

Міністерство освіти і науки України  
Херсонський державний університет  
Медичний факультет  
Кафедра хімії та фармації

**ВИКОРИСТАННЯ ЦИФРОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ І ШТУЧНОГО  
ІНТЕЛЕКТУ НА ЕТАПАХ СТВОРЕННЯ АНТИВІРУСНИХ  
ПРЕПАРАТІВ**

**Кваліфікаційна робота (проект)**  
на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

**Виконала:** здобувачка другого  
(магістерського) рівня вищої освіти  
06-242-М групи  
Спеціальності 102 Хімія  
Освітньо-професійної  
програми Хімія  
Лимаренко Анна Юріївна

**Керівниця:** кандидатка біологічних  
наук, доцентка кафедри хімії та  
фармації  
ПИЛИПЧУК Людмила Львівна

**Рецензент:** кандидат біологічних наук,  
старший науковий співробітник  
науково-дослідного відділу  
моніторингу безпеки продукції АПК  
Української лабораторії якості і  
безпеки продукції АПК НУБіП  
України  
СЕНІН Сергій Андрійович

Івано-Франківськ , 2024

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....</b>	<b>3</b>
<b>ВСТУП.....</b>	<b>4</b>
<b>РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ IN SILICO ДЛЯ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ .....</b>	<b>8</b>
1.1. Сучасні вимоги до лікарських засобів .....	8
1.2. Сучасні методи створення лікарських препаратів <i>in silico</i> .....	11
1.3. Методи ідентифікації сполук-лідерів .....	17
<b>Розділ 2. ЦИФРОВІ ТЕХНОЛОГІЇ В СТВОРЕННІ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....</b>	<b>23</b>
2.1. Новітні методи створення лікарських засобів .....	23
2.2. Молекулярний докинг .....	24
2.3. Високоєфективний скринінг .....	25
2.4. Дизайн ліків <i>de novo</i> .....	26
2.5. Молекулярна динаміка .....	27
2.6. Машинне навчання .....	28
2.7. Квантово-механічні розрахунки .....	30
2.8. Фармакофорне моделювання.....	30
2.9. Комп'ютерна ADMET-прогностика .....	32
2.10. Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR).....	33
2.11. Багаторівневі біомолекулярні симуляції .....	35
<b>Розділ 3. АНАЛІЗ ВИКОРИСТАННЯ ЦИФРОВИХ МЕТОДІВ ДЛЯ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ.....</b>	<b>36</b>
3.1.Цифрові технології ШІ в фармацевтиці.....	36
3.2. Цифрові методи для створення лікарських засобів.....	37
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>52</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>	<b>54</b>

## Перелік умовних позначень

CADD (computer-aided drug design) - комп'ютерне конструювання ліків  
ADME - Absorption – абсорбція, Distribution – розподіл, Metabolism – метаболізм, Elimination – виділення

HTS - тотальний високоефективний скринінг

VS - віртуальний скринінг

ADME/Tox - Absorption – абсорбція, Distribution – розподіл, Metabolism – метаболізм, Elimination – виділення, Toxicity – токсичність

QSAR (Quantitative structure-activity relationship) – кількісний взаємозв'язок між структурою та властивостями

LBDD - Методи орієнтовані на ліганди (ligand based drug design

SBDD - методи орієнтовані на мішень (structure based drug design -

BB - buildingblocks будівні блоки

PPI Білок-білкова взаємодія

NCE - нових хімічних об'єктів

## ВСТУП

*Актуальність теми*. Цифрові технології та штучний інтелект (ШІ) набули значного поширення в біомедичних дослідженнях і розробці лікарських засобів. У створенні антивірусних препаратів, яке традиційно є тривалим і дорогим процесом, ці інноваційні технології відкривають нові перспективи. Завдяки можливості аналізувати великі обсяги даних, моделювати біологічні системи та передбачати взаємодію ліків з вірусами, ШІ значно прискорює пошук ефективних антивірусних сполук. Крім того, використання цифрових технологій дає можливість не лише зменшити витрати часу на виявлення потенційно ефективних молекул, але й підвищити точність досліджень, що важливо в умовах боротьби з глобальними вірусними загрозами, наприклад, пандемія COVID-19.

Використання цифрових технологій та ШІ допомагає вирішувати внесення фармацевтичних даних в різні програми, наприклад QSAR-аналіз, виявлення сполук-лідерів, архітектури нових ліків для отримання позитивних результатів.

В інформатиці ШІ додатково відносять до машинного інтелекту, оскільки машини навчені або налаштовані виконувати дії, як людський мозок [1].

Багато фармацевтичних галузей, академічних та наукових спільнот у всьому світі активно беруть участь у пошуку нових хімічних речовин (молекул ліків) для широкого спектру захворювань.

Так як задача багатьох фармацевтичних підприємств полягає в тому, щоб розробити нові ліки та перевірити їх, до промислового виробництва, то використання цифрових методів дозволяє перевірити їхню ефективність та безпечність. ШІ може отримати доступ до величезної кількості даних із фармацевтичних галузей. Типи даних, що використовуються, можуть мати різні конфігурації, такі як текстові дані, зображення, інформація про аналізи, біометрія та, крім того, багатовимірні дані omics [2].

Сучасні глобальні загрози, які пов'язані з поширенням вірусних інфекцій (наприклад, COVID-19), підкреслюють значимість швидкої розробки та виробництва ефективних антивірусних препаратів. Традиційні методи розробки антивірусних лікарських засобів є доволі тривалими, що ускладнює своєчасне реагування на нові вірусні загрози. Застосування цифрових технологій та штучного інтелекту у фармакології відкриває нові можливості для прискорення процесу створення антивірусних препаратів, підвищення їхньої ефективності та точності. Це робить тему дослідження особливо *актуальною* у сучасних умовах.

Швидкі темпи розвитку технологій, глобалізація та зміни кліматичних умов призводять до виникнення нових вірусних інфекцій та мутацій існуючих. Це, в свою чергу, вимагає постійного пошуку ефективних методів боротьби з ними. Традиційні методи розробки нових ліків є тривалими та затратними. Тому, використання цифрових технологій на етапах створення антивірусних препаратів стає все більш актуальним завданням.

Вірусні інфекції для людства становлять серйозну загрозу, відповідно важливою задачею в наш час є розробка та виробництво ефективних антивірусних препаратів. Саме використання цифрових технологій та ШІ в процесі створення нових антивірусних препаратів, створює широкі можливості прискорення та підвищення ефективності цих процесів. Цифрові технології і ШІ можуть змінити фармацевтичну галузь, тому що ШІ спрощує та пришвидшує аналіз великих пакетів даних, дозволяє моделювати взаємодію між потенційними ліками і вірусними організмами, прогнозувати ефективність використання нових лікарських речовин. Сучасні інформаційні технології зменшують час розробки ліків і зменшують ціну цього процесу [3].

*Метою* роботи є аналіз і узагальнення сучасних підходів до використання цифрових технологій і штучного інтелекту на різних етапах

створення антивірусних препаратів, а також визначення їхньої ролі у підвищенні ефективності та швидкості цього процесу.

Згідно з метою дослідження були поставлені наступні *завдання*:

1. Проаналізувати сучасні методи, щодо можливості застосування цифрових технологій у процесі пошуку та розробки нових антивірусних препаратів.
2. Вивчити можливості застосування цифрових технологій для оптимізації фармакологічних властивостей молекул на етапах доклінічних досліджень.
3. Оцінити роль штучного інтелекту у пошуку нових біологічно активних молекул і прогнозуванні їхньої взаємодії з вірусними білками.
4. Дослідити приклади використання машинного навчання та інших ШІ-алгоритмів для розробки антивірусних препаратів на основі молекулярного моделювання.
5. Проаналізувати застосування цифрових технологій та алгоритмів ШІ у створенні нових антивірусних препаратів.

*Об'єкт дослідження:*

Сучасні цифрові технології у фармації.

*Предмет дослідження:*

Використання цифрових технологій та штучного інтелекту на різних етапах розробки антивірусних препаратів.

*Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.*

Кваліфікаційна робота написана у відповідності до науково-дослідної роботи кафедри хімії та фармації Херсонського державного університету за темою: «Розробка складу та технологія лікарських препаратів, їх фармакологічна дія».

*Апробація результатів дослідження.* За результатами нашого дослідження сформовано та опубліковано наукову тезу за темою «Використання цифрових технологій і штучного інтелекту для створення

антивірусних препаратів» The 2nd International scientific and practical conference “Scientific research: modern challenges and future prospects” (September 23-25, 2024) MDPC Publishing, Munich, Germany. 2024. С.66-70. ISBN 978-3-954753-06-2

*Наукова новизна:*

Дослідження спрямоване на аналіз інтеграції найсучасніших цифрових технологій і алгоритмів штучного інтелекту у фармацевтичну галузь для створення антивірусних препаратів. Проведено комплексний аналіз потенціалу ШІ в оптимізації ключових етапів розробки препаратів, зокрема, пошуку активних молекул, прогнозування їхньої активності та моделювання хімічних властивостей.

*Практична значимість:*

Результати дослідження можуть бути використані для вдосконалення програм підготовки студентів спеціальності 226 Фармація. Промислова фармація, а також для розробки методичних посібників та рекомендацій щодо використання ненасичених жирних кислот в якості речовин, що мають біологічну та фармакологічну активність.

*Структура роботи:* Робота складається з вступу, основної частини, висновків та списку використаних джерел.

# РОЗДІЛ I

## МЕТОДИ IN SILICO ДЛЯ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

### 1.1. Сучасні вимоги до лікарських засобів

Відкриття ліків має довгу історію і сягає перших днів людської цивілізації. У ті давні часи методи лікування часто відкривалися випадково або були результатом спостереження за природою, як правило, але не виключно, з використанням інгредієнтів, отриманих із рослин/тварин, і використовувалися не лише для фізичного лікування, але й для духовного зміцнення. Сучасні дослідження з розробки ліків почали проводити приблизно на початку 1900-х років. У наш час розробка нових ліків зазвичай починається, коли фундаментальні дослідження, які часто проводяться в академічних колах, ідентифікують макромолекулу (тобто молекулу з великою молекулярною вагою, як-от гени/білки), або дисфункціональний сигнальний шлях, або молекулярний механізм, очевидно пов'язаний з хворобливим станом (стадія до виявлення) [4].

