

© Коллектив авторов, 2002

Д. В. Акимов, Д. А. Филимонов, В. В. Поройков

ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ – ВОЗМОЖНОЕ БУДУЩЕЕ ВИЧ/СПИД ТЕРАПИИ (ОБЗОР)

ГУ НИИ Биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича РАМН, Москва

В настоящее время применяемая во всем мире методика комбинированной терапии ВИЧ инфекции включает в себя лекарственные препараты, имеющие в качестве мишени вирусные ферменты – обратную транскриптазу и протеазу ВИЧ-1 [1, 2]. Соответственно речь идет о нуклеотидных и нунуклеотидных ингибиторах обратной транскриптазы и ингибиторах протеазы. За последние годы был достигнут существенный прогресс в улучшении фармакотерапевтических свойств указанных классов лекарственных препаратов [3]. Комбинированная терапия ВИЧ-инфицированных больных новейшими представителями этих ингибиторов приводит к снижению уровня вирусной нагрузки в плазме крови ниже определяемых величин, однако, фактически можно говорить лишь о переходе вируса в латентную фазу: полной элиминации ВИЧ из организма не наблюдалось [4, 5]. Кроме того, лечение этими препаратами сопряжено с выраженными побочными эффектами (анемия, нейтропения, миопатия, периферическая невропатия и др. [6]). Одно из самых очевидных объяснений этому заключается в том, что как ингибиторы обратной транскриптазы, так и ингибиторы протеазы одинаковым образом воздействуют на вирус и на клеточные ферменты хозяина (ДНК-полимеразы и пр.). Кроме того, ко всем имеющимся анти-ВИЧ препаратам развивается вирусная толерантность.

Однако ВИЧ содержит третий фермент – интегразу, вызывающую в последнее время повышенный интерес ученых, занимающихся проблемой поиска анти-ВИЧ препаратов. Это обусловлено в первую очередь тем, что, в отличие от вышеуказанных вирусных ферментов, интеграса не имеет близких аналогов в эукариотической клетке. Следовательно, в идеальном случае, у препарата, действующего избирательно на интегразу, побочные эффекты должны быть минимальны. Согласно оценкам, полученным нами путем анализа базы данных PharmaProjects [7], предполагаемый объем рынка препаратов-ингибиторов интегразы только в США может составить 0,5 – 2 млрд. долларов. Сомнительно, чтобы к этому новому классу антивирусных агентов совсем не развивалось резистентности, однако вероятность устойчивости какого-либо вирусного серотипа одновременно к четырем различным классам препаратов существенно уменьшается [8] (безусловно, будучи введены в медицинскую практику, ингибиторы интегразы лишь дополняют собой имеющийся арсенал анти-ВИЧ средств). Целью настоящего обзора является рассмотрение текущего

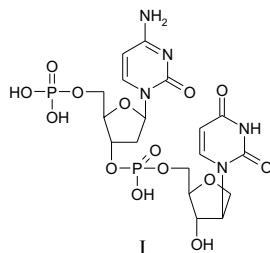
состояния проблемы поиска эффективных ингибиторов интегразы ВИЧ-1.

Интеграса ВИЧ-1

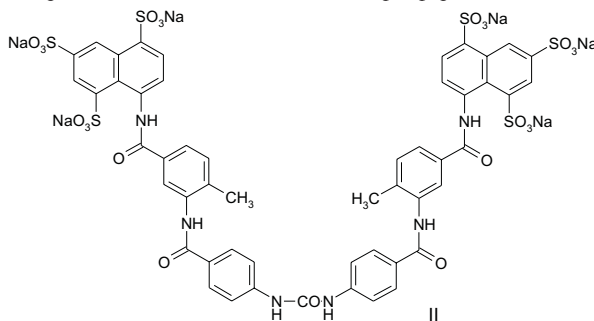
Интеграса (ЕС 2.7.7.49, класс полинуклеотидил-трансфераз, 32 кДа) является абсолютно необходимым ферментом для осуществления репликационного цикла ВИЧ-1, отвечающим за внедрение вирусной ДНК в хромосому клетки-мишени [9, 10]. Являясь частью пред-интеграционного комплекса, интеграса распознает длинные терминальные повторы (LTR) на 3'- и 5'-концах двойной цепи вновь синтезированной вирусной ДНК, отщепляет по два (иногда три) основания с каждого 3'-конца (3'-процессинг), участвует в транспортировке вирусной ДНК в ядро клетки-мишени, где определяет предпочтительный сайт внедрения вирусной ДНК в хромосому и осуществляет ее интеграцию в клеточный геном [11, 12]. Точный механизм транспортировки пред-интеграционного комплекса в ядро инфицированной клетки до сих пор не установлен, но утверждается, что это процесс активного внутриядерного транспорта [13].

