Для перевірки активності *in vitro* було синтезовано 27 відібраних сполук. В результаті біологічних тестів (кіназна реакція з застосуванням рекомбінантного очищеного білку кінази та її субстрату) виявилось, що 18 з 27 сполук з класу тієно[2,3-d]піримідинів пригнічують активність ферменту при концентрації інгібітора 20 μM більше ніж на 50% (IC50 < 20 μM). Найбільш активною виявилась сполука 4-пропілсульфаніл-6-р-толіл-3,4-дигідро-тієно[2,3-d]піримідин (IC50=50 nM).

Встановлено залежність «хімічна структура – біологічна активність» тієно[2,3-d]піримідинів. Замісник R^4 має найбільший вплив на активність сполук, оскільки утворює водневі зв'язки з амінокислотними залишками АТФ-зв'язувального центру кінази. Показано, що здатність сполук до інгібування протеїнкінази CK2 при варіації R^4 зменшується в ряду: CH_2CH_2COOH>-CH_2COOH>-$CH(CH_3)COOH$>-$CH_2CH_2CH_2COOH$=-$CH(C_2H_5)COOH$.

Біологічні тести показали, що варіація замісника R^1, що приймає участь у створенні гідрофобних взаємодій в активному сайті ферменту, також значно впливає на активність тієно[2,3-d]піримідинів. При порівнянні активних сполук із різними замісниками R^1, за умови, що R^4=-CH_2CH_2COOH виявлено залежність, яка показує, що здатність сполук інгібувати ферментативну активність CK2 збільшується в ряду: 4-FC_6H_5<3,4-$CH_3C_6H_4$ = 4-$C_2H_5OC_6H_4$< 4-$CH_3C_6H_5$=4-ClC_6H_5. Отже, із збільшенням гідрофобності R^1 збільшуються інгібіторні властивості сполуки вцілому.

В результаті роботи отримано нові високо ефективні інгібітори CK2 з наномолярними активностями. Отримані результати свідчать про перспективність тієно[2,3-d]піримідинів для розробки нових ефективних інгібіторів CK2, як потенційних терапевтичних препаратів.

1. Tawfic S., Yu S., Wang H., Faust R., Davis A., Ahmed K. Protein kinase CK2 signal in neoplasia // Histol. Histopathol. - 2001. - Vol. 16. - P. 573-582.
2. Raftery M., Campbell R., Glaros E.N., Rye K.A., Halliday G.M., Jessup W., Garner B. Phosphorylation of apolipoprotein_E at an atypical protein kinase CK2 PSD/E site in vitro // Biochemistry. - 2005. - Vol. 44, No. 19. - P. 7346-7353.
3. Yamada M., Katsuma S., Adachi T., Hirasawa A., Shirojima S., Kadowaki T., Okuno Y., Koshimizu T., Fujii S., Sekiya Y., Miyamoto Y., Tamura M., Yumura W., Nihei H., Kobayashi M., Tsujimoto G. Inhibition of protein kinase CK2 prevents the progression of glomerulonefritis // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. - 2005. -Vol. 102, No. 21. - P. 7736-7741.
4. Kramerov A.A., Saghizadeh M., Pan H., Kabosova A., Montenarh M., Ahmed K., Penn J.S., Chan C.K., Hinton D.R., Grant M.B., Ljubimov A.V. Expression of protein kinase CK2 in astroglial cells of normal and neovascularized retina // Am. J. Pathol. - 2006. - Vol. 168, No. 5. - P. 1722-1736.

ВЕРХНЯЯ ОЦЕНКА ОДНОЭТАПНОЙ ЗАДАЧИ ОПТИМИЗАЦИИ С МЯГКИМИ ОГРАНИЧЕНИЯМИ

Островский Г.М., Зиятдинов Н.Н., Лаптева Т.В., Первухин Д.Д.
Казанский государственный технологический университет, nnziat@yandex.ru

Необходимость в решении оптимизационной задачи возникает как при создании новых технических систем (ТС), так и при диверсификации имеющихся. Часто оптимизация производится в условиях частичной неопределенности исходных данных. Источником неопределенности может быть неточность (например, ошибки при вычислении коэффициентов) математической модели или неполнота (например, параметры сырья изменяются в некотором диапазоне относительно средней величины) исходной информации. Необходимость учета неопределенности в исходной информации вносит изменения в постановку задачи.