Відкриття лікарських препаратів – це міждисциплінарний процес, за допомогою якого ідентифікується нова терапевтична/лікарська молекула для запобігання/лікування певного захворювання [5, 6]. Він відіграє значну роль у практиці сучасної фармації та став одним із основних видів діяльності, які сприяють здоров'ю людини. Розробка та відкриття нових терапевтичних молекул для лікування захворювань все ще спирається на методи проб і помилок, залучає широкий спектр наукових дисциплін, включаючи біологію, медичну хімію, структурну біологію, фармакологію тощо. Відкриття хімічної речовини (лікарського засобу, ліганду) для конкретної мішені (рецептор, фермент, йонний канал, білок-білкова взаємодія, ДНК тощо) є дорогою та тривалою процедурою, яка зазвичай



займає в середньому 10-15 років з орієнтовною вартістю 985–2870 мільйонів доларів США [7].

Сучасні вимоги до створення лікарських засобів на території України регулюються законом.

#### Закон України: «СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

##### Стаття 8. Фармацевтична розробка лікарських засобів

1. Фармацевтична розробка лікарського засобу здійснюється під час його створення організаціями-розробниками, виробниками або фізичними особами та іншими суб'єктами та включає проведення досліджень для встановлення показників якості і технології виробництва, що забезпечує виробництво лікарського засобу із заданими функціональними характеристиками, які відповідають його цільовому призначенню...

##### Стаття 9. Доклінічні дослідження лікарських засобів

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів проводяться із застосуванням наукових методів оцінки з метою доведення безпеки, ефективності та якості лікарських засобів і включають комплекс хімічних, фізичних, біологічних, мікробіологічних, фармакологічних, токсикологічних та інших наукових досліджень, що проводяться перед початком клінічних досліджень (випробувань) лікарських засобів.

2. ...Доклінічні дослідження лікарських засобів проводяться згідно із затвердженим розробником лікарського засобу планом, з веденням протоколу дослідження, складанням звіту про результати проведеного дослідження, а також висновку про можливість проведення клінічного дослідження (випробування) лікарського засобу.» [8].

Сучасні вимоги до лікарських засобів [9]:

1. Вибірковість дії
2. Тривалість дії
3. Висока чистота
4. Висока активність
5. Нетоксичність

6. Відсутність побічних ефектів
7. Достатньо високий прибуток
8. Доступність
9. Невисока собівартість
10. Висока стабільність при зберіганні

Сучасні фармакологічні компанії використовують наступну схему для розробки нового лікарського засобу [9, 10]:

Перший етап включає задум – уможливлення або машинне перебирання хімічних структур та вибір базової потенціально активної структури, що призводить до задуму, що синтезувати, навіщо і як. На цьому етапі проводяться базові дослідження, щоб спробувати зрозуміти механізми, що призводять до хвороб, та запропонувати можливі мішені.

Стадія відкриття ліків, під час якої вчені шукають молекули (класи речовин, окремі молекули та біопрепарати) чи інші терапевтичні стратегії, які виліковують досліджуване захворювання або полегшують його симптоми.

Наступний етап – це безпосередньо лабораторний синтез аналогів близької структури й їхній відбір по таким параметрам: стійкість, простота одержання, вихід, розчинність та техніко-економічні показники.

Стадія доклінічної розробки, яка зосереджена на з'ясуванні способу дії препаратів-кандидатів, дослідженні потенційної токсичності, підтвердженні ефективності на різних моделях *in vitro* та *in vivo*, а також починається оцінка складу. Біотестування – це процес відбраковування більшої частини неактивних і малоактивних синтезованих сполук

Клінічні дослідження на людях-добровольцях, під час для підтвердження високої фармакологічної ефективності цієї лікарської речовини та з'ясування, чи наявні або відсутні несприятливі побічні ефекти при лікуванні хворих.

Етап розгляду, схвалення та постмаркетингового моніторингу, під час якого препарат схвалюється чи ні.

Розробка технології промислового синтезу, підбір обладнання та умов синтезу.

Заключний етап – продаж лікарського засобу, цей етап включає оцінку ефективності реклами, об'ємів продаж, обов'язково визначають строк існування лікарських речовин в цьому препараті [9].

На практиці знайти нові методи лікування дуже складно. Незважаючи на прогрес у розумінні біологічних систем і розвиток передових технологій, цей процес все ще тривалий, дорогий і складний. Нові підходи, такі як штучний інтелект і новітні технології *in vitro*, використовуються в спробі раціоналізувати дослідження, розробки та швидше надати пацієнтам нові ліки [10].

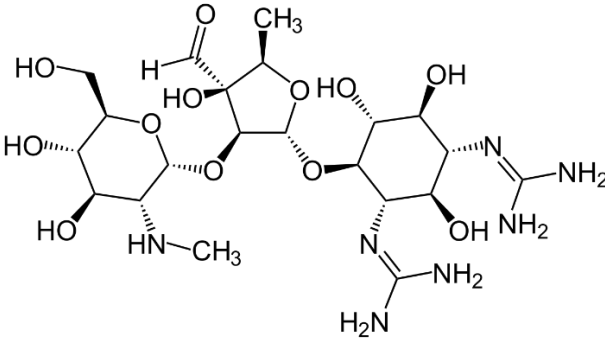
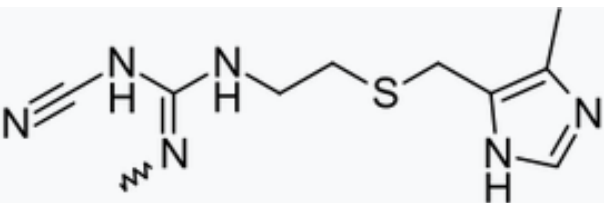
## 1.2. Сучасні методи створення лікарських препаратів *in silico*

Процес розвитку таких наук, як молекулярна біологія, комп'ютерна хімія, медичної та фармацевтичної хімії поміняли підходи до синтезу нових лікарських засобів, які об'єднали у наукову систему названу drug design (конструювання ліків) яка використовує широкий набір *in silico* (комп'ютерних) методів. Підходи drug design спираються на синтез сполук-лідерів, на базі яких вибираються кандидати на лікарські препарати, наступна їхня оптимізація з урахуванням параметрів ADME/Tox (Absorption – абсорбція, Distribution – розподіл, Metabolism – метаболізм, Elimination – виділення, Toxicity – токсичність. Різні підходи у створенні нових лікарських засобів за допомогою ретроспективного аналізу узагальнено у наступній концепції.

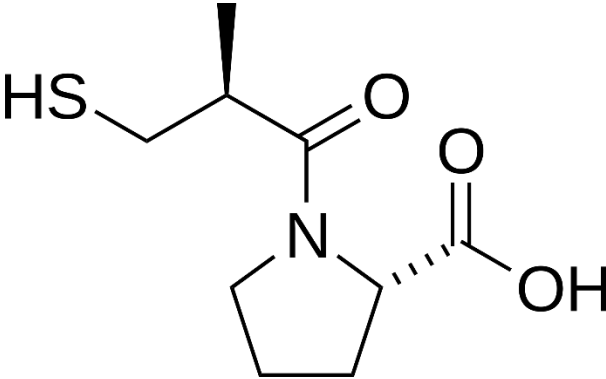
В процесі розвитку цифрових технологій виник термін *in silico*, який описує проведення дослідження за допомогою комп'ютерних технологій. Цей термін походить від назви хімічного елемента кремнію (silicon), що відіграє одну з головних ролей у виробництві комп'ютерної техніки, який використовують в якості напівпровідникового матеріалу [11].

Таблиця 1.1

## Основні стратегії пошуку інноваційних лікарських засобів

№	Концепція	Основний зміст	Приклади успішного застосування
1	Тотальний скринінг	Систематичний скринінг великого набору сполук, які рандомно вибираються з усіх можливих варіантів	 <p>Стрептоміцин</p>
2	Модифікація і удосконалення молекул лікарських засобів	З відомих активних сполук шляхом хімічної трансформації одержують нові сполуки з	 <p>Циметидин</p>

		<p>більшою ефективністю і безпечністю, специфічністю, які мають властивості для легшого застосування</p>	
3	<p>Використання інформації, що з'являється в результаті досліджень в галузі медицини та біології</p>	<p>Основою методу є клінічні спостереження побічних ефектів лікарських засобів чи сполук на етапі клінічних досліджень</p>	<p>The image shows the chemical structure of Sildenafil, a phosphodiesterase inhibitor. It features a central pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5(1H)-one ring system. This core is substituted with a propyl group at the 7-position, a methyl group on the nitrogen at the 3-position, a 4-ethylphenoxy group at the 4-position, and a 4-(1-methylpiperidin-4-yl)sulfonyl group at the 5-position.</p> <p>Віагра</p>
Продовження таблиці 1.1			

4	Логічний дизайн діючої речовини	<p>Базується на детальному знанні патологічної дисфункції на молекулярном у рівні, особливо пов'язаних з ідентифікацією і структурним дослідженням нових рецепторів або ензимів, які приймають участь у розвитку певного захворювання</p>	 <p>Каптоприл</p>
---	---------------------------------	---	---

Віртуальний скринінг *in silico* вважають одним із найбільш перспективних методів дизайну ліків [13]. Методи *in silico* дозволяють визначити зв'язок фізико-хімічних властивостей процесу взаємодії лікарських речовин з біологічними системи, що залежать від параметрів будови їхніх молекул, із клітинними рецепторами, що можна буде використовувати для прогнозування активності синтезованих сполук, які можна застосовувати як нові лікарські засоби [14]. Значну роль у напрямках

досліджень *in silico* відіграють інформаційні технології, наприклад, віртуальний скринінг, дизайн ліків *de novo*, багаторівневі біомолекулярні симуляції, та машинне навчання, що суттєво підвищує точність та ефективність досліджень в епоху великих масивів даних [15]. Саме тому, використання методів *in silico* для сучасних досліджень суттєво поліпшує продуктивність процесів пошуку майбутніх ліків в процесі виявлення сполук-лідерів та їхньої структурної оптимізації.

Процес створення нових високоефективних препаратів зі застосуванням комп'ютерного проектування лікарських засобів (CADD), створення комбінаторних бібліотек та методів віртуального скринінгу дає можливості для розробки та синтезу нових сполук значно швидше та дешевше, порівняно зі традиційними методами дизайну ліків [16].

Методи CADD використовують для виявлення та розробки потенційних лікарських засобів.

Комп'ютерні програми, використовують методи *in silico* та можуть аналізувати, визначати й узагальнювати фармакологічну інформацію. Ця інформація є основою прогнозів біологічної активності [17].

