

УДК: 544.165

QSAR-МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА С ВЫРАЖЕННОЙ ИНГИБИТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ ДЕЗОКСИУРИДИНФОСФОРИЛАЗЫ

© В. Р. Хайруллина*¹, Ю. З. Акбашева¹, К. Р. Янгирова¹,
А. Р. Гимадиева², А. Г. Мустафин^{1,2}

¹Башкирский государственный университет
Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.

²Уфимский институт химии УФИЦ РАН,
Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, просп. Октября, 71.

*Veronika1979@yandex.ru

С использованием программы GUSAR 2013 выполнен количественный анализ взаимосвязи между структурой и эффективностью 135 ингибиторов дезоксиуридинтрифосфатазы на основе производных урацила в интервале значений $IC_{50} = 30\text{--}185000$ нмоль/л. Построено шесть статистически значимых валидных консенсус-моделей, характеризующихся высокой точностью прогноза IC_{50} для структур обучающих и тестовых выборок.

Ключевые слова: ингибиторы дезоксиуридинтрифосфатазы, моделирование QSAR, программа GUSAR 2013, MNA- и QNA-дескрипторы.

Введение

Фермент дезоксиуридинтрифосфатаза (dUTPase, EC3.6.1.23) относится к семейству гидролаз и катализирует реакцию гидролиза дезоксиуридинтрифосфата с образованием дезоксиуридинмонофосфата и пирофосфат-аниона. Он присутствует в различных живых системах, включая организм животных и человека, а также простейшие, бактерии и вирусы. Благодаря вышеописанной биохимической реакции dUTPase выполняет две важные функции в живых системах: 1) регулирует уровень дезоксиуридинтрифосфата с целью снижения уровня мутаций в молекулах ДНК; 2) способствует нормальному функционированию другого жизненно важного фермента – тимидилатсинтазы, непосредственно участвующей в синтезе дезокситимидинмонофосфата из дезоксиуридинмонофосфата [1–11]. Затем дезокситимидинмонофосфат в результате фосфорилирования превращается в дезоксиуридинтрифосфат, представляющий собой одно из мономерных звеньев молекул ДНК [3–11].

В связи с повсеместной распространенностью dUTPase рассматривается современными биохимиками и медиками как перспективная мишень для разработки противоопухолевых, противовирусных (в т.ч. и против вируса СПИДа), антибактериальных, противомаларийных лекарственных препаратов, обладающих широким спектром активности. Терапевтическое действие этих препаратов будет осуществляться благодаря подавлению ими биосинтеза ДНК в различных вирусах, бактериях и простейших. Кроме того, актуальность поиска эффективных и вместе с тем специфических ингибиторов dUTPase обусловлена и тем фактом, что этот фермент способен гидролизовать метаболит противоопухолевого лекарственного препарата 5-фторурацила – 5-фтордезоксидеоксиуридинтрифосфата с образованием 5-фтордезоксидеоксиуридинмонофосфата. Эта нежелательная реакция со временем вызывает резистентность к 5-фторурацилу у онкологических

больных, значительно снижая эффективность химиотерапии вплоть до летального исхода. Таким образом, поиск эффективных ингибиторов dUTPase является не только фундаментальной, но и практически важной задачей медицинской химии и биохимии [1; 12–14].

Однако рациональный поиск новых потенциальных лекарств невозможен без привлечения различных методов виртуального скрининга. Одними из перспективных подходов в этом направлении рассматриваются методы QSAR, которые позволяют осуществлять экспрессный отбор структур с заданным комплексом свойств для доклинических испытаний. Однако практическая реализация такого подхода не представляется возможной без наличия статистически значимых моделей QSAR, ориентированных на прогноз ферментативной и рецепторной специфичности потенциальных прототипов лекарств [15–21]. В связи с этим, целью настоящей работы было построение и валидация моделей QSAR, ориентированных на прогноз численных значений параметра IC_{50} для ингибиторов дезоксиуридинтрифосфатазы (dUTPase) в ряду некоторых производных урацила с общей структурной формулой I (рис. 1).

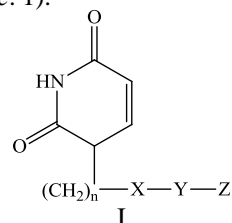


Рис. 1. Общая структурная формула ингибиторов UPhase, вошедших в обучающие массивы OB1 и OB2, где $n = 1\text{--}3$; X = O, S, N; Y – линейная или разветвленная алкильная группа с $C_1\text{--}C_8$; Z = $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ или $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, где R^1 и R^2 – алкил с $C_1\text{--}C_6$ или незамещенный аралкил; R^3 – алкил с $C_1\text{--}C_6$; R^4 – арил или ненасыщенная гетероциклическая группа.