Рассмотрим одноэтапную задачу оптимизации с мягкими ограничениями. В одноэтапной постановке нет разделения переменных на управляющие и конструктивные. Мягкие ограничения — ограничения, которые должны выполняться с заданной вероятностью. В качестве функции цели будем использовать математическое ожидание $E_\theta[f(x,\theta)]$ критерия исходной задачи оптимизации $f(x,\theta)$ за весь период функционирования системы. Имеем [1]

$$f^* = \min_{x\in X} E_\theta[f(x,\theta)] \tag{1}$$

$$\Pr\{g_j(x,\theta)\le 0\}\ge \alpha_j,\ j=1,..,m, \tag{2}$$

где x – вектор поисковых переменных, θ – неопределенные параметры системы, $\rho(\theta)$ – плотность распределения вероятности, $\Pr\{g_j(x,\theta)\le 0\}$ – вероятность попадания θ в область $\Omega_j=\{\theta: g_j(x,\theta)\le 0; \theta\in T\}$.

Основная проблема при решении задачи (1) — вычисление многомерных интегралов в математическом ожидании целевой функции и вероятностных ограничениях. Для решения задачи используем преобразование вероятностных ограничений в детерминированные.

Пусть все θ_i — независимые, нормально распределённые случайные величины $N(E[\theta_i];V[\theta_i])$, $V[\theta_i]=\sigma_i^2$, $f(x,\theta)$ дифференцируема по x, θ, допустимая область X (изменения переменных x) ограничена. Пусть $\max_{\theta\in T_{\alpha_j}} g_j(x,\theta)\le 0,\ j=1,..,m$, для некоторых T_j. Если $\Pr\{\theta\in T_{\alpha_j}\}=\alpha_j$, то мы получаем пару ограничений, эквивалентных (2), т.к. из $\max_{\theta\in T_{\alpha_j}} g_j(x,\theta)\le 0$ следует, что ограничение $g_j(x,\theta)\le 0$ удовлетворяется во всей T_{α_j}, из $\Pr\{\theta\in T_{\alpha_j}\}=\alpha_j$ – вероятность удовлетворения этого неравенства равна α_j.

Условие $\Pr\{\theta\in T_{\alpha_j}\}=\alpha_j$ определяет семейство Λ_j областей T_{α_j}. Перепишем задачу (1):

$$\bar f = \min_{x\in X, T_{\alpha_j}\in\Lambda_j} E_\theta[f(x,\theta)] \tag{3}$$

$$\max_{\theta\in T_{\alpha_j}} g_j(x,\theta)\le 0,\ j=1,..,m \tag{4}$$

$$\Pr\{\theta\in T_{\alpha_j}\}=\alpha_j \tag{5}$$

$$T_j\subseteq T\ . \tag{6}$$

В данной постановке одновременно ищутся оптимальные значения переменных x и форма областей T_{α_j}. Добавленное ограничение (6) полезно для вычислительных процедур.

В задаче (3) сложно организовать поиск оптимальной формы области T_{α_j}. Пусть $T_{\alpha_j}=\{\theta_i:\theta_i^{L,j}\le\theta_i\le\theta_i^{U,j}, i=1,..,n\}$. Вероятность попадания θ_i в интервал $\theta_i^{L,j}\le\theta_i\le\theta_i^{U,j}$ равна [2] $\int_{\theta_i^{L,j}}^{\theta_i^{U,j}}\rho(\theta_i)d\theta_i=\Phi(\bar\theta_i^{U,j})-\Phi(\bar\theta_i^{L,j})$, где $\Phi(\eta)$ — функция нормированного, нормального распределения и $\bar\theta_i^{L,j}=(\theta_i^{L,j}-E[\theta_i])/\sigma_i$, $\bar\theta_i^{U,j}=(\theta_i^{U,j}-E[\theta_i])/\sigma_i$. Перепишем задачу (3) с учетом независимости θ_i:

$$\bar{f} = \min_{x \in X, \theta_i^{L,j}, \theta_i^{U,j}} E_\theta[f(x,\theta)] \quad (7)$$

$$\max_{\theta \in T_{\alpha_j}} g_j(x,\theta) \le 0,\; j = 1,..,m, \quad (8)$$

$$\prod_{i=1}^{n} [\Phi(\overline{\theta}_i^{U,j}) - \Phi(\overline{\theta}_i^{L,j})] \ge \alpha_j,\; j = 1,..,m, \quad (9)$$

$$\theta_i^L \le \theta_i^{L,j},\; \theta_i^{U,j} \le \theta_i^U,\; i = 1,..,n,\; j = 1,..,m. \quad (10)$$

Решение задачи (7) будет не лучше, чем решение задачи (1), т.к. мы сузили форму областей T_{α_j}, т.е. $f^* \le \bar{f}$. Решение задачи (7) даёт верхнюю оценку решения задачи (1).

Сведем задачу (7) к задаче полубесконечного программирования заменой $\theta_i = \theta_i^{L,j} + (\theta_i^{U,j} - \theta_i^{L,j}) y_i$ (где $0 \le y_i \le 1,\; i = 1,..,n$) в задачах максимизации (8). Одновременно с этим будем дробить область неопределенности T для уточнения получаемой оценки. Имеем

$$\bar{f} = \min_{x \in X, \theta_i^{L,j}, \theta_i^{U,j}} E_\theta[f(x,\theta)] \quad (11)$$

$$\max_{y^l \in T_y} g_j(x, \theta_i^{L,j,l} + (\theta_i^{U,j,l} - \theta_i^{L,j,l}) y_i^l) \le 0,\; l = 1,..,N_{jk}, T_y = \{y_i : 0 \le y_i \le 1, i = 1,..,n\}, \quad (12)$$

$$\sum_{l=1}^{N_{jk}} \left(\prod_{i=1}^{n} [\Phi(\overline{\theta}_i^{U,j,l}) - \Phi(\overline{\theta}_i^{L,j,l})] \right) \ge \alpha_j,\; j = 1,..,m, \quad (13)$$

$$\theta_i^{L,l} \le \theta_i^{L,j,l},\; \theta_i^{U,j,l} \le \theta_i^{U,l},\; i = 1,..,n,\; l = 1,..,N_{jk},\; j = 1,..,m. \quad (14)$$

Здесь N_{jk} ─ количество областей в разбиении, соответствующему j-ому ограничению.

Для вычисления математического ожидания $E_\theta[f(x,\theta)]$ воспользуемся аппроксимацией. $E_{ap}[f(x,\theta);T]$ (см. [3])

$$E_{ap}[f(x,\theta);T] = \sum_{q=1}^{Q_k} \left(a_q f(x,\theta^q) + \sum_{i=1}^{n} (\partial f(x,\theta^q)/\partial\theta_i)(E[\theta_i;T_q] - a_q \theta_i^q) \right), \quad (15)$$

где $a_q = \int_{T_q} \rho(\theta) d\theta$, $E[\theta_i;T_q] = \int_{T_q} \theta_i \rho(\theta) d\theta$, T_q – подобласть в разбиении, соответствующем критерию, Q_k – число областей в этом разбиении.

Задача (11) – задача полубесконечного программирования, ее можно решать методом внешней аппроксимации [1].

1. Островский Г.М., Волин Ю.М. Технические системы в условиях неопределенности: анализ гибкости и оптимизация, М.: Бином. Лаборатория знаний, 2008. – 319 с.
2. Крамер Г. Математические методы статистики – М.: Мир, 1975 − 648 с.
3. Островский Г.М., Зиятдинов Н.Н., Лаптева Т.В., Первухин Д.Д. Одноэтапная задача с мягкими ограничениями ─ Теоретические основы химической технологии, 2009, т. 43, № 4, с. 441-451.