Дослідження *in silico* використовують для пошуку та оптимізації молекул, що мають велику спорідненість до певних мішеней, з'ясування параметрів їхнього засвоєння, розподілу, метаболізму, виведення та можливої токсичності.

Поняття CADD включає широкий спектр методів хімічної інформатики, що розділяються на дві великі групи. Перша група досліджує ліганди, друга – структури та будову білків клітин-мішеней. Взаємодія лігандів з білками клітини мішені досліджується такими методами:

- методи орієнтовані на мішень (structure based drug design - SBDD)
- методи орієнтовані на ліганди (ligand based drug design - LBDD).

Основною метою цих методів є виявлення терапевтично ефективних невеликих молекул сполук-лідерів, з яких можуть бути розроблені ліки для лікування/профілактики захворювання.

Методи, орієнтовані на мішень, застосовують пряме моделювання тривимірної та просторової структури цільового білка. Вони включають молекулярний докінг, віртуальний скринінг на основі структури, скринінг фармакофорів (на основі структури), дизайн препарату *de novo* та методи молекулярної динаміки (MD), широко використовуються як для ідентифікації електролітів, так і для оптимізації сполук [18]. У молекулярному докінгу можна передбачити взаємодію та режим зв'язування молекули ліганду з цільовим білком, а потім отримані знання можна використати для кращої ідентифікації та оптимізації процесу [19].

Віртуальний скринінг на основі взаємодії є одним із найбільш широко використовуваних методів SBDD для ідентифікації збігів. У цьому методі мільйони хімічних бібліотечних сполук віртуально оцінюються на предмет взаємодії з біологічною мішенню за допомогою молекулярного докінгу [20]. Крім того, методи скринінгу фармакофорів на основі структури (тобто електронний фармакофор) можуть бути використані для скринінгу великої кількості бібліотечних сполук для ідентифікації збігів [21]. Використовуючи методи дизайну ліків *de novo*, можна створити різноманітний набір нових хімічних речовин або молекул сполук-лідерів [22].

Методи, орієнтовані на ліганди передбачають аналіз властивостей груп лігандів і розробку моделей їхньої взаємодії з певною мішенню за умови, що структура білка-мішені не відома. Метод дослідження *in silico* залежить від відомої інформації про ліганд або мішень [23, 24].

Методи орієнтовані на ліганди LBDD, включають пошук подібності, пошук субструктури, фармакофорний (на основі ліганду) скринінг, кількісне співвідношення структура-активність (QSAR) тощо, широко використовуються як для ідентифікації сполук-лідерів, так і для процесів оптимізації сполук-лідерів [25, 26]. У методах, заснованих на лігандах, лише існуючі знання про молекули лігандів використовуються для створення моделі фармакофора, яку можна використовувати для



прогнозування нових молекул з біологічною активністю. На додаток до цього методи LBDD можна також використовувати для оцінки молекулярних властивостей лігандів, включаючи властивості ADMET. Таким чином, методи CADD є надзвичайно корисними для кращого виявлення потенційних лікарських препаратів та процесу розробки. Крім того, ці методи здебільшого використовуються в поєднанні з експериментальними методами для ефективного виявлення та розробки сполук-лідерів.

Перший етап пошуку нових лікарських препаратів відбувається синтез й ідентифікація нових фізіологічно активних речовин, або сполук-лідерів. Ці речовини можуть бути структурними прототипами лікарського засобу, який розробляють, і повинні мати певну біологічну активність, яка є основою нового створеного лікарського препарату [27].

Відкриття та розробка лікарського засобу передбачає ідентифікацію синтетичної або природної хімічної молекули/пептиду/антитіла, яке специфічно та ефективно зв'язується з мішенню клітини та таким чином модулює її біологічну функцію [28]. Молекули-лідери (хіти) можна розглядати як прототипи, з яких розробляються молекули лікарських препаратів. Початковий крок у виявленні сполук-лідерів полягає в тому, щоб ідентифікувати вихідну молекулу, яка демонструє потрібну біологічну активність щодо цільового білка. Як експериментальні, так і цифрові методи широко використовуються для ідентифікації та оптимізації сполук, майбутніх лікарських засобів.

### **1.3. Методи ідентифікації сполук-лідерів**

Спрямований синтез зменшує ризик побічних ефектів, тому що синтезовані сполуки, потрібно вивчити їхню взаємодію з біологічними системами. Цей процес допомагає підвищити безпечність та ефективність лікарських препаратів. Процес спрямованого синтезу за участю цифрових

технологій (молекулярне моделювання, віртуальний скринінг) дозволяє прогнозувати метаболічні властивості сполуки та її фармакологічну активність, ще до синтезу в лабораторії. Це допоможе обрати сполуки більш перспективні для майбутнього дослідження і розробки [16]. Вибір сполуки з потрібними фармакологічними та метаболічними властивостями дозволяє уникати витрат ресурсів та часу на синтез неефективних речовин. Часто сполуки з потрібними властивостями не стають новим лікарським засобом, через погану розчинність чи просторові обмеження, заважає зв'язуванню з цільовою молекулою.

Процеси створення бібліотек хімічних речовин можна розглядати як процес, і якому одна бібліотека буде основною для створення нової (Рис.1.1.).

***Етапи заснування комбінаторних бібліотек:***

1. Планування комбінаторних бібліотек.
2. Обирання “будівних блоків” (BB – buildingblocks).
3. Процес хімічної апробації синтезів у розчинах чи на твердих носіях, контроль якості продуктів.
4. Синтез комбінаторних бібліотек.
5. Біологічний скринінг.
6. Ідентифікація біоактивних сполук.
7. Підтвердження їхньої біоактивності.
8. Глумачення результатів.

Бібліотеки хімічних сполук проходять фільтрацію за різними критеріями. Цей процес називають – віртуальний скринінг, він включає відбір за допомогою цифрових технологій як давно відомих сполук, так і тих, що ще не були синтезовані (віртуальні бібліотеки), метою цього процесу є відбір речовин з потрібними біологічними властивостями, мінімальною токсичністю та потрібними фармакологічними параметрами.

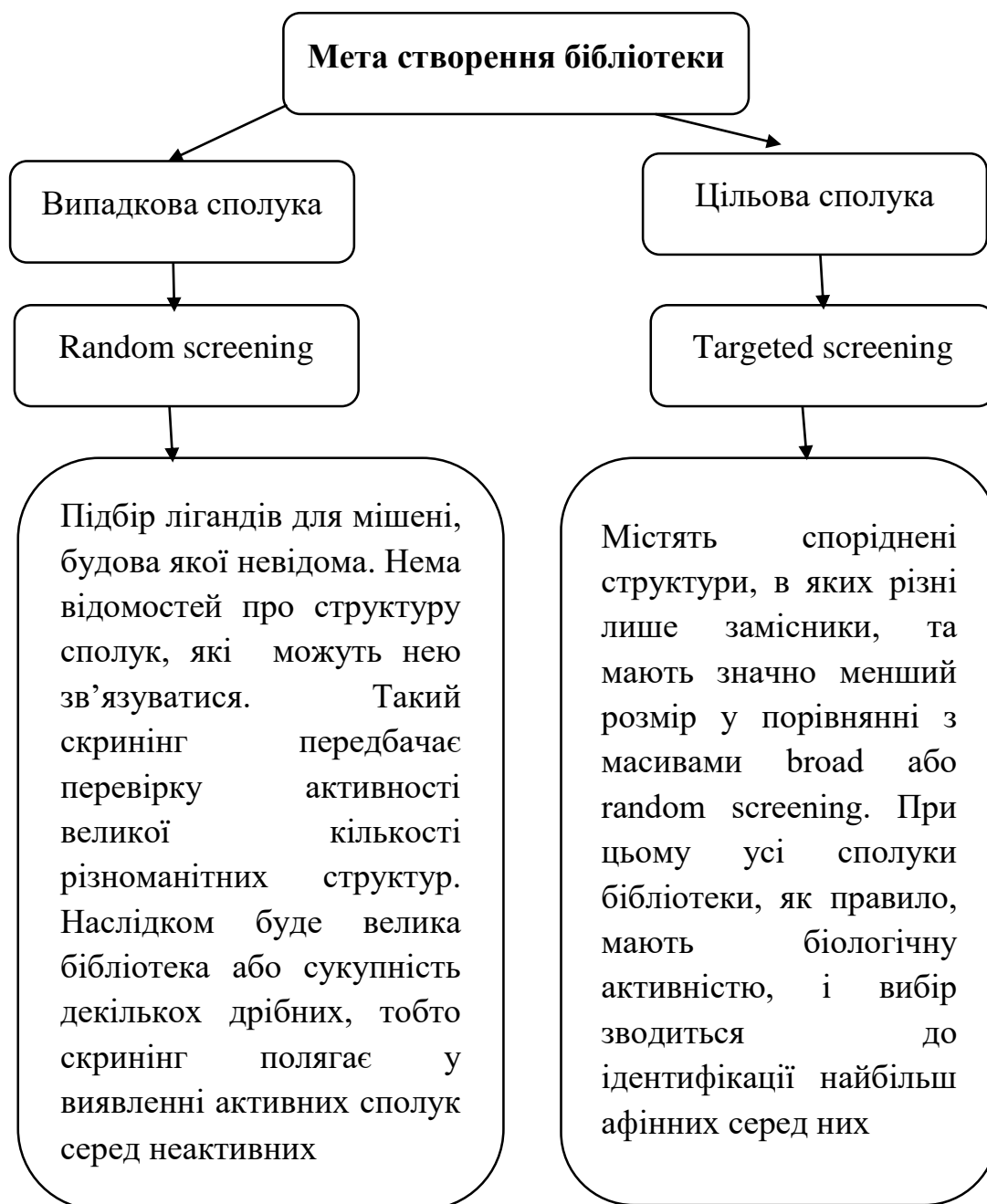
Комбінаторні бібліотеки поділяють на:

-Бібліотека для broad скринінгу

### -Бібліотека структур-аналогів

Способи створення бібліотек відрізняються кількістю будівних блоків, що використовують, розміром носіїв, стратегією декодування.

**Бібліотеки для *broad* скринінгу** має великий розмір (від 10 до 100 тис. сполук). Характеризується широким різноманіттям структур. Не має специфічної структурної мети, має велику кількість різних будівельних блоків. Складно визначити кількість комбінацій будівельних блоків.