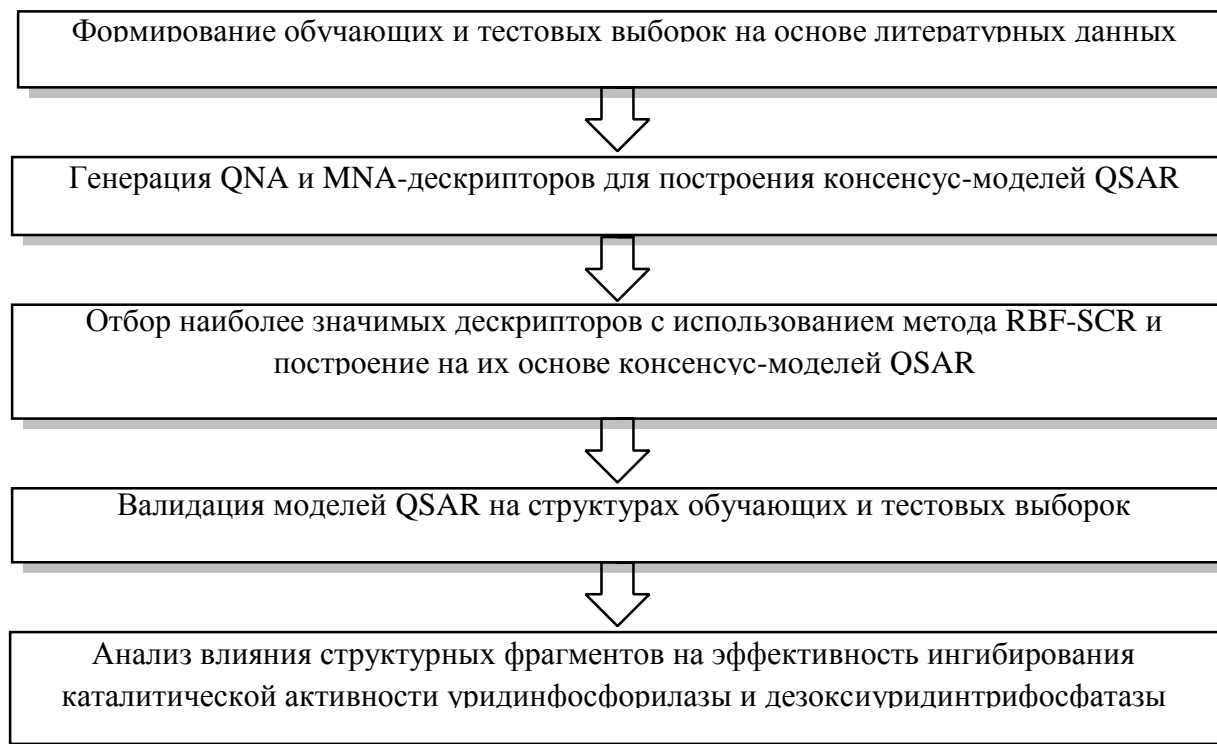


Рис. 2. Общая идеология построения моделей QSAR M1–M6.