В структуре интегразы ВИЧ-1 содержатся три структурно-функциональных домена. N-Терминальный ННСС-домен (остатки 1 – 51; назван по Zn-связывающему консервативному мотиву HX3 – 7HX23 – 32CX2C) является критическим для образования стабильного комплекса с вирусной ДНК (специфически распознает концы вирусной ДНК), а также вовлечен в мультимеризацию фермента путем белок-белкового взаимодействия [14 – 16]. Центральные домен (остатки 52 – 210), имеющий консервативный мотив DD35E (DX39 – 58DX35E) [9, 17 – 19], участвующий во взаимодействии с ионами двухвалентных металлов (Mn⁺² и/или Mg⁺²), обладает каталитической активностью: он распознает на длинном терминальном повторе консервативный CA-динуклеотид в 3'-направлении от которого отщепляет два основания, а также определяет благоприятный для интеграции участок на ДНК-мишени. С-Терминальный домен (остатки 211 – 288) способен неспецифически связываться с ДНК и участвует в мультимеризации [20 – 23].

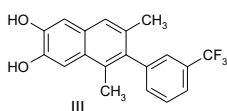
Реакция интеграции вирусного генома в хромосому клетки-мишени идет в три этапа. На первом этапе (3'-процессинг) удаляются по два нуклеотида с каждого 3'-конца линейной двухнитевой молекулы вирусной ДНК, при этом на 3'-концах остаются консервативные динуклеотиды AC. В ходе второго этапа (3'-джойнинг)



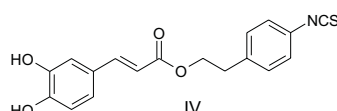
Производное 2'-дезокситидин-5'-фосфорной кислоты



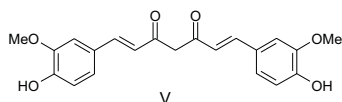
сурамин



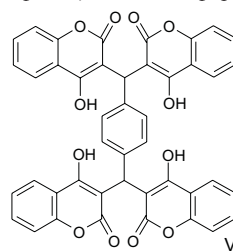
5,7-Диметил-6-(3-трифлуорометилфенил)нафтален-2,3-диол



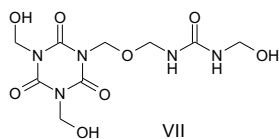
2-(4-изотиоциатофенил)этиловый эфир кофейной кислоты



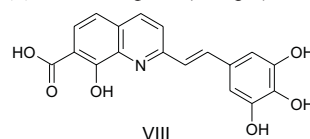
куркумин



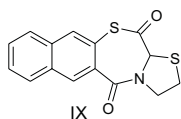
3,3',3''',3''''-(1,4-Диметиленофенил)-тетра(4-гидроксикумарин)



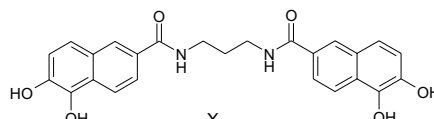
1-(3,5-Бис-гидроксиметил-2,4,6-триоксо[1,3,5]триазан-1-метоксиметил)-3-гидроксиметил мочевины



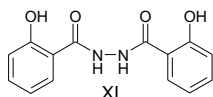
(E)-8-Гидрокси-2-[2-(3,4,5-тригидроксифенил)этинил]-7-хинолинокарбоновая кислота



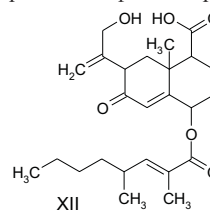
2,3-Дигидро-5Н-нафто[2,3-f][1,4]тиазепин-5,13(13аН)-дион



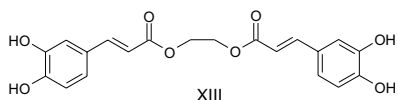
1,3-Бис(5,6-дигидрокси-2-нафтаценкарбоксамидо)пропан