*Рис. 1.1. Види комбінаторних бібліотек [9].*

**Бібліотека структур-аналогів** має менший розмір (до 1000 сполук). Має схожі структури та відому структурну мету. Однотипність будівних блоків. Відома кількість комбінацій

При виборі ВВ шляхом ретросинтезу визначають:

1. Доступність.
2. Реакційну здатність.
3. Необхідність синтезу блоків серійно чи методом паралельного синтезу.

Більшість ВВ – це аміни, карбонові кислоти, ароматичні альдегіди та ін. Вдалим вважають такий набір блоків, що забезпечує велике різноманіття замісників у цільових молекулах та усі можливі варіанти їхнього розташування у просторі, з урахуванням фізико-хімічних характеристик.

Віртуальний скринінг комбінаторної молекулярної бібліотеки, що складається з мільйонів хімічних молекул, перевіряється обчислювальним шляхом (*in silico*) за короткий час, і сполуки, які прогнозуються як активні/позитивні, потім піддаються подальшому біологічному тестуванню, тоді як відфільтровані неактивні/негативні сполуки не перевіряються. Ця стратегія віртуального скринінгу для ідентифікації властивостей віртуальних сполук значно зменшує вартість і час, порівняно зі тотальним високоефективним скринінгом HTS [20, 29].

Теоретично кількість речовин у бібліотеці визначають числом ВВ, які беруть участь у кожній стадії, а також числом окремих стадій.

Якщо число ВВ дорівнює  $b$ , а стадій  $x$ , то загальна кількість речовин

$$N = bx.$$

Якщо число ВВ на кожній стадії різне ( $b, c, d$  в 3-х стадійному синтезі), то

$$N = bcd$$

Потрібно враховувати що ВВ можуть мати різну реакційну здатність. Тому підбір ВВ здійснюють так, щоб у наслідку утворилась еквімолекулярне число цільових продуктів.

У випадку проведення синтезу в одному реакційному посуді оптимальною для скринінгу може бути суміш в якій приблизно 20 речовин.

Після ідентифікації молекули сполуки-лідера з потрібною біологічною активністю вона проходить кілька раундів хімічної оптимізації (аналогового синтезу) для покращення фармакокінетики, фармакодинаміки та зниження профілю токсичності. Кілька стратегій оптимізації сполуки-лідера в фармакологічній хімії, таких як синтез серії конгенерів, збільшення/зменшення циклу, біоізостеричні заміни тощо, проводяться для пошуку оптимізованого сполуки-лідера. Оптимізація сполуки-лідера забезпечать відповідні препарати-кандидати для тестування на доклінічних моделях і клінічних випробуваннях. Методи CADD можуть допомогти в ідентифікації/прогнозуванні областей у молекулі сполуки-лідера, де можливо потрібно проводити хімічні модифікації (аналоговий синтез) для покращення ефективності або властивостей ADME молекул сполуки-лідера. Такі прогнози допоможуть мінімізувати кількість аналогів, які потрібно фактично синтезувати та перевіряти експериментально, і таким чином зменшується вартість та час, необхідні для ідентифікації оптимізованої молекули сполуки-лідера. Таким чином, методи CADD відіграють невід'ємну роль у сучасному відкритті та розробці сполук-лідерів.ими

Для попереднього скринінга, молекули відбираються з урахуванням фізико-хімічних властивостей (правила Ліпінського, лікоподібність) субструктурних фільтрів, а також прогнозом властивостей за критеріями і прогнозами властивостями ADMET.

Правило Ліпінського чи правило «п'яти» - це емпіричне правило, яке визначає: має хімічна речовина з певними фармакологічними властивостями, пероральну активність, яка задовольняє дослідників.

Правило базується на дослідженнях, які визначили, що більшість пероральних ліків – це відносно невеликі молекули. Також правило описує властивості молекул, що є важливим для фармакокінетичних властивостей лікарських засобів в організмі, такими як стадії всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення [13].

Зараз більшість сполук-лідерів задовольняють цю концепцію «лікоподібності» Ліпінського, але не всі мають сприятливі фармакологічні властивості або є токсичними.

## РОЗДІЛ 2

### ЦИФРОВІ ТЕХНОЛОГІЇ В СТВОРЕННІ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

#### 2.1. Новітні методи створення лікарських засобів

В наш час створення лікарських препаратів пов'язане з ідентифікацією, скринінгом, відбором сполук-лідерів та методах оптимізації, які призводять до стабільності метаболізму. У випадку, коли сполука задовольняє всім вимогам, з неї розробляють конкретний препарат, а потім проводять випробування.

Використовуючи стратегію відкриття лікарських препаратів за допомогою методів CADD, новітні методи не лише забезпечують властивості молекул (розподіл, селективність, поглинання, біоактивність, метаболізм, зменшують побічні ефекти), а і створюють провідні сполуки методами *in silico*. Також активно використовують методи багатоцільової оптимізації.

Скринінг великих молекул, які можуть зв'язуватись з біологічними мішенями, може бути використана для лікування захворювання. Такий процес називають зворотною фармакологією.

Новітні технології суттєво змінили початкові етапи розробки лікарських препаратів. Деякі з широко використовують експериментальні методи, які застосовують для ідентифікації сполук-лідерів:

- тотальний високоефективний скринінг (high-throughput screening HTS),
- віртуальний скринінг (Virtual Screening),
- комбінаторна хімія (combinatorial chemistry),
- комбінаторний скринінг бібліотеки (combinatorial library screening),
- скринінг на основі відомих властивостей knowledge-based screening,
- молекулярне моделювання (Molecular Modelling),

- автоматизація процесів синтезу, очистки та скрінінгу (Automation)
- скрінінг на основі фрагментів fragment-based screening [29, 30].

В процесі створення нових лікарських препаратів ШІ надає різні методи аналізу, ідентифікації та створення нових молекул.

## 2.2. Молекулярний докинг

Молекулярний докинг – метод, який дозволяє віртуально відсіяти великі групи сполук, які вже синтезовані, чи поки ні, використовуючи цифрові технології. Молекулярний докинг оцінює моделювання взаємодії сполуки з біорецептором. Бажано мати попередні знання про будови рецептора. Процес створення ліків базується на моделі «ліганд-рецептор», в якій лігандом є низькомолекулярна речовина, а рецептором високомолекулярна (фермент). Для кожної пари програма розраховує енергію зв'язку, яка включає такі показники, як:

- енергія гідрофобних зв'язків
- електростатичні сили
- Ван-дер-Ваальсовські взаємодії
- водневі зв'язки.

Головна мета молекулярного докингу – виявлення розташування комплексу лігандів та рецептора, якій має мінімальну енергію, що робить його більш стійким. Для цього розраховують енергію Гіббса  $\Delta G$ , тобто різниця між  $\Delta G$  вільного білка та комплексу з лігандами.

Взаємодія ліганда та білка змінює біохімічні процеси, що викликає різні біологічні реакції, наприклад снодійний ефект чи зниження артеріального тиску.

Під час докингу відкидають цілі молекулярні бібліотеки сполук. Такі взаємодії, як рецептор-ліганд, є основою всіх біологічних процесів, які відбуваються в живих клітинах (приклад: гормон-рецептор). Рецептори – закріплені або вбудовані в мембрану водорозчинні тривимірні молекули,



ліганди – достатньо прості сполуки різної природи (пептиди, білки, фрагменти ДНК та РНК, частини вірусів)

Ліганди разом з рецепторами створюють пари з доволі міцними зв'язками. Взаємодія рецептор-ліганд є важливою для зв'язку клітини з середовищем. Вони підтримують клітинний гомеостаз та рівновагу функцій клітинних систем.

### **2.3. Високоєфективний скринінг**

Тотальний високоєфективний скринінг HTS – це чітко визначений і широко використовуваний експериментальний метод, у якому десятки й тисячі хімічних речовин перевіряються за допомогою системного аналізу (аналіза на основі клітин/ферментів) як ліганди для цільового білка, щоб знайти вихідні хімічні сполуки з очікуваною біологічною активністю.

У комбінаторному скринінгу [31] перевіряється велика кількість сполук, зібраних у комбінаторні бібліотеки, структурно різноманітних або схожих, що мають різні замісники, синтезується за допомогою системи ковалентних зв'язків різних будівельних блоків (BB – buildingblocks) і піддається скринінгу щодо певної мішені лікарського засобу, щоб визначити можливість їхньої взаємодії з мішенню.

Виявлені позитивні результати скринінгу оцінюються для синтезу й оптимізації. При скринінгу на основі фрагментів відбувається аналіз тисячі хімічних фрагментів (молекулярна маса <250 Да), оцінюють їх на біологічну активність з потрібним цільовим білком за допомогою біохімічних і біофізичних методів [32; 33].

Можливості високопродуктивного скринінгу призвели до розвитку нового напрямку органічного синтезу – створення «комбінаторних бібліотек». В «комбінаторну бібліотеку» включають величезну кількість органічних сполук, які були синтезовані одним і тим же методом із серії

реагентів, що відносяться до одного класу. Потім ці сполуки піддаються високопродуктивному синтезу.

#### 2.4. Дизайн ліків *de novo*

Нова архітектура ліків розвинула унікальні хімічні структури шляхом коригування або балансування цільового інтересу [34]. Щоб представити нову молекулу з нуля, використовуючи популярну модель **de novo**, яку називають підходом на основі фрагментів. Якщо на цьому етапі є складності в молекулярній структурі [35], виникає ризик у розвитку структури та ускладнюється оцінка біоактивності. Моделі глибокого навчання використовували потужні знання та генеративні можливості для введення нової структури з відповідними властивостями [1].

У процесі розробки лікарських засобів *de novo* моделі глибокого навчання діють як автокодер для створення відповідного формату для нових хімічних об'єктів нових хімічних об'єктів (NCE). Тому вбудовування автокодера з багат шаровим класифікатором також є додатковим методом у створенні нових хімічних об'єктів із заздалегідь визначеними фізико-хімічними властивостями. Синтаксис лікарської/хімічної структури створюється у форматі SMILES, який може бути важко зрозуміти за багатьох обставин.

У прогнозуванні білок-білкової взаємодії (PPI) було багато труднощів через

1. мало інформації про білок,
2. відсутність відомого PPI, щоб дізнатися про явний вірус,
3. неефективні стратегії через відмінності послідовностей у родинах вірусів.

Методологія *de-novo* полягає в тому, щоб передбачити взаємодію вірусного білка з білком лікарської речовини PPI разом із його господарем.