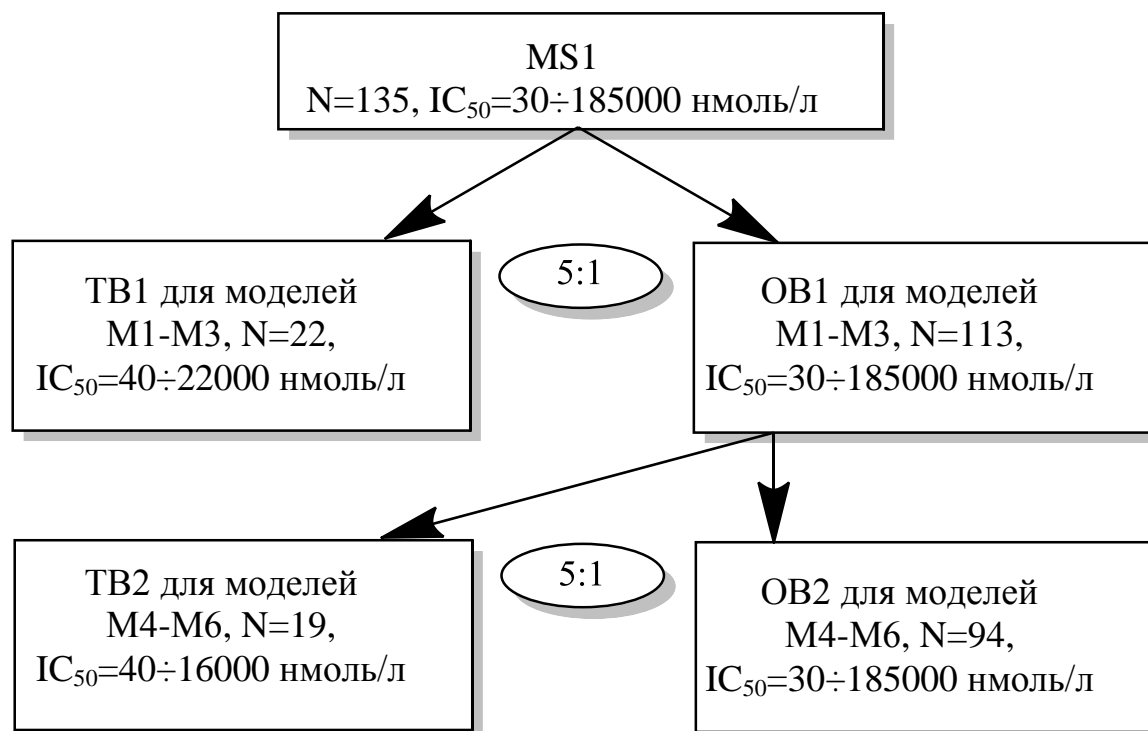


Рис. 3. Формирование обучающих и тестовых выборок для построения моделей QSAR M1–M6.

Методическая часть

Изучение количественной связи «структура–активность ингибиторов dUTPase» проводили с использованием компьютерной программы GUSAR 2013 (General Unrestricted Structure Activity

Relationships) [15–21]. Модели QSAR строили в несколько этапов, краткое перечисление которых представлено на *рис. 2*. Идеология формирования и отбора дескрипторов для построения моделей QSAR описана в работах [15–21].

1. Формирование обучающих и тестовых выборок. Обучающие OB1–OB2 и тестовые выборки TB1–TB2 для построения моделей M1–M6 и проверки их валидности формировали в соответствии со схемой, представленной на рис. 3, на основе массива структур 135 соединений MS1, предварительно сформированного на основе структур производных урацила и соответствующих им значений IC₅₀ в отношении UPhase, взятых из работ [12–14]. Как видно из рис. 3, структуры моделируемых соединений обладали разной степенью ингибиторного действия в отношении dUPhase человека.

Предварительно перед построением моделей, значения IC₅₀ из нмоль/л пересчитывали в моль/л и переводили в pIC₅₀ по формуле:

$$pIC_{50} = -lg IC_{50} \text{ (моль/л)}$$

Проверку валидности итоговых моделей M1–M6 проводили на структурах тестовых выборок TB1–TB2.

2. Построение моделей QSAR. Модели QSAR M1–M6 для количественного прогноза ингибиторной активности производных урацила в отношении dUPhase человека строили на основе двух типов подструктурных дескрипторов атомных окрестностей: QNA (Quantitative Neighbourhoods of Atoms) и MNA (Multilevel Neighbourhoods of Atoms) [15–21]. Расчет этих типов дескрипторов в программе GUSAR 2013 осуществлялся автоматически из структурных формул химических соединений с учетом валентности и парциальных зарядов атомов. Специфика типов связи при расчетах не учитывалась. Идеология расчета QNA- и MNA-дескрипторов детально описана в статьях [15–21]. В дополнение к этому для повышения описательной и прогностической способности моделей использовали три дескриптора, описывающих молекулу целиком (топологическую длину, топологический объем и липофильность), расчет которых также осуществлялся в выбранной программе автоматически.

Для сокращения дескрипторного пространства и отбора наиболее значимых дескрипторов использовали метод RBF-SCR, который сочетает в себе преимущества как интерполяции RBF (Radial Basis Function), так и методов самосогласованной регрессии. Детальное описание этого метода представлено в работе [25]. Дополнительно проверку адекватности построенных моделей осуществляли с использованием процедуры скользящего контроля с 20-тикратным рандомизированным выбросом 20% соединений из обучающих выборок OB1 и OB2. Обе процедуры в программе GUSAR 2013 реализованы автоматически [15–21].