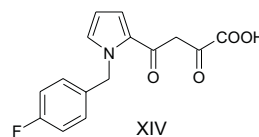
N'-(2-гидроксибензоил)гидразид 2-гидроксибензойной кислоты



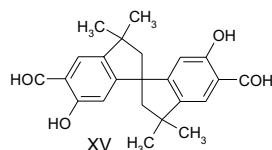
Интегриновая кислота



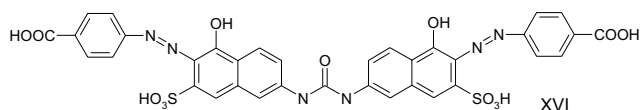
О,О-Бис(3,4-дигидроциннамоил)-1,2-этандиол



4-[1-(4-Флуоробензил)-1Н-пирро-2-ил]-2,4-диоксомасляная кислота



3,3,3,3'-Тетраметил-1,1'-спиро-би(индан)-6,6'-дигидрокси-5,5'-бискарбальдегид



N,N'-Бис-[2-(5-гидрокси-6-(азобензойная кислота)-7-нафталенсульфоновая кислота)]мочевина

Рис. 1. Основные типы ингибиторов интегразы ВИЧ-1

происходит реакция разрыва-соединения. Интегразы надрезает ДНК-мишень и присоединяет 3'-ОН конец вирусной ДНК к появившемуся 5'-Р концу ДНК-мишени. Промежуточным продуктом этой реакции являются разорванные концы ДНК-мишени с полуинтегрированной вирусной ДНК. Во время заключительного этапа (5'-джойнинг) удаляются по два непарных нуклеотида с каждого 5'-конца вирусной ДНК, заполняются появившиеся бреши и репарируются оставшиеся разрывы между вирусной ДНК и ДНК-мишени. Конечным результатом интеграции является полное включение вирусного генома в ДНК-мишень, таким образом вирус переходит в состояние провируса [24].

До настоящего времени не удалось получить пространственную структуру всей интегразы ВИЧ-1 экспериментальными методами, однако получены структуры каждого из трех ее функциональных доменов: структуры кристаллов каталитического и С-концевого доменов, расшифрованные методами рентгеноструктурного анализа [25] (ID-идентификаторы в PDB¹ 1EXQ и 1EX4, соответственно); ЯМР-структуры N-концевого Zn-связывающего домена [26] (ID-идентификатор в PDB 1WJB). Каждый домен образовывал в растворе димер, хотя для полноразмерного фермента наиболее вероятно состояние тетрамера [27].

Ингибиторы интегразы ВИЧ-1

Как указывалось выше, поскольку роль интегразы в репликационном цикле ВИЧ-1 чрезвычайно важна, представляется весьма перспективным поиск ее ингибиторов. Разработка таких лекарственных веществ началась сравнительно недавно и на сегодняшний день известно несколько типов ингибиторов интегразы ВИЧ-1: лиганды вирусной ДНК (неспецифические интеркалирующие агенты [28], более специфические динуклеотиды (I) [29] и олигонуклеотиды, связывающиеся с LTR [30 – 32]); лиганды С-концевого домена (полианионы, взаимодействующие с высокоосновным С-концевым доменом, например, сурамин (II) [33]; вещества, взаимодействующие с каталитическим доменом (катехолы и би-катехолы (III) [34, 35], ауринтрикарбокисильные кислоты [36], флавоны и флавоноиды (IV) [37 – 40], куркумин (V) и аналоги [41, 42], тирфости-

ны [43], лигнанолиды [44], производные кумарина (VI) [45], козаланы [46], производные триазина (VII) [47], депсиды и депсиноиды [48], производные стирилхинолина (VIII) [49], тиазолотиазепины (IX) [50], ариламины (X) [51], салицилгидразиды (XI) [52], производные интегриновой кислоты (XII) [53, 54], производные цикориевой кислоты (XIII) [55 – 61], производные дикетокислот (XIV) [62 – 65], тетрациклины [66], диарилсульфоны [67], производные кобаламина [68], семейство 3,3,3,3'-тетраметил-1,1'-спиро-би(индан)-5,5',6,6'-тетрола (XV) [69], производные карбонила J (XVI) [70]); пептидные разобщители мультимеризованного фермента [71, 72].