De-novo – це система негативного дослідження на основі послідовності, яка вивчає різноманітні віруси в РРІ, щоб передбачити інноваційний, коли спільні білки господаря можна використовувати. Для оцінки узагальнення de-novo намагаються протестувати РРІ з різними доменами. Підхід de novo отримав 86% точності у прогнозі вірусного білка, який використовувався в період навчання відповідно. Стратегія de-novo досягла більшої порівняльності у випадках прогнозування між видами та одним вірусом-господарем. Таким чином, виявляється важко передбачити ІЦН для зараженої людини, і оптимальна точність досягається під час проведення тестів на взаємодію людини та віруса [36].

Під час розробки біологічні та хімічні перспективи, техніка багатоцільової оптимізації та штучний інтелект дали багатообіцяючі результати, довіривши автоматизовану складову структуру de-novo, як механізм. Численні хімічні бібліотеки пов'язані зі структурою de-novo, спрямованою на ацетилхолінестеразу та нейрамінідазу. Для оцінки хімічної процесів, валідності, схожості з лікарськими засобами та вмісту різноманітності використовувалися різні показники якості. У генеративних молекулах de-novo відбувся молекулярний докінг для оцінки постановки та скорингу за допомогою рентгенівського випромінювання споріднених лігандів із подібними молекулярними аналогами. Нарешті, багатоцільова оптимізація та штучний інтелект доступні для легкого використання для методів проектування, які налаштовуються, які особливо ефективні для просування та створення потенційних лікарських препаратів [37].

## 2.5. Молекулярна динаміка

Молекулярна динаміка – це процес комп'ютерного моделювання руху атомів та молекул в рідинах та газах. Це потужний метод в сучасній хімії та біології, який використовують для дослідження динамічних процесів взаємодії молекул на атомарному рівні. Молекулярна динаміка

поділяється на класичну та квантову. В класичній динаміці – взаємодія між атомами відбувається у згоді з модельними потенціалами. Квантова динаміка для знаходження сил взаємодії атомів і молекул розв’язує рівняння Шредінгера для електронів.

Класична динаміка розглядає еволюцію систем сотень тисяч частинок в проміжку декілька наносекунд. Це дозволяє слідкувати за встановленням термодинамічної рівноваги.

Аналіз зв'язування ліганду з білковою мішенню за допомогою молекулярної динаміки можна змоделювати процес зв'язування молекули ліків із білковою мішенню, що дозволяє зрозуміти афінність і стабільність комплексу. Це також допомагає визначити ключові залишки амінокислот білка, які взаємодіють із лігандом, і оптимізувати молекулу для підвищення її ефективності. Молекулярна динаміка дозволяє вивчати конформаційні зміни білків та інших молекул, що є важливим для оцінки їхньої динамічної поведінки. Цей підхід допомагає зрозуміти, як конформаційні зміни можуть впливати на фармакологічну активність молекул.

Молекулярна динаміка дозволяє передбачити можливі небажані взаємодії молекул ліків з білками організму, що може допомогти у виявленні токсичності. Наприклад, шляхом моделювання взаємодії молекули з рецепторами, відмінними від цільових, можна оцінити ймовірність побічних ефектів.

## **2.6. Машинне навчання**

Відкриття та розробка ліків довгі, складні процеси, які залежать від багатьох факторів. Підходи машинного навчання (ML) надають набір інструментів, які можуть покращити виявлення та прийняття рішень для чітко визначених запитань із великою кількістю високоякісних даних. Можливості застосування ML виникають на всіх етапах відкриття ліків. Приклади включають цільову валідацію, ідентифікацію прогностичних

біомаркерів та аналіз цифрових патологічних даних у клінічних випробуваннях. Додатки різняться за контекстом і методологією, причому деякі підходи дають точні прогнози та розуміння. Проблеми застосування ML полягають насамперед у відсутності можливості інтерпретації та повторюваності отриманих результатів ML, що може обмежити їх застосування. У всіх сферах систематичні та вичерпні багатовимірні дані все ще потребують генерації. Завдяки постійним зусиллям щодо вирішення цих проблем, а також підвищенню обізнаності про чинники, необхідні для перевірки підходів ML, застосування ML може сприяти прийняттю рішень на основі даних і має потенціал для прискорення процесу та зниження рівня невдач у відкритті ліків і розвитку [38].

**Глибоке навчання** є частиною машинного навчання, яке має можливість отримувати більший рівень функцій шляхом використання кількох рівнів вхідних даних. Останнім часом методи глибокого навчання використовувалися в багатьох галузях досліджень. Але що саме таке глибоке навчання? Загалом глибоке навчання – це та сама архітектура нейронної мережі, яка складається з кількох рівнів, і дані можуть трансформуватися між цими шарами. Таким чином, моделі глибокого навчання можна розробити за допомогою стратегії під назвою *greedy layer-by-layer* [39]. Алгоритми глибокого навчання представили численні моделі, у сферах відкриття ліків.

Багатозадачні нейронні мережі, інтегровані в платформу під назвою «DeepChem», допомагають багатозадачній нейронній мережі працювати в процесі розробки ліків [40]. Крім того, мережі збільшують продуктивність у багатозадачних глибоких мережах як надійну. Нарешті, продуктивність алгоритмів глибокого навчання в моделях QSAR підвищила ефективність прогнозування. Крім того, це відіграє значну роль у подальших дослідженнях оптимізації сполук-лідерів від збігу до наступного збігу.

## 2.7. Квантово-механічні розрахунки

Квантово-механічні розрахунки (QM) – це методи, які використовують основи квантової механіки для опису електронної структури атомів і молекул. Ці методи застосовуються для детального аналізу молекулярних властивостей, хімічних реакцій та прогнозування взаємодії молекул з точністю, яка виходить за межі можливостей класичних моделей.

Квантово-механічні розрахунки застосовують у розробці лікарських засобів. QM дозволяє детально описати механізми хімічних реакцій на молекулярному рівні, що важливо для проектування ліків із бажаними фармакологічними властивостями. Це дає можливість визначити енергетичні бар'єри та ключові перехідні. За допомогою методів QM можна моделювати електронну структуру лігандів та оптимізувати їхні властивості, щоб покращити зв'язування з цільовими білками, що є основою дизайну нових ліків. Квантово-механічні розрахунки дозволяють передбачати електронні властивості молекул, які можуть впливати на їхню активність та токсичність [41].

Квантово-механічні розрахунки забезпечують високу точність у передбаченні властивостей молекул завдяки детальному опису електронної структури, дозволяють моделювати складні реакційні механізми, що важливо для розуміння основ молекулярної фармакології. Ці методи застосовні до широкого спектру молекул і взаємодій, що робить їх корисними в різних галузях, від хімії матеріалів до біології.

## 2.8. Фармакофорне моделювання

Фармакофорне моделювання – це метод у комп'ютерній хімії та молекулярному дизайні, який використовується для ідентифікації структурних елементів, які визначають біологічну активність молекул.

Фармакофор – це абстрактна модель функціональної групи, яка описує просторове розташування і хімічні властивості ключових груп у молекулі, які потрібні для взаємодії з біологічною та забезпечення терапевтичного ефекту. Цей метод використовується для розробки нових лікарських засобів.

Фармакофорне моделювання передбачає створення моделі, що описує основні характеристики молекул, які є потрібними для взаємодії з біологічною мішенню.

Виділяють такі види фармакофорного моделювання [42]:

-Ліганд-орієнтоване фармакофорне моделювання LBDD: використовують аналіз набору лігандів, для яких підтверджена активність щодо певної біологічної мішені. Модель створюється шляхом накладання декількох активних молекул для виявлення спільних елементів, важливих для активності. Такий підхід дозволяє знайти нові ліганди без точного знання структури мішені.

-Структурно-орієнтоване фармакофорне моделювання SBDD: Використовує тривимірну структуру мішені (отриману за допомогою рентгеноструктурного аналізу чи методів молекулярної динаміки). Створюється фармакофорна модель, яка відповідає ділянкам на мішені, до яких можуть приєднуватися певні хімічні групи ліганду.

Процес створення фармакофорної моделі, спочатку збираються дані про молекули (ліганди), що мають відому здатність зв'язуватись з цільовою мішенню, та їхні неактивні аналоги. Наступний етап, визначаються основні хімічні просторові характеристики (акцептори чи донори водневих зв'язків, гідрофобні ділянки), спільні для активних молекул. Далі молекули накладаються так, щоб виявити спільне просторове розташування активних функціональних груп. Потім на основі спільних структурних елементів створюється фармакофор, який можна використовувати для подальшого віртуального скринінгу.

Фармакофорна модель дозволяє модифікувати існуючі молекули, щоб поліпшити їхню активність або зменшити побічні ефекти, шляхом

додавання або зміни функціональних груп, що відповідають за взаємодію з мішенню, а також може допомогти передбачити взаємодії лігандів із небажаними біологічними мішенями, що дозволяє мінімізувати ризик побічних ефектів ще на ранніх етапах розробки.

Фармакофорне моделювання може допомогти знайти нові структури, які, імовірно, будуть активними, але ще не були випробувані на практиці.

Фармакофорне моделювання є одним із важливих інструментів комп'ютерної хімії, що допомагає ефективно ідентифікувати та оптимізувати нові молекули для терапевтичного використання. Завдяки можливості швидкого віртуального скринінгу фармакофорні моделі пришвидшують процес пошуку ліків, допомагаючи відсіяти менш перспективні молекули та фокусуватися на кандидатах із високою ймовірністю ефективності.

## 2.9. Комп'ютерна ADMET-прогностика

Комп'ютерна ADMET-прогностика (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) – це використання комп'ютерних методів і моделей для прогнозування фармакокінетичних і токсикологічних властивостей нових лікарських сполук на ранніх етапах розробки ліків. Такий підхід допомагає передбачити, як буде поводити себе молекула в організмі, її потенційний вплив і можливі побічні ефекти. Завдяки цьому на ранніх стадіях можна відсіяти небажані або неефективні кандидати, зекономивши час і ресурси.

Основні аспекти комп'ютерної ADMET-прогностики [40]:

- Адсорбція (Absorption) – цей метод прогнозує, шлях, яким молекула потрапляє в організм, зокрема, через кишковий тракт або шкіру. Оцінюють розчинність, проникність та здатність до пасивного або активного транспорту крізь мембрани.