Каждая из четырех итоговых консенсус-моделей QSAR M1–M2, M4–M5 включала в себя по 20 частных регрессионных зависимостей, объединенных автоматически исходя из принципа их общего сходства. Несмотря на то, что консенсус-модели M3 и M6 строились по тому же принципу, они включали в себя по 320 парциальных регрессионных зависимостей. При этом каждая из этих 320 частных моделей, входящих в консенсус-

модели M3 и M6, строилась независимо друг от друга на основании либо QNA-, либо MNA-дескрипторов. Однако регрессионные уравнения, построенные на основе QNA- и MNA-дескрипторов, не поддаются однозначной физической интерпретации, и по этой причине регрессионные уравнения, построенные на их основе, явном виде в программе GUSAR 2013 не отображаются. Итоговый прогноз численного значения pIC₅₀ для конкретного соединения формировался на основе результатов усреднения прогнозных значений pIC₅₀ частных регрессионных моделей QSAR, входящих в используемую консенсус-модель.

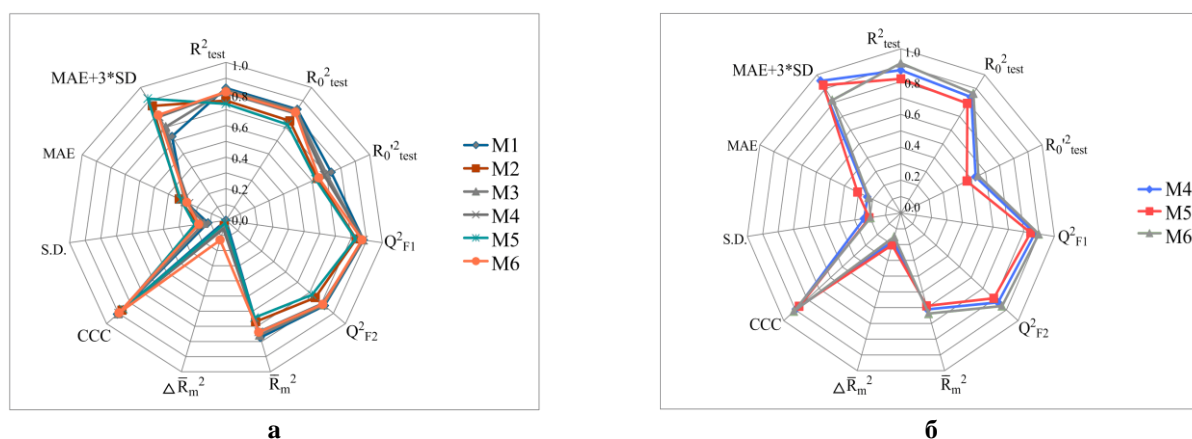
3. Оценка описательной и прогностической способности моделей QSAR. Описательную способность моделей QSAR M1–M6, а также наличие систематических ошибок при их расчетах оценивали по результатам прогноза параметра IC₅₀ для структур обучающих выборок OB1–OB2 с использованием метрики на основе коэффициентов детерминации R² (R²_{test}, R²₀, R²_{mTsi}, CCC). Прогностическую способность этих же моделей оценивали по результатам прогноза параметра IC₅₀ для структур внешней и внутренней тестовых выборок TB1 и TB2 с использованием двух категорий метрик: 1) по метрикам на основе коэффициентов детерминации R² (R²_{test}, R²₀, Q²(F₁), Q²(F₂), R²_{mTsi}, CCC); и 2) по метрикам, оценивающим ошибки прогноза значений pIC₅₀ (среднеквадратичная ошибка (RMSEP), средняя абсолютная ошибка (MAE), стандартное отклонение (S.D.)) [22–24]. Расчет этих статистических параметров проводили с использованием программы Xternal Validation Plus 1.2 [26].

Результаты и их обсуждение

На основе консенсус-подхода, реализованного в программе GUSAR 2013, проведено моделирование количественной взаимосвязи между строением и активностью ингибиторов dUTPase с общей структурной формулой I (рис. 1), содержащимися в обучающих выборках OB1–OB2. В результате, в зависимости от типа использованных при расчетах дескрипторов, для каждой из этих обучающих выборок построено по три консенсус-модели QSAR. Описательная и прогностическая способность этих моделей оценена на структурах обучающих выборок OB1–OB2 при скользящем контроле с 20-тикратным рандомизированным исключением 20% соединений, а также на структурах тестовых выборок TB1–TB2. Критерии, на основе которых оценивали описательную и прогностическую способность моделей M1–M6, представлены в табл. 1. Следует отметить, что различные коэффициенты детерминации, величины стандартного отклонения и критерия Фишера, представленные в табл. 1, представляют собой усредненные значения, полученные с учетом всех частных регрессионных моделей, входящих в консенсус-модель M_i.