Ведутся работы по построению фармакофорных моделей ингибиторов интегразы ВИЧ-1 с использованием методов трехмерного молекулярного моделирования. В одном из таких исследований [73] в качестве стартовой точки использован сайт связывания 4-ацетиламино-5-гидрокси-нафталин-2,7-дисульфоновой кислоты с интегразой вируса птичьей саркомы. Изначально была известна лишь кристаллическая структура комплекса интегразы вируса птичьей саркомы с указанным ингибитором. Поскольку между интегразами вируса птичьей саркомы и ВИЧ-1 имеется 24% идентичность аминокислотной последовательности, исследователи пришли к выводу о том, что можно использовать в качестве аналога интегразы ВИЧ-1 интегразу вируса птичьей саркомы. На основе этих данных в интегразе ВИЧ-1 установили гомологичные аминокислотные остатки; предполагается, что они выполняют и схожие функции. Было постулировано наличие соответствия между аминокислотными остатками Иле-60, Глн-62 и Лиз-119, участвующими во взаимодействии интегразы вируса птичьей саркомы с ингибитором, с аминокислотными остатками Иле-60, Глн-62 и Гис-114 в интегразе ВИЧ-1 [73]. Таким образом, была построена фармакофорная модель участка связывания ингибитора с интегразой ВИЧ-1. После этого был проведен поиск в базе данных трехмерных химических структур, соответствующих построенной авторами модели фармакофора, и отобраны 22 вещества, потенциальных ингибиторов интегразы ВИЧ-1, 13 из которых оказались активными с IC₅₀ менее 100 мкМ [73].

Чаще всего, однако, поиск потенциальных ингибиторов интегразы ВИЧ-1 ведется путем непосредствен-

¹ PDB – Protein Data Bank – банк данных по пространственным структурам биологических макромолекул (<http://www.rcsb.org/pdb/>).

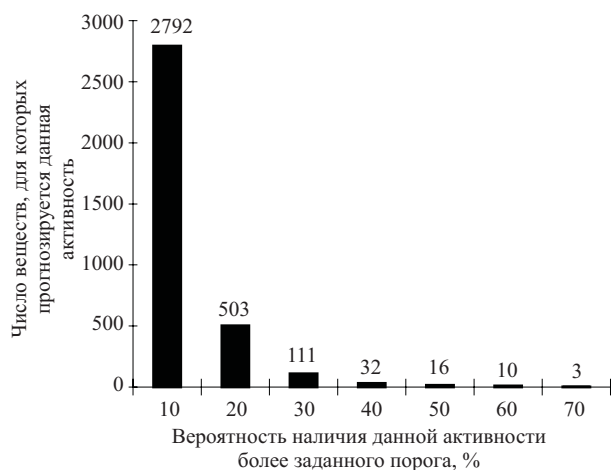


Рис. 2. Прогноз антиинтегразной активности веществ из базы данных SPECS

ного тестирования (скрининга) продуктов комбинаторных библиотек на клеточных культурах. При этом если вещество ингибирует интегразу в низких концентрациях, то исследуют цитотоксичность, проводят тканевые тесты, испытания на лабораторных животных и т.д. Заметим, что ни одно из протестированных до настоящего времени веществ, для которых была выявлена ингибирующая интегразу ВИЧ-1 активность, пока не стало лекарством.

С 2000 года в научной периодике стали появляться работы, поднимающие вопрос о том, что по крайней мере некоторые из вышеприведенных потенциальных ингибиторов интегразы ВИЧ в действительности ингибируют не ее, а что-то другое (см. ниже). В связи с этим было сформулировано два критерия [74], одновременное выполнение которых позволяет однозначно считать, что вещество является ингибитором интегразы ВИЧ-1: 1) исследуемый ингибитор не должен действовать на мутантную интегразу; 2) в цитоплазме инфицированных клеток после введения исследуемого ингибитора должна накапливаться вирусная ДНК. К настоящему времени можно считать точно установленным, что: 1) дикетокислоты ингибируют именно интегразу [63]; 2) гуаниновые квартеты и производные цикориевой кислоты взаимодействуют не с интегразой, а с оболочечным гликопротеидом gp120 [75, 76].