- Розподіл (Distribution) прогнозує процес розподілу молекул по організму та шлях до цільових тканин. Важливі параметри включають здатність зв'язуватись з білками плазми та проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр.
- Метаболізм (Metabolism) вивчає, як молекула розкладається в організмі, тобто її біотрансформацію, здебільшого в печінці. Оцінюються реакції, у яких задіяні ферменти що можуть знизити або підвищити активність препарату.
- Виведення (Excretion) прогнозує, шляхи якими лікарська речовина буде виводитись з організму, найчастіше через нирки або печінку. Це дає уявлення про тривалість дії препарату і частоту приймання.
- Токсичність (Toxicity) прогнозує ймовірні токсичні ефекти, зокрема гепатотоксичність, кардіотоксичність, тератогенність та інші.

Прогноз ADMET-параметрів дозволяє швидко оцінити потенційну ефективність та безпеку молекул ще до клінічних досліджень. Також дозволяє коригувати майбутню структуру молекул лікарських препаратів для покращення біодоступності, стабільності та мінімізації токсичності.

Комп'ютерна ADMET-прогностика є надзвичайно важливою частиною сучасного процесу розробки ліків. Вона допомагає швидко і точно оцінювати потенційних кандидатів за їхніми фармакокінетичними і токсикологічними властивостями, прискорюючи процес пошуку нових ефективних лікарських засобів і мінімізуючи ризики на клінічних етапах.

## 2.10. Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)

Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) – це методика в хімії та біоінформатиці, що встановлює кількісні зв'язки між хімічною структурою молекул і їхньою біологічною активністю. Мета QSAR-моделей — передбачити, як зміни у структурі молекули можуть вплинути на її фармакологічні, токсикологічні або інші біологічні властивості. QSAR

використовується для розробки нових лікарських засобів, скринінгу хімічних сполук та оцінки їхньої безпеки.

QSAR-моделі базуються на припущенні, що певні фізико-хімічні властивості молекули, які можна описати чисельно, корелюють з її біологічною активністю. Основні параметри включають:

- Гідрофобність (коефіцієнт розподілу, який показує розчинність у воді та жирі),
- Полярність,
- Функціональні групи (відповідають за певні хімічні реакції),
- Електронні властивості (наприклад, дипольний момент),
- Стереохімія та просторові взаємодії

Ці параметри використовують для створення математичної моделі, яка потім використовується для прогнозування активності нових або мало досліджених молекул. Ці моделі, які встановлюють кількісні зв'язки між структурними характеристиками молекул і їхніми біологічними властивостями, що дозволяє прогнозувати ADMET-властивості на основі структури.

Спочатку збирають набір молекул з відомою біологічною активністю щодо певної мішені. Далі вибирають дескриптори (числові характеристики молекул, які відображають їхню структуру) – електронна густина, енергія зв'язку, гідрофобність, об'єм, площа поверхні тощо. Будують модель, яка пов'язує дескриптори з біологічною активністю. Модель перевіряється на адекватність і точність, використовуючи методи крос-валідації або незалежний тестовий набір даних. Готову модель використовують для прогнозування активності молекул, які не були включені у початковий набір даних.

QSAR дозволяє передбачити активність нових кандидатів на лікарські засоби ще до проведення експериментів, що знижує витрати на пошук нових препаратів. QSAR використовується для прогнозування токсичних властивостей хімічних речовин, зокрема для екологічних та

промислових хімікатів, що підвищує безпеку та відповідає нормам екологічного законодавства. QSAR дозволяє досліджувати, які структурні зміни у молекулах можуть покращити біологічну активність або зменшити побічні ефекти, допомагаючи у створенні більш ефективних ліків [30,34].

QSAR є потужним інструментом для дослідження взаємозв'язку між структурою та активністю молекул. Цей підхід дозволяє швидко й економічно проводити аналіз великої кількості сполук, що є особливо корисним у розробці лікарських препаратів, токсикології та екологічній хімії. Незважаючи на певні обмеження, пов'язані з якістю даних та складністю біологічних систем, QSAR-моделі сприяють значному прискоренню наукових відкриттів та розробці безпечніших і ефективніших речовин.

### **2.11. Багаторівневі біомолекулярні симуляції**

Багаторівневі біомолекулярні симуляції дозволяють досліджувати динаміку біологічних систем на атомному рівні, що дає змогу зрозуміти механізми взаємодії молекул.

Це дозволяє прогнозувати структуру та властивості біомолекул, а також їхню взаємодію з лігандами. Симуляції дозволяють оптимізувати умови проведення експериментів та спрощують інтерпретацію експериментальних даних.

Симуляції великих молекулярних систем вимагають значних обчислювальних ресурсів та часу. Для спрощення розрахунків використовуються різні припущення та спрощення, що можуть впливати на точність результатів.

Для деяких систем, особливо великих біомолекулярних комплексів, точність симуляцій може бути недостатньою.

## РОЗДІЛ III

### АНАЛІЗ ВИКОРИСТАННЯ ЦИФРОВИХ МЕТОДІВ ДЛЯ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

#### 3.1 Цифрові технології ШІ в фармацевтиці

Сучасний розвиток цифрових технологій і штучного інтелекту (ШІ) значно вплинув на різні сфери науки, зокрема й на фармацевтику. Етапи створення антивірусних препаратів є складними та багатоступеневими, що вимагає використання потужних інструментів для аналізу великих обсягів даних, моделювання хімічних сполук, а також для передбачення їхньої активності проти вірусних збудників. ШІ та цифрові технології відкривають нові можливості для прискорення цих процесів, підвищення їх точності та ефективності. ШІ може допомогти у виявленні нових біологічно активних молекул, оптимізації складу препаратів та прогнозуванні їх взаємодії з вірусними білками. Крім того, використання машинного навчання дає можливість ідентифікувати потенційні мішені для нових терапевтичних стратегій. Це особливо важливо в умовах швидкого розвитку нових вірусних загроз, таких як віруси SARS-CoV-2, що викликають пандемії.

Цифрові методи створення лікарських засобів значно розширили можливості в сфері фармацевтичних досліджень, проте їхні обмеження вимагають ретельного підходу до результатів і частого використання у комбінації з експериментальними методами. Щоб мінімізувати ризики, на практиці часто застосовують мультидисциплінарний підхід, що дозволяє комбінувати переваги різних методів і компенсувати їх недоліки. Цифрові методи, що використовуються для створення лікарських засобів, відкрили нові можливості в дослідженні та оптимізації лікарських препаратів.

### 3.2 Цифрові методи для створення лікарських засобів

Цифрові методи, що використовуються для створення лікарських засобів, є інноваційними інструментами, які дозволяють досліджувати, моделювати та оптимізувати потенційні лікарські препарати, зменшуючи при цьому витрати та час на розробку. Ось ключові методи, які нині застосовуються в цій галузі, їхні переваги та внесок у процес розробки ліків (табл.3.1):

Таблиця 3.1.

Порівняльний аналіз цифрових методів, які використовують для створення нових лікарських препаратів

№	Назва	Сутність методу; Застосування	Переваги	Недоліки
1	<b>Молекулярний докінг</b>	Метод комп'ютерного моделювання, який дозволяє передбачити, як молекула (ліганд) взаємодіє з білковою мішенню. Ідеальний для раннього етапу розробки	Докінг застосовують для аналізу афінності ліганду до активного центру білка, визначення енергії зв'язування і створення передбачень щодо активності молекули. Це дозволяє обрати кандидата на подальші	Молекулярний докінг здебільшого обмежується статичним підходом, де молекули розглядаються в певній конформації, тоді як реальні взаємодії є динамічними. Результати сильно залежать від початкової структури білка, а також від

		<p>ліків, коли потрібно швидко оцінити потенціал великої кількості молекул.</p>	<p>експериментальн і дослідження Молекулярний докінг дозволяє швидко оцінити здатність молекул зв'язуватись із цільовими білками, що дає змогу вибрати найбільш перспективні ліганди для подальших досліджень. Це значно економить час і знижує витрати на синтез і тестування.</p>	<p>правильності вибору параметрів для моделювання. Неправильно налаштовані параметри можуть значно спотворити результати, призводячи до хибних прогнозів щодо ефективності молекули.</p>
2	<b>Віртуальний скринінг</b>	<p>Метод масового комп'ютерного тестування великої бібліотеки молекул з</p>	<p>Це значно скорочує кількість з'єднань для синтезу і тестування в лабораторії.</p>	<p>Хоча цей метод дозволяє швидко відсіяти непридатні молекули, він не завжди точно прогнозує біологічну</p>

		<p>метою виявлення потенційно активних сполук Існують два основні підходи до віртуального скринінгу: LBDD ліганд-орієнтований, який базується на подібності до відомих активних молекул, та SBDD білок-орієнтований, що фокусується на зв'язуванні молекули з цільовим білком. Прискорює пошук активних молекул для</p>	<p>Віртуальний скринінг дозволяє швидко відсіяти молекули з низькою ймовірністю активності, що значно зменшує обсяг експериментальної роботи. Дозволяє працювати з великими бібліотеками хімічних сполук, знижуючи витрати на їх синтез. Проблема "фальшиво позитивних" результатів: Може ідентифікувати багато сполук, які виявляються неефективними в</p>	<p>активність. Є ризик відсіяти потенційно активні сполуки або залишити на розгляд неефективні, оскільки результати значною мірою залежать від якості бібліотеки молекул і правильності вибору мішені. Неправильні передбачення можуть призводити до витрат на подальшу синтезу й тестування молекул, які зрештою виявляються неактивними.</p>
--	--	---	---	--

		різних білкових мішеней, що підвищує ефективність дослідження.	експериментальних умовах. Віртуальний скринінг оцінює лише здатність сполуки зв'язуватися з білковою мішенню, не враховуючи інші важливі фармакологічні властивості.	
3	<b>Дизайн ліків de novo</b> від лат. "з нуля"	Передбачає створення молекул із заданими фармакологічними властивостями безпосередньо на основі знань про будову мішені. Ідеально підходить для розробки ліків	Цей метод дозволяє створювати нові молекули, які максимально підходять для зв'язування з цільовим білком. Він застосовує алгоритми оптимізації та генеративні моделі, які створюють структуру на	Метод потребує великої кількості експериментальних даних та потужних обчислювальних ресурсів. Створені молекули не завжди відповідають реальним фізико-хімічним умовам і часто не можуть бути синтезовані на практиці. Синтетичні обмеження:



		<p>для нових мішеней, особливо коли інші молекули не демонструють бажаного ефекту</p>	<p>основі бажаних параметрів. Метод дає змогу створювати абсолютно нові молекули з нуля, налаштовуючи їхні властивості відповідно до фармакологічних вимог. Це значно підвищує специфічність та ефективність потенційних препаратів. Може бути використаний для оптимізації властивостей існуючих ліків.</p> <p><b>Створення бібліотек сполук:</b> Дозволяє створювати великі бібліотеки сполук для подальшого скринінгу.</p>	<p>Програми можуть генерувати хімічні структури, які важко або неможливо синтезувати в реальних умовах лабораторії.</p>
--	--	---	---	---

4	<b>Молекулярна динаміка</b>	<p>Метод молекулярної динаміки (MD) моделює рух атомів і молекул у часі під впливом певних фізичних законів. Важливий для дослідження молекулярної стабільності ліків і динаміки зв'язування у водному середовищі</p>	<p>Цей метод дозволяє вивчати стабільність молекул у взаємодії з білковими мішенями і прогнозувати їхню поведінку. Він також використовується для аналізу стабільності конформацій молекул, їхньої реакційної здатності і оцінки енергії зв'язування. Дозволяє детально вивчати динамічні процеси взаємодії ліганду з білковою мішенню на атомарному рівні. Це забезпечує</p>	<p>Молекулярна динаміка потребує значних обчислювальних ресурсів, особливо для великих систем або тривалих періодів симуляції. Обмеження у виборі точних параметрів і моделей можуть призводити до результатів, що не відповідають реальним умовам. Для довготривалих симуляцій або великих систем потрібні високі обчислювальні потужності та значний час, що обмежує застосування методу в стандартних умовах. Розробка алгоритмів для дизайну ліків de</p>
---	-----------------------------	---	---	---

			розуміння стабільності комплексів та прогнозування поведінки молекул в умовах, наближених до фізіологічних.	de novo є складним завданням. Результати дизайну de novo часто важко передбачити, і багато розроблених сполук виявляються неефективними. Дизайн ліків de novo вимагає значних обчислювальних ресурсів.
5	<b>Методи машинного навчання (ML) та штучного інтелекту (AI)</b>	AI і ML активно використовуються для аналізу великих масивів даних, таких як хімічні структури та експериментальні дані. Ідеальні для обробки великих баз даних та	Завдяки алгоритмам машинного навчання можливо прогнозувати активність, токсичність та фармакокінетичні властивості молекул, що допомагає виявити потенційно ефективні сполуки. Також	Якість результатів залежить від навчальної вибірки. При недостатніх або нерепрезентативних даних, прогнози можуть бути неточними. ML та AI часто розглядають лише загальні взаємозв'язки, тому потребують великого обсягу даних для конкретної мішені.

		<p>автоматизації віртуального скринінгу, прогнозування ADMET-параметрів (абсорбція, розподіл, метаболізм, екскреція, токсичність).</p>	<p>генеративні моделі (наприклад, ГАНи) дозволяють створювати нові молекули з певними властивостями. Дозволяють швидко аналізувати великі обсяги даних, прогнозувати властивості нових молекул, такі як активність, токсичність і фармакокінетика. Це знижує потребу в експериментальних дослідженнях і дозволяє автоматизувати процес створення молекул з</p>	<p>Моделі можуть бути занадто специфічними до певної вибірки, що знижує точність прогнозів на нових даних (погана узагальненість).</p>
--	--	--	--	--

			заданими властивостями.	
6	<b>Квантово-механічні розрахунки (QM)</b>	Квантово-механічні розрахунки застосовуються для детального аналізу електронної структури молекул. Ефективний для оптимізації малих молекул, що забезпечує високу точність розрахунків, важливих для визначення механізму дії	Вони використовуються для вивчення механізмів реакцій, зв'язувальних властивостей, та прогнозування фармакофорних елементів. Цей метод забезпечує дуже точні передбачення, однак потребує значних обчислювальних ресурсів. Ці розрахунки дають точну інформацію про електронну структуру молекул, що дозволяє краще зрозуміти хімічні та фізичні властивості і	Ці методи дуже ресурсоємні і застосовуються здебільшого для аналізу малих молекул чи їх фрагментів. Зі збільшенням розміру системи точність розрахунків знижується через обмеження обчислювальної потужності. Труднощі з масштабуванням: Для великих молекул або складних систем обчислення можуть бути непрактичними через високі вимоги до ресурсів.

			прогнозувати реакційну здатність. Метод особливо корисний для аналізу взаємодії між молекулами на дуже детальному рівні.	
7	<b>Фармакофорне моделювання</b>	Фармакофорне моделювання дозволяє визначити ключові функціональні групи молекули які забезпечують активність відносно цільової мішені. Оптимально для пошуку та розробки ліків для відомих мішеней, де важливими є певні	Фармакофорні моделі використовуються для пошуку та оптимізації сполук, що відповідають певним просторовим і електронним параметрам, необхідним для ефективної дії. Фармакофорне моделювання допомагає визначити функціональні групи молекул,	Метод залежить від якості початкових фармакофорних моделей, і навіть незначні зміни у структурі можуть вплинути на результат. Метод здатний прогнозувати взаємодію лише для молекул, що підходять до існуючої моделі. Низька гнучкість: Часто не враховує всі можливі конформаційні зміни, що можуть

		фармакофорні групи	які критичні для їхньої активності, що дозволяє прогнозувати ефективність нових ліків. Це підвищує ймовірність створення активних сполук для конкретних мішеней.	впливати на активність молекули
8	<b>Комп'ютерна ADMET-прогностика</b>	ADMET-прогностика охоплює прогнозування абсорбції, розподілу, метаболізму, екскреції та токсичності лікарської речовини.	Комп'ютерні методи дозволяють прогнозувати ці параметри ще на ранніх стадіях розробки, що дозволяє уникнути використання сполук із потенційно шкідливими властивостями. Дозволяє прогнозувати абсорбцію,	Передбачення іноді можуть бути неточними, оскільки фізіологічні процеси дуже складні для точного моделювання. Деякі прогностичні моделі не враховують міжіндивідуальні відмінності або ефекти комбінації лікарських засобів. Методи іноді не можуть врахувати всі чинники, які впливають на

			розподіл, метаболізм, екскрецію та токсичність ліків ще на ранніх етапах розробки. Це зменшує ймовірність розробки токсичних або неефективних молекул, що знижує витрати на подальші випробування.	розподіл і метаболізм речовин, що може призводити до неправильних висновків.
9	<b>3D-QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship)</b>	3D-QSAR аналізує просторові властивості молекул, щоб визначити їхній зв'язок з біологічною активністю. Важливий для оцінки потенційної токсичності	Цей метод дозволяє встановити кількісні залежності між структурою і активністю та використовується для оптимізації молекул. Метод дає змогу встановити кількісну	Метод потребує значної кількості даних і чутливий до вибору моделей і параметрів. Для складних молекул із високою гнучкістю точність 3D-QSAR може знижуватись. Результати сильно залежать від правильного налаштування



		молекул, що дозволяє уникнути подальших витрат на лабораторні експерименти. Ідеальний для оптимізації активних молекул шляхом визначення їхніх структурних параметрів, що впливають на активність.	залежність між просторовими характеристиками молекул та їхньою біологічною активністю. Це дозволяє ефективно оптимізувати хімічну структуру молекул для досягнення кращих фармакологічних властивостей.	моделі та вибору ключових показників активності.
10	<b>Багаторівневі біомолекулярні симуляції</b>	Це методи моделювання поведінки біомолекул на різних рівнях складності, включаючи атомний, молекулярний і	Детальний аналіз: Дає можливість аналізувати динаміку біомолекул на атомному рівні, зокрема білків, нуклеїнових	Великі обчислювальні ресурси: Ці симуляції вимагають потужних суперкомп'ютерів і значного часу для обробки, особливо для великих

	макромолекул ярний рівні.	кислот та мембран. Прогнозування структурних змін: Допомагає прогнозувати конформаційні зміни білків та їх взаємодії з лігандом. Інтеграція з експериментальн ими даними: Симуляції можуть бути інтегровані з результатами експериментальн их досліджень для підвищення точності прогнозів.	молекул або довготривалих процесів. Складність у моделюванні реальних умов: Моделі можуть не завжди точно відтворювати реальні біологічні умови через спрощення чи наближеність методів.
--	------------------------------	--	---

*\*складено автором на основі матеріалів [1, 13, 14, 17, 29, 37]*

Цифрові технології та штучний інтелект дозволяють прискорити процес розробки ліків. Комп'ютерні методи дозволяють значно скоротити час і кошти, необхідні для розробки нових ліків. Комп'ютерні методи дозволяють більш ефективно використовувати експериментальні дані та оптимізувати експерименти. Комп'ютерні моделі дозволяють досліджувати

складні біологічні процеси на молекулярному рівні, що сприяє розвитку нових терапевтичних підходів.

Комп'ютерні методи є потужним інструментом для дослідження біохімічних систем і розробки нових ліків. Однак, вони мають свої обмеження і повинні використовуватися в поєднанні з експериментальними методами. Постійний розвиток комп'ютерних технологій та алгоритмів дозволяє подолати існуючі обмеження і розширювати можливості комп'ютерного моделювання в біології та медицині.

## ВИСНОВКИ

1. Цифрові методи та ШІ значно прискорюють і здешевлюють розробку лікарських засобів, підвищують точність прогнозів щодо їхньої активності, безпеки та ефективності. Вони стали невід'ємною частиною сучасної фармакології, дозволяючи створювати нові лікарські засоби з високою специфічністю і мінімальними побічними ефектами. Використання інформаційних технологій пришвидшує розробку та виробництво лікарських препаратів, в тому числі антивірусних. Саме цифрові технології допомогли людству побороти пандемію, викликану коронавірусом.

2. Цифрові методи, використовувані у створенні лікарських засобів, стали незамінними завдяки своїй здатності пришвидшувати процес розробки нових молекул. Вивчено можливості застосування цифрових технологій для оптимізації фармакологічних властивостей молекул на етапах доклінічних досліджень.

3. Комп'ютерні методи в біомедичних дослідженнях надають суттєві переваги, такі як економія часу, коштів і можливість точного прогнозування. Використання цифрових методів, таких як молекулярне моделювання, віртуальний скринінг та штучний інтелект, дозволяє значно прискорити пошук і розробку потенційних антивірусних засобів. Ці підходи скорочують час від ідентифікації мішеней до отримання кандидатів на препарат.