Статистические характеристики и оценка показателей точности предсказаний значений pIC_{50} для ингибиторов UPhase по консенсус-моделям M1–M6 при использовании метода SCR-RBF

Обучающая выборка	Модель	N	N_{mod}	$\overline{R_{OBi}^2}$	$\overline{Q_{OBi}^2}$	$\overline{R_{TBi}^2}$	$\overline{F_{OBi}}$	$\overline{S.D.}_{OBi}$	V
Модели QSAR на основе QNA-дескрипторов									
OB1	M1	113	20	0.975	0.661	0.7218	16.053	0.477	15
OB2	M4	94	20	0.985	0.629	0.7791	13.684	0.494	12
Модели QSAR на основе MNA-дескрипторов									
OB1	M2	113	20	0.965	0.724	0.6494	11.975	0.420	21
OB2	M5	94	20	0.985	0.671	0.7211	9.988	0.459	16
Модели QSAR на основе QNA- и MNA-дескрипторов									
OB1	M3	113	320	0.973	0.718	0.6822	12.665	0.424	19
OB2	M6	94	320	0.985	0.681	0.781	11.633	0.452	14

Рис. 4 Статистические параметры, оцененные по результатам прогноза параметра pIC_{50} для ингибиторов dUTPase, содержащихся в тестовых выборках TB1 (а) и TB2 (б), по консенсус-моделям QSAR M1–M6, построенных с использованием метода отбора дескрипторов SCR-RBF.

Обозначения: N – число структур в обучающей выборке; N_{mod} – число частных регрессионных моделей, входящих в консенсус модель M_i ; R_{OB}^2 – коэффициент детерминации для соединений из обучающей выборки; R_{TB}^2 – коэффициент детерминации для соединений из тестовой выборки; Q_{OB}^2 – коэффициент корреляции, рассчитанный на обучающей выборке при скользящем контроле с исключением по одному; F – критерий Фишера; $S.D.$ – стандартное отклонение; V – число переменных в конечном регрессионном уравнении.

В соответствии с общепринятыми рекомендациями ведущих исследователей в области QSAR-моделирования [22–24] полагали, что модель M_i обладала высокой прогностической способностью, если одновременно выполнялись следующие четыре условия: 1) численные значения коэффициентов детерминации R^2 , R_0^2 , R_{OB}^2 , Q_{F1}^2 , Q_{F2}^2 и критерия CCC были близки между собой и стремились к

единице; 2) численное значение критерия $R_m^2 > 0.5$ при $Q_{F1}^2 < 0.2$; 3) численное значение средней абсолютной ошибки MAE не превышало 10% от интервала активности соединений pIC_{50} , моделируемой обучающей выборки OB_i ; 4) величина параметра $MAE + 3 \times S.D.$ (где $S.D.$ – стандартное отклонение) не превышала 20% от интервала активности соединений pIC_{50} , моделируемой обучающей выборки OB_i .

Прогностическая способность модели M_i оценивалась как низкая, если одновременно: 1) численные значения коэффициентов детерминации R^2 , R_0^2 , R_{OB}^2 , Q_{F1}^2 , Q_{F2}^2 и критерия CCC не превышали порогового значения 0.6; 2) численное значение критерия $R_m^2 \leq 0.5$ при $Q_{F1}^2 \leq 0.2$; 3) численное значение средней абсолютной ошибки MAE превышало 15% от интервала активности соединений pIC_{50} , моделируемой обучающей выборки OB_i ; 4) величина параметра $MAE + 3 \times S.D.$ превышала 25% от интервала активности соединений pIC_{50} , моде-

лируемой обучающей выборки OB_i . Во всех остальных случаях описательная и прогностическая способность моделей по выше описанным критериям оценивалась как умеренная.

В ходе выполненных исследований установлено, что все модели QSAR обладали довольно высокой описательной и умеренной прогностической способностью, *табл. 1*. В качестве примера на *рис. 4* (а, б) представлены статистические параметры, оцененные по результатам прогноза параметра rIC_{50} для ингибиторов dUTPase, содержащихся в тестовых выборках TB1 и TB2, по консенсус-моделям QSAR M3 и M6 соответственно.

Незначительная разница между численными значениями разных типов коэффициентов детерминации в сочетании с приемлемыми значениями параметров MAE и $MAE + 3 \times S.D.$, представленными в *табл. 1* и на *рис. 4*, свидетельствует о том, что строить валидные модели QSAR, ориентированные на прогноз параметра rIC_{50} для ингибиторов dUTPase среди производных урацила с общей структурной формулой I (*рис. 1*), [18–22] можно как с использованием одного определенного типа дескрипторов (QNA- или MNA-дескрипторов), так и их сочетания в консенсус-подходе.