Кроме того, исследователи, ведущие поиск ингибиторов интегразы, столкнулись с проблемой некорректной интерпретации результатов оценки ингибирования чистого фермента. Дело в том, что в условиях *in vivo* интеграса тесно экранирована субстратом (т.е. находится в состоянии пред-интеграционного комплекса), при этом изменяется конформация активного центра, что приводит к отсутствию проявления выраженного ингибиторного эффекта у веществ, проявляющих его в экспериментах с чистой интегразой. Помимо этого, большинство исследований *in vitro* согласно стандартной процедуре проводится в присутствии Mn^{+2} , в то время как в цитозоле эукариотической клетки преобладают ионы Mg^{+2} (в случае проведения дополнительных испытаний в среде с Mg^{+2} , одно и то же вещество иногда демонстрирует снижение констант ингибиро-

вания вплоть до полной потери активности). Это приводит к изменению требований к экспериментам, что делает их более сложными и дорогостоящими.

Одним из способов уменьшения затрат при поиске новых базовых структур лекарств является компьютерное прогнозирование биологической активности химического вещества по его структурной формуле. В лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств НИИ биомедицинской химии РАМН разработана и успешно себя зарекомендовала как в России [77], так и за рубежом [78], программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance), позволяющая осуществлять прогнозы такого типа. Нами была сформирована обучающая выборка по известным ингибиторам интегразы ВИЧ-1, включающая в себя структурные формулы химических веществ различных химических классов. После этого мы провели прогнозирование для веществ из базы данных SPECS [79] (версия – март 2002 г.) на данный вид биологической активности. В результате среди более чем 150 000 соединений этой базы данных было обнаружено 99 соединений с антивирусной активностью (в отношении ВИЧ-1) и 16 соединений, для которых ингибиторная активность прогнозировалась с вероятностью 50% и более. Информация об этих веществах передана нами в Лабораторию медицинской химии Национального института рака (NCI) для проведения экспериментального тестирования.

В заключение отметим, что для полноценного использования средств компьютерного молекулярного моделирования с целью конструирования новых ингибиторов в настоящее время все еще не достаточно информации о пространственной структуре интегразы ВИЧ-1. Речь идет о том, что нет кристаллографических данных о структуре полноразмерной интегразы, а имеющиеся структуры отдельных доменов закристаллизованы только после введения точечных мутаций в фермент для увеличения растворимости. Не ясно, насколько эти мутации влияют на общую конформацию фермента или его активного центра. Поэтому проводятся попытки моделирования полноразмерной структуры интегразы с обратной заменой модифицированных аминокислотных остатков на нативные, однако они пока еще не завершены [80].

ЛИТЕРАТУРА

1. J. Balzarini, *Biochem. Pharm.*, **58**, 1 – 27 (1999).
2. S. Vella and L. Palmisano, *Antivir. Res.*, **45**, 1 – 7 (2000).
3. F. J. J. Palella, K. M. Delaney, A. C. Moorman, et al., *N. Engl. J. Med.*, **38**, 853 – 860 (1998).
4. B. Ramratnam, J. E. Mittler, L. Zhang, et al., *Nat. Med.*, **6**, 82 – 85 (2000).
5. D. Finzi, J. Blankson, J. D. Siliciano, et al., *Nat. Med.*, **5**, 512 – 517 (1999).
6. G. R. Kaufmann and D. A. Cooper, *Curr Opin Microbiol.*, **3**, 508 – 524 (2000).
7. <http://www.pharmaprojects.co.uk/>
8. K. K. Beale and W. E. Robinson, Jr., *Antivir. Res.*, **46**, 223 – 232 (2000).
9. A. Engelman and R. Craigie, *J. Virol.*, **66**, 6361 – 6369 (1992).
10. A. D. Leavitt, L. Shiue and H. E. Varmus, *J. Biol. Chem.*, **268**, 2113 – 2119 (1993).