4. Завдяки алгоритмам машинного навчання та моделюванню структури-біологічної активності (QSAR) можна точніше прогнозувати ефективність і безпечність сполук на ранніх етапах, знижуючи кількість невдалих експериментів і витрат на пізні стадії досліджень. Цифрові методи дозволяють зменшити кількість експериментів на тваринах та людських учасниках, що відповідає етичним стандартам і знижує витрати, дозволяючи проводити обширний скринінг у віртуальному середовищі.

5. Проаналізовано десять цифрових технологій

6. Використання штучного інтелекту та цифрових платформ надає можливість швидко адаптувати процес дослідження до нових вірусів або мутацій, що є надзвичайно важливим для боротьби з новими та змінюваними вірусними інфекціями. ШІ та цифрові методи відкривають можливості для створення персоналізованих антивірусних терапій, адаптованих до індивідуальних особливостей пацієнтів, що покращує результативність лікування та мінімізує ризики побічних ефектів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Dara S, Dhamercherla S, Jadav SS, Babu CM, Ahsan MJ. Machine Learning in Drug Discovery: A Review. *Artif Intell Rev.* 2022;55(3):1947-1999. doi: 10.1007/s10462-021-10058-4. Epub 2021 Aug 11. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8356896/> (accessed on 13 September 2024).
2. Mamoshina P, Volosnikova M, Ozerov IV, Putin E, Skibina E, Cortese F, Zhavoronkov A. Machine learning on human muscle transcriptomic data for biomarker discovery and tissue-specific drug target identification. *Front Genet.* 2018 Nov [cited 2018 Nov 15];9:242. Available from: <https://doi.org/10.3389/fgene> .2018.00242. (accessed on 1 September 2024).
3. Лимаренко А.Ю., Пилипчук Л.Л. Використання цифрових технологій і штучного інтелекту для створення антивірусних препаратів The 2nd International scientific and practical conference “Scientific research: modern challenges and future prospects” (September 23-25, 2024) MDPC Publishing, Munich, Germany. 2024. С. 66-70 ISBN 978-3-954753-06-2
4. Bender A., Cortés-Ciriano I. (2021). Artificial intelligence in drug discovery: what is realistic, what are illusions? *Drug Discovery Today*, 26(2), 383-393
5. Richard B. Silverman, Chapter 2 - Drug Discovery, Design, and Development, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action* (Second Edition), Academic Press, 2004, Pages 7-120, <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-051337-9.50007-9>.
6. Richard C Mohsa, Nigel H Greig. Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimers Dement* (N Y). [Internet]. 2017 Nov [cited 2017 Nov 11]; 3(4): 651–657. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5725284/> (accessed on 15 September 2024).
7. Wouters J, Kalender-Atak Z, Minnoye L, Spanier KI, De Waegeneer M, Bravo González-Blas C, Mauduit D, Davie K, Hulselmans G, Najem A, Dewaele M, Pedri D, Rambow F, Makhzami S, Christiaens V, Ceyskens F, Ghanem G,

- Marine JC, Poovathingal S, Aerts S. Robust gene expression programs underlie recurrent cellular states and phenotype switching in melanoma. *Nat Cell Biol.* 2020 Aug;22(8):986-998. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41556-020-0547-3> . Epub 2020 Aug 3. PMID: 32753671. (accessed 4 September 2024).
8. ЗАКОН УКРАЇНИ «Про лікарські засоби» (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2023, № 20-21, ст.84){Із змінами, внесеними згідно з Законом № 3345-ІХ від 23.08.2023} <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20#Text>
9. Речицький О.Н., Решнова С.Ф. Органічна та біологічна хімія лікарських препаратів: посібник. Херсон: Книжкове видавництво ФОП Вишемирський В.С., 2021. 272 с. URL: <https://ekhsuir.kspu.edu/handle/123456789/16031?show=full> (Дата звернення 07.09.2024).
10. Natesh Singh, Vaier Philippe, Tanwar Shivalika, Poyet Jean-Luc, Tsaiun Katia, Willutrex Bruno Drug discovery and development: an introduction to the general public and patient populations. *Frontiers in Drug Discovery* 3. 2023 Nov [cited 2023 Nov 11]. Available from: <https://doi.org/10.3389/fddsv.2023.1201419>. (accessed on 2 October 2024)
11. Есе, А. (2023) Nov [cited 2023 Nov 1]. Computer-aided drug design. *BMC Chemistry*, 17(26). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13065-023-00939-w>. (accessed on 1 October 2024)
12. Богдан Приступа. Комп'ютерне моделювання у фармації. Одеса – 2022. 25 с.
13. Копак Н.А. Цілеспрямований пошук перспективних антимікробних та антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Львів, 2024. 235 с. URL: <https://lpnu.ua/sites/default/files/2024/radaphd/27729/disertaciyakopak.pdf> (Дата звернення 03.09.2024).

14. Shaker, B., Ahmad, S., Lee, J., Jung, C., & Na, D. (2021). In silico methods and tools for drug discovery. *Computers in Biology and Medicine*, 137, 104851. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104851>.
15. Lin, X., Li, X., & Lin, X. (2020). A review on applications of computational methods in drug screening and design. *Molecules*, 25(6), 1375. <https://doi.org/10.3390/molecules25061375>.
16. Cannon, J. G. (2011). Book review of A History of Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(18), 6404. <https://doi.org/10.1021/jm200998t>
17. Rognan, D. (2017). The impact of in silico screening in the discovery of novel and safer drug candidates. *Pharmacology & Therapeutics*, 175, 47-66. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.034>.
18. Baig MH, Ahmad K, Roy S, Ashraf JM, Adil M, Siddiqui MH, Khan S, Kamal MA, Provazník I, Choi I. Computer aided drug design: success and limitations. *Curr. Pharm. Des.* [Internet]. 2015 Now [cited 2016 21 Jan]; 22(5):572- 81. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26601966>  
Available from: 11.09.2024
19. Oualha R, Abdelkrim YZ, Guizani I, Harigua-Souiai E. Approved drugs successfully repurposed against Leishmania based on machine learning predictions. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024 Sep 26;14:1403589. doi: 10.3389/fcimb.2024.1403589. PMID: 39391884; PMCID: PMC11464777. Fradera X, Babaoglu K. Overview of Methods and Strategies for Conducting Virtual Small Molecule Screening. *Curr Protoc Chem Biol.* 2017 Sep 14;9(3):196-212. doi: 10.1002/cpch.27. PMID: 28910858.
20. Pirhadi, Mohammadreza. (2018). Impact of soil salinity on diversity and community of sugarcane endophytic plant growth promoting bacteria (*Saccharum officinarum* L. var. CP48). *Applied Ecology and Environmental Research*. 16. 725-739. URL: [https://www.researchgate.net/publication/322902106\\_Impact\\_of\\_soil\\_salinity\\_on\\_diversity\\_and\\_community\\_of\\_sugarcane\\_endophytic\\_plant\\_growth\\_p](https://www.researchgate.net/publication/322902106_Impact_of_soil_salinity_on_diversity_and_community_of_sugarcane_endophytic_plant_growth_p)



- [romoting bacteria Saccharum officinarum L var CP48](#). Available from: 11.09.2024
21. Seidel J. V. Hot Exoplanet Atmospheres Resolved with Transit Spectroscopy (HEARTS). <https://doi.org/10.1051/0004-6361/201834776> Available from: 11.09.2024
22. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, Natarajan P, Lander ES, Lubitz SA, Ellinor PT, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet.* 2018;50(9):1219–1224. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>.
23. Acharya, M., Huang, L., Fleisch, V.C., Allison, W.T., and Walter, M.A. (2011) A Complex Regulatory Network of Transcription Factors Critical for Ocular Development and Disease. *Human molecular genetics.* 20(8):1610-24.
24. Yan, Zhengbing & Han, Wenxuan & Penuelas, Josep & Sardans, Jordi & Elser, James & Reich, Peter & Fang, Jingyun. (2016). Yan et al-2016-Ecology Letters.sup-1.
25. Banegas-Luna AJ, Cerón-Carrasco JP, Pérez-Sánchez H. A review of ligand-based virtual screening web tools and screening algorithms in large molecular databases in the age of big data. *Future Med Chem.* 2018 Nov;10(22):2641-2658. doi: 10.4155/fmc-2018-0076. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30499744.
26. Hefti, F. F. (2008). Requirements for a lead compound to become a clinical candidate. *BMC Neuroscience*, 9, Article S7. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-S3-S7>.
27. Guido M, Mangia A, Faa G; Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD); Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica/International Academy of Pathology, Italian division (SIAPEC/IAP). Chronic viral hepatitis: the histology report. *Dig Liver Dis.* 2011 Mar;43 Suppl 4:S331-43. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(11\)60589-6](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(11)60589-6) . PMID: 21459339.

28. Scior K., J. Addai-Davis, M. Kenyon, J. C. Sheridan. Stigma, public awareness about intellectual disability and attitudes to inclusion among different ethnic groups. *JIRD*. VOLUME57, ISSUE11. VOLUME57, ISSUE11. PAGES 1014-1026. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2012.01597.x>
29. Bleicher KH, Böhm HJ, Müller K, Alanine AI. Hit and lead generation: beyond high-throughput screening. *Nat Rev Drug Discov*. 2003 May;2(5):369-78. <https://doi.org/10.1038/nrd1086>. PMID: 12750740
30. Holenz J, Stoy P. Advances in Lead Generation. *Bioorg Med Chem Lett*. 2019 Feb 15;29(4):517-524. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.12.001. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30606700
31. Liu, J., H. Yang, S.N. Gosling, M. Kummu, M. Flörke, S. Pfister, N. Hanasaki, Y. Wada, X. Zhang, C. Zheng, J. Alcamo, and T. Oki, 2017: Water scarcity assessments in the past, present and future. *Earth's Future*, 5, no. 6, 545-559, doi:10.1002/2016EF000518.
32. Erlanson, A. and Kleiner, A. (2020), Costly verification in collective decisions. *Theoretical Economics*, 15: 923-954. <https://doi.org/10.3982/TE3101>
33. de Souza Neto LR, Moreira-Filho JT, Neves BJ, Maidana RLBR, Guimarães ACR, Furnham N, Andrade CH, Silva FP Jr. In silico Strategies to Support Fragment-to-Lead Optimization in Drug Discovery. *Front Chem*. 2020 Feb 18;8:93. doi: 10.3389/fchem.2020.00093. PMID: 32133344; PMCID: PMC7040036.
34. [Markus Hartenfeller](#), [Gisbert Schneider](#) Enabling future drug discovