комплекса ChemoSoft компании "Chemical Diversity Labs, Inc." (США). Использовалась стандартная

IBM PC-совместимая персональная рабочая станция (ЦПУ PIV с тактовой частотой 1,4 ГГц, 512 Мб оперативной памяти) на платформе операционной системы Windows 2000.

Выводы

Предложенный в данной работе подход к виртуальному скринингу низкомолекулярных органических соединений с использованием самоорганизующихся карт Кохонена был эффективно использован для определения профиля мишень-специфической активности серии синтезированных комбинаторных библиотек соединений.

С использованием разработанного алгоритма профилирования потенциальной активности соединений по отношению к представителям пяти семейств биомишеней определен потенциальный профиль активности для каждой из библиотек.

Литература

- Golebiowski A., Klopfenstein S.R., Portlock D.E. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* — 2003. — Vol. 7. — P. 308-325.
- Bajorath J. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 2001. — Vol. 41. — P. 233-245.
- Lengauer T., Lemmen C., Rarey M., Zimmermann M. // *Drug Discov. Today.* — 2004. — Vol. 9. — P. 27-34.
- Oprea T.I. // *Molecules.* — 2002. — Vol. 7. — P. 51-62.
- Green D.V. // *Prog. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 41. — P. 61-97.
- Bajorath J. // *Nature Rev. Drug Discov.* — 2002. — Vol. 1. — P. 882-894.
- Viswanadhan V.N., Balan C., Hulme C. et al. // *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* — 2002. — Vol. 5. — P. 400-406.
- Balakin K.V., Ivanenkov Y.A., Skorenko A.V. et al. // *J. Biomol. Scr.* — 2004. — Vol. 9. — P. 22-31.
- Van de Waterbeemd H., Gifford E. // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2003. — Vol. 2. — P. 192-204.
- Balakin K.V., Lang S.A., Skorenko A.V. et al. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 2003. — Vol. 43. — P. 1553-1562.
- Manallack D.T., Pitt W.R., Gancia E. et al. // *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* — 2002. — Vol. 42. — P. 1256-1262.
- Schneider G., Nettekoven M. // *J. Comb. Chem.* — 2003. — Vol. 5. — P. 233-237.
- Cronin M.T., Aptula A.O., Dearden. et al. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 2002. — Vol. 42. — P. 869-878.
- Gao H., Williams C., Labute P., Bajorath J. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 1999. — Vol. 39. — P. 164-168.
- Балакин К.В., Иваненков Я.А., Шкуренко Н.Е. и др. // *ЖОФХ.* — 2004. — Т. 2, вып. 3 (7). — С. 47-53.
- Балакин К.В., Иваненков Я.А., Скоренко А.В. и др. // *ЖОФХ.* — 2004. — Т. 2, вып. 4 (8). — С. 48-53.
- Журавель И.А., Коваленко С.Н., Иващенко А.В. и др. // *ЖОФГ.* — 2005. — Т. 1, вып. 5 (9). — С. 11-32.
- Kohonen T. *Self-Organizing Maps*, 3rd ed. — Springer-Verlag, New-York, 2001. — 528 p.
- Kubinyi H., Folkers G., Martin Y. C. *3D QSAR in Drug Design*, Vol. 2. Dordrecht: Kluwer/ESCOM. — 1998. — P. 273-299.
- Anzali S., Barnickel B., Krug M. et al. // *J. Comp.-Aid. Mol. Des.* — 1996. — Vol. 10. — P. 521-534.
- Brustle M., Beck B., Schindler T. et al. // *J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 45. — P. 3345-3355.
- Rabow A.A., Shoemaker R.H., Sausville E.A., Covell D.G. // *J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 45. — P. 818-840.
- Lin J., Sahakian D. C., de Morais S. M. et al. // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 3. — P. 1125-1154.
- Korolev D., Balakin K.V., Nikolsky Y. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46. — P. 3631-3643.
- Balakin K.V., Konarkowski H.A.E., Skorenko A.V. et al. // *LaborWelt (Lab World).* — 2002. — Vol. 4. — P. 24-25.
- Taylor R.D., Jewsbury P.J., Essex J.W. // *J. Comp.-Aid. Mol. Des.* — 2002. — Vol. 16. — P. 151-166.
- Gane P.G., Dean P.M. // *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* — 2000. — Vol. 10. — P. 401-404.
- Merlot C., Domine D., Cleva C., Church D. // *J. Drug Discov. Today.* — 2003. — Vol. 8. — P. 594-602.
- Xue L., Godden J.W., Bajorath J. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 2000. — Vol. 40. — P. 1227-1234.
- Xue L., Stahura F.L., Godden J.W., Bajorath J. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 2001. — Vol. 41. — P. 394-401.
- Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P. // *J. Adv. Drug Delivery Rev.* — 1997. — Vol. 23. — P. 3-25.
- Ajay A., Walters W.P., Murcko M.A. // *J. Med. Chem.* — 1998. — Vol. 41. — P. 3314-3324.
- Ajay A., Bemis G.W., Murcko M.A. // *J. Med. Chem.* — 1999. — Vol. 42. — P. 4942-4951.

Надійшла до редакції 25.01.2005 р.