11. P. O. Brown, B. Bowerman, H. E. Varmus, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 2525 – 2529 (1989).
12. T. Fujiwara and K. Mizuuchi, *Cell*, **54**, 497 – 504 (1997).
13. C. Depienne, A. Mousnier, H. Leh, et al., *J. Biol. Chem.*, **276**(21), 18102 – 18107 (2001).
14. R. Zheng, T. M. Jenkins and R. Craigie, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 13659 – 13664 (1996).
15. V. Ellison, J. Gerton, K. A. Vincent, et al., *J. Biol. Chem.*, **270**, 3320 – 3326 (1995).
16. T. S. Heuer and P. O. Brown, *Biochemistry*, **37**, 6667 – 6678 (1998).
17. J. Kulkosky, K. S. Jones, R. A. Katz, et al., *Mol. Cell. Biol.*, **12**, 2331 – 2338 (1992).
18. P. Polard and M. Chandler, *Mol. Microbiol.*, **15**, 13 – 23 (1995).
19. S. J. Rowland and K. G. Dyke, *Mol. Microbiol.*, **4**, 961 – 975 (1990).
20. R. Craigie, *J. Mol. Biol.*, **276**(26), 23213 – 23216 (2001).
21. P. J. Lodi, J. A. Ernst, J. Kuszewski, et al., *Biochemistry*, **34**, 9826 – 9833 (1995).
22. A. Eijkelenboom, R. Lutzke, R. Boelens, et al., *Nat. Struct. Biol.*, **2**, 807 – 810 (1995).
23. R. A. Lutzke and R. H. Plasterk, *J. Virol.*, **72**, 4841 – 4848 (1998).
24. B. G. Turner and M. F. Summers, *J. Mol. Biol.*, **285**, 1 – 32 (1999).
25. J. C.-H. Chen, J. Krucinski, L. J. W. Miercke, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**(15), 8233 – 8238 (2000).
26. M. Cai., R. Zheng, M. Caffrey, et al., *Nat. Struct. Biol.*, **4**(7), 567 – 577 (1997).
27. D. Esposito and R. Craigie, *Adv. VirusRes.*, **52**, 319 – 333 (1999).
28. S. Carreau, J. F. Mouscadet, H. Goulaouic, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **192**, 1409 – 1414 (1993).
29. M. Taktakishvili, N. Niamati, Y. Pommier, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 1433 – 1435 (2001).
30. M. Bouziane, D. I. Cherny, J. F. Mouscadet, et al., *J. Biol. Chem.*, **271**, 10359 – 10364 (1996).
31. J. Snasel, D. Rejman, R. Liboska, et al., *Eur. J. Biochem.*, **268**, 980 – 986 (2001).
32. N. Jing, C. Marchand, J. Liu, et al., *J. Biol. Chem.*, **275**, 21460 – 21467 (2000).
33. S. Carreau, J. F. Mouscadet, H. Goulaouic, et al., *Arch. Biochem. Biophys.*, **305**, 606 – 610 (1993).
34. R. L. LaFemina, P. L. Graham, K. LeGrow, et al., *Antimicrob. AgentsChemother.*, **39**, 320 – 324 (1995).
35. R. Dupont, L. Jeanson, J. F. Mouscadet, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 3175 – 3178 (2001).
36. M. Cushman and P. Sherman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **185**, 85 – 90 (1992).
37. M. R. Fesen, Y. Pommier, F. Leteurtre, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **48**, 595 – 608 (1994).
38. X. Zhang, N. Niamati, Y. K. Lee, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 1649 – 1657 (2001).
39. N. Desideri, I. Stein, M. L. Tramontano, et al., *Antivir. Chem. Chemother.*, **9**, 497 – 509 (1998).
40. H. J. Kim, E.-R. Woo, C.-G. Shin, et al., *J. Nat. Prod.*, **61**, 145 – 148 (1998).
41. A. Mazumder, K. Raghavan, J. Weinstein, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **49**, 1165 – 1170 (1995).
42. A. Mazumder, N. Neamati, S. Sunder, et al., *J. Med. Chem.*, **40**, 3057 – 3063 (1997).
43. A. Mazumder, A. Gazit, A. Levitzki, et al., *Biochemistry*, **34**, 15111 – 15122 (1995).
44. E. Eich, H. Pertz, M. Kaloga, et al., *J. Med. Chem.*, **39**, 86 – 95 (1996).
45. H. Zhao, N. Niamati, H. Hong, et al., *J. Med. Chem.*, **40**, 242 – 249 (1997).
46. M. Cushman, W. M. Golebiewsky, Y. Pommier, et al., *J. Med. Chem.*, **38**, 443 – 452 (1995).