ЛИТЕРАТУРА

- Toth J., Varga B., Kovacs M., Malnasi-Csizmadia A., Vertesy B.G. Kinetic Mechanism of Human dUTPase, an Essential Nucleotide Pyrophosphatase Enzyme // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 33572–33582.
- Shlomai J., Kornberg, A. Deoxyuridine triphosphatase of *Escherichia coli*: purification, properties and use as a reagent to reduce uracil incorporation into DNA // *J. Biol. Chem.* 1978. V. 25. P. 3305–3312.
- Gadsden M. H., McIntosh E. M., Game J. C., Wilson P. J., Haynes R. H. dUTP pyrophosphatase is an essential enzyme in *Saccharomyces cerevisiae* // *EMBO J.* 1993. V. 12. P. 4425–4431.
- El-Hajj H. H., Zhang H., Weiss B. Lethality of a Dut (Deoxyuridine Triphosphatase) Mutation in *Escherichia coli* // *J. Bacteriol.* 1988. V. 170. P. 1069–1075.
- Traut T. W. Physiological concentrations of purines and pyrimidines // *J. Mol. Cell Biochem.* 1994. V. 140. P. 1–22.
- Pearl L. H., Savva R. The problem with pyrimidines // *J. Nat. Struct. Biol.* 1996 V. 3. P. 485–487.
- Pugacheva E. N., Ivanov A. V., Kravchenko J. E., Kopnin B. P., Levine A. J., Chumakov P. M. Novel gain of function activity of p23 mutants: activation of the dUTPase gene expression leading to resistance to 5-fluorouracil // *J. Oncogene* 2002. V. 21. P. 4595–4600.
- Chano T., Mori K., Scotlandi K., Benini S., Lapucci C., Manara M. C., Serra M., Picci P., Okabe H., Baldini N. Differentially expressed genes in multidrug resistant variants of U-2 OS human osteosarcoma cells // *J. Oncol. Rep.* 2004. V. 11. P. 1257–1263.
- Ladner R. D., Lynch F. J., Groshen S., Xiong Y. P., Sherron A., Caradonna S. J., Stoehlmacher J., Lenz H. J. dUTP nucleotidohydrolase isoform expression in normal and neoplastic tissues: association with survival and response to 5-fluorouracil in colorectal cancer // *J. Cancer Res.* 2000. V. 60. P. 3493–3503.
- Romeike B. F., Bockeler A., Kremmer E., Sommer P., Krick C., Grasser F. Immunohistochemical detection of dUTPase in intracranial tumors // *J. Pathol. Res. Pract.* 2005. V. 201. P. 727–732.
- Vassilyev D.G., Morikawa K. Precluding uracil from DNA // *J. Structure* 1996. V. 4. P. 1381–1385.
- Miyakoshi H., Miyahara S., Yokogawa T., Chong Kh.T., Taguchi J., Endoh K., Yano W., Wakasa T., Ueno H., Takao Y., Nomura M., Shuto S., Nagasawa H., Fukuoka M. Synthesis and Discovery of N-Carbonylpyrrolidine- or N-Sulfonylpyrrolidine-Containing Uracil Derivatives as Potent Human Deoxyuridine Triphosphatase Inhibitors // *J. Med. Chem.* 2012. V. 55. P. 2960–2969.
- Miyahara S., Miyakoshi H., Yokogawa T., Chong Kh.T., Taguchi J., Muto T., Endoh K., Yano W., Wakasa T., Ueno H., Takao Y., Fujioka A., Hashimoto A., Itou K., Yamamura K., Nomura M., Nagasawa H., Shuto S., Fukuoka M. Discovery of a Novel Class of Potent Human Deoxyuridine Triphosphatase Inhibitors Remarkably Enhancing the Antitumor Activity of Thymidylate Synthase Inhibitors // *J. Med. Chem.* 2012. V. 55. P. 2970–2980.
- Патент №8530490 B2 US, Appl. №12/996,079. Uracil compound or salt thereof having human deoxyuridine triphosphatase inhibitory activity / Fukuoka M., Yokogawa T., Miyahara S., Miyakoshi H., Yano W., Taguchi J., Takao Y. Khayrullina V.R., Gerchikov A.Ya., Lagunin A.A., Zarudii F.S. Quantitative Analysis of Structure–Activity Relationships of Tetrahydro-2H-isoindole Cyclooxygenase-2 Inhibitors V // *J. Biokhimiya*. 2015. V. 80. P. 96–110.
- Хайруллина В. П., Герчиков А. Я., Зарудий Ф. С. Анализ взаимосвязи «структура–ингибирующая активность циклооксигеназы-2» в ряду производных ди-*трет*-бутилфенола, тиазолон и оксазолон // *Вестник Башкирского государственного университета*. 2014. Т. 19. №2. С. 417–422.
- Zakharov A. V., Lagunin A. A., Filimonov D. A., Poroikov V. V. Quantitative prediction of antitarget interaction profiles for chemical compounds // *Chemical Research in Toxicology*. 2012. V. 25. №11. P. 2378–2385.
- Хайруллина В. П., Герчиков А. Я., Лагунин А. А., Зарудий Ф. С. Количественный анализ взаимосвязи «структура–активность» ингибиторов циклооксигеназы-2 среди производных тетрагидро-2H-изоиндола // *Биохимия*. 2015. Т. 80. С. 96–110.
- Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction // *Molecular Informatics*. 2011. V. 30. P. 241–250.
- Filimonov D. A., Zakharov A. V., Lagunin A. A., Poroikov V. V. QNA based «Star Track» QSAR approach // *SAR and QSAR in Environmental Research*. 2009. V. 20. №7–8. P. 679–709.
- Masanda V. H., Mahajana D. T., Patil K. N., Dawale N. E., Hadda T. B., Alafeefy A. A., Chinchkhede K. D. General Unrestricted Structure Activity Relationships based evaluation of quinoxaline derivatives as potential influenza NS1A protein inhibitors // *Der PharmaChemica*. 2011. V. 3. P. 517–525.
- Roy K., Mitra I., Kar S., Ojha P.K., Das R.N., Kabir H. Comparative Studies on Some Metrics for External Validation of QSPR Models // *J. Chem. Inf. Model.* 2012. V. 52. P. 396–408.
- Roy P. P., Paul S., Mitra I., Roy K. On Two Novel Parameters for Validation of Predictive QSAR Models // *J. Molecules*. 2009. V. 14. P. 1660–1701.
- Roy K., Das R. N., Ambure P., Aher R. B. Be aware of error measures. Further studies on validation of predictive QSAR models // *J. Chemom. Intell. Lab. Syst.* 2016. V. 152. P. 18–33.
- Zakharov A. V., Peach M. L., Sitzmann M., Nicklaus M. C. A New Approach to Radial basis function approximation and Its application to QSAR // *J. Chem. Inf. Model.* 2014. V. 54. P. 713–719.
- Xternal Validation Plus, version 1.2, 2016, DTC Lab., Kolkata, India. URL: <https://sites.google.com/site/dtclabxvplus/>

Поступила в редакцию 25.07.2018 г.

QSAR-SIMULATION OF SOME URACIL DERIVATIVES WITH EXPRESSED INHIBITOR ACTIVITY IN DESOXYURIDINPHOSPHYLASE

© V. R. Khairullina^{1*}, Yu. Z. Akbasheva¹, K. R. Jangirova¹,
A. R. Gimadieva², A. G. Mustafin^{1,2}

¹Bashkir State University
32 Zaki Validi Street, 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

²Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of RAS
69 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

*Email: veronika1979@yandex.ru

Due to the widespread prevalence, deoxyuridinetriphosphatase (UTPase) is considered by modern biochemists and physicians as a promising substance for development of drugs with a wide range of activities. The therapeutic effect of such drugs is conditioned by suppression of DNA biosynthesis in various viruses, bacteria, and protozoa. In order to rationalize the search for new dUTPase inhibitors, Russian and foreign researchers are actively using the QSAR methodology at the stage of selection of compounds. However, the practical application of this methodology is impossible without the existence of valid QSAR models. With the use of the GUSAR 2013 software, a quantitative analysis of the relationship between the structure and efficacy of 135 deoxyuridinetriphosphatase inhibitors based on uracil derivatives was performed in the IC₅₀ range of 30 ÷ 185 000 nmol/l. Six statistically significant valid consensus models characterized by high descriptive ability and moderate prognostic ability on the structures of training and test samples were constructed. To design valid QSAR models for dUTPase inhibitors, one can use QNA or MNA descriptors and their combinations in a consensus approach.

Keywords: deoxyuridinetriphosphatase inhibitors, QSAR modelling, GUSAR 2013 software, QNA-descriptors, MNA-descriptors.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

- Toth J., Varga B., Kovacs M. J. *Biol. Chem.* 2007. Vol. 282. Pp. 33572–33582.
- Shlomai J., Kornberg, A. J. *Biol. Chem.* 1978. Vol. 25. Pp. 3305–3312.
- Gadsden M. H., McIntosh E. M., Game J. C., Wilson P. J., Haynes R. H. *EMBO J.* 1993. Vol. 12. Pp. 4425–4431.
- El-Hajj H. H., Zhang H., Weiss B. J. *Bacteriol.* 1988. Vol. 170. Pp. 1069–1075.
- Traut T. W. J. *Mol. Cell Biochem.* 1994. Vol. 140. Pp. 1–22.
- Pearl L. H., Savva R. J. *Nat. Struct. Biol.* 1996 V. 3. Pp. 485–487.
- Pugacheva E. N., Ivanov A. V., Kravchenko J. E., Kopnin B. P., Levine A. J., Chumakov P. M. *J. Oncogene* 2002. Vol. 21. Pp. 4595–4600.
- Chano T., Mori K., Scotlandi K., Benini S., Lapucci C., Manara M. C., Serra M., Picci P., Okabe H., Baldini N. J. *Oncol. Rep.* 2004. Vol. 11. Pp. 1257–1263.
- Ladner R. D., Lynch F. J., Groshen S., Xiong Y. P., Sherrod A., Caradonna S. J., Stoehlmacher J., Lenz H. J. *J. Cancer Res.* 2000. Vol. 60. Pp. 3493–3503.
- Romeike B. F., Bockeler A., Kremmer E., Sommer P., Krick C., Grasser F. J. *Pathol. Res. Pract.* 2005. Vol. 201. Pp. 727–732.
- Vassilyev D.G., Morikawa K. *J. Structure* 1996. Vol. 4. Pp. 1381–1385.
- Miyakoshi H., Miyahara S., Yokogawa T., Chong Kh.T., Taguchi J., Endoh K., Yano W., Wakasa T., Ueno H., Takao Y., Nomura M., Shuto S., Nagasawa H., Fukuoka M. *J. Med. Chem.* 2012. Vol. 55. Pp. 2960–2969.
- Miyahara S., Miyakoshi H., Yokogawa T., Chong Kh.T., Taguchi J., Muto T., Endoh K., Yano W., Wakasa T., Ueno H., Takao Y., Fujioka A., Hashimoto A., Itou K., Yamamura K., Nomura M., Nagasawa H., Shuto S., Fukuoka M. *J. Med. Chem.* 2012. Vol. 55. Pp. 2970–2980.
- Patent No. 8530490 B2 US, Appl. No. 12/996,079. Uracil compound or salt thereof having human deoxyuridine triphosphatase inhibitory activity / Fukuoka M., Yokogawa T., Miyahara S., Miyakoshi H., Yano W., Taguchi J., Takao Y. Khayrullina V.R., Gerchikov A.Ya., Lagunin A.A., Zarudii F.S. *J. Biokhimiya.* 2015. Vol. 80. Pp. 96–110.
- Khairullina V. R., Gerchikov A. Ya., Zarudii F. S. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2014. Vol. 19. No. 2. Pp. 417–422.
- Zakharov A. V., Lagunin A. A., Filimonov D. A., Poroikov V. V. *Chemical Research in Toxicology.* 2012. Vol. 25. No. 11. Pp. 2378–2385.

17. Khairullina V. R., Gerchikov A. Ya., Lagunin A. A., Zarudii F. S. *Biokhimiya*. 2015. Vol. 80. Pp. 96–110.
18. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. *Molecular Informatics*. 2011. Vol. 30. Pp. 241–250.
19. Filimonov D. A., Zakharov A. V., Lagunin A. A., Poroikov V. V. *SAR and QSAR in Environmental Research*. 2009. Vol. 20. No. 7–8. Pp. 679–709.
20. Masanda V. H., Mahajana D. T., Patil K. N., Dawale N. E., Hadda T. B., Alafeefy A. A., Chinchkhede K. D. *Der PharmaChemica*. 2011. Vol. 3. Pp. 517–525.
21. Roy K., Mitra I., Kar S., Ojha P.K., Das R.N., Kabir H. J. *Chem. Inf. Model*. 2012. Vol. 52. Pp. 396–408.
22. Roy P. P., Paul S., Mitra I., Roy K. J. *Molecules*. 2009. Vol. 14. Pp. 1660–1701.
23. Roy K., Das R. N., Ambure P., Aher R. B. J. *Chemom. Intell. Lab. Syst*. 2016. Vol. 152. Pp. 18–33.
24. Zakharov A. V., Peach M. L., Sitzmann M., Nicklaus M. C. J. *Chem. Inf. Model*. 2014. Vol. 54. Pp. 713–719.
25. Xternal Validation Plus, version 1.2, 2016, DTC Lab., Kolkata, India. URL: <https://sites.google.com/site/dtclabxvplus/>

Received 25.07.2018.