47. H. Zhao, N. Niamati, S. Sunder, et al., *J. Med. Chem.*, **40**, 937 – 941 (1997).
48. N. Niamati, H. Hong, A. Mazumder, et al., *J. Med. Chem.*, **40**, 942 – 951 (1997).
49. K. Mekouar, J. F. Mouscadet, D. Desmaele, et al., *J. Med. Chem.*, **41**, 2846 – 2857 (1998).
50. N. Neamati, J. A. Turpin, H. E. Winslow, et al., *J. Med. Chem.*, **42**, 3334 – 3341 (1999).
51. H. Zhao, N. Neamati, A. Mazumder, et al., *J. Med. Chem.*, **40**, 1186 – 1194 (1997).
52. N. Neamati, H. Hong, J. M. Owen, et al., *J. Med. Chem.*, **41**, 3202 – 3209 (1998).
53. S. B. Singh, P. Felock and D. J. Hazuda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 235 – 238 (2000).
54. S. B. Singh, D. Zink, J. Polishook, et al., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8775 – 8779 (1999).
55. P. J. King, G. Ma, W. Maio, et al., *J. Med. Chem.*, **42**, 497 – 509 (1999).
56. S. N. Kim, J. Y. Lee, H. J. Kim, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 1879 – 1882 (2000).
57. B. McDougall, P. J. King, B. R. Wu, et al., *Antimicrob. Agents-Chemother.*, **42**, 140 – 146 (1998).
58. H. C. Kwon, C. M. Jung, C. G. Shin, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1796 – 1798 (2000).
59. D. J. Hwang, S. N. Kim, J. H. Choi, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 1429 – 1437 (2001).
60. W. E. Robinson, Jr., M. G. Reinecke, S. Abdel-Malek, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 6326 – 6331 (1996).
61. Z. Lin, N. Neamati, H. Zhao, et al., *J. Med. Chem.*, **42**, 1401 – 1414 (1999).
62. Y. Goldgur, R. Craigie, G. H. Cohen, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 13040 – 13043 (1999).
63. D. J. Hazuda, P. Felock, M. Witmer, et al., *Science*, **287**, 646 – 650 (2000).
64. J. A. Grobler, K. Stillmock, B. Hu, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 6661 – 6666 (2002).
65. C. Marchand, X. Zhang, G. C. G. Pais, et al., *J. Biol. Chem.*, **277**, 12596 – 12603 (2002).
66. N. Niamati, H. Hong, S. Sunder, et al., *Mol. Pharmacol.*, **52**, 1041 – 1055 (1997).
67. N. Niamati, A. Mazumder, H. Zhao, et al., *Antimicrob. Agents-Chemother.*, **41**, 385 – 393 (1997).
68. J. B. Weinberg, D. C. Shugars, P. A. Sherman, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **246**, 393 – 397 (1998).
69. V. Molteni, D. Rhodes, K. Rubins, et al., *J. Med. Chem.*, **43**, 2031 – 2039 (2000).
70. K. Maurer, A. H. Tang, G. L. Kenyon, et al., *Bioorg. Chem.*, **28**, 140 – 155 (2000).
71. R. G. Maroun, S. Gayet, M. S. Benleulmi, et al., *Biochemistry*, **40**, 13840 – 13848 (2001).
72. P. Brodin, M. Pinskaya, M. Buckle, et al., *Biochemistry*, **41**, 1529 – 1538 (2002).
73. J. Chen, N. Neamati, M. C. Nicklaus, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 2385 – 2398 (2000).
74. Y. Pommier, C. Marchand, and N. Neamati, *Antivir. Res.*, **47**, 139 – 148 (2000).
75. J. A. Este, C. Cabrera, D. Schols, et al., *Mol. Pharmacol.*, **53**, 340 – 345 (1998).
76. W. Pluymers, N. Neamati, C. Pannecouque, et al., *Mol. Pharmacol.*, **58**, 642 – 648 (2000).
77. В. В. Поройков, Д. А. Филимонов, *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, Т. 1, Ирридиум-пресс, Москва (2001), сс. 123 – 129.
78. V. Poroikov, D. Filimonov, *Rational Approaches to Drug Design*, Prous Science, Barcelona (2001), pp. 403 – 407.
79. <http://www.specs.net/>
80. Y. Tang, R. G. Karki, and M. C. Nicklaus, *Abstracts of the International Conference "Genomics, Proteomics and Bioinformatics for Medicine"*, St. Petersburg – Moscow (2002), p. 51.

Поступила 04.09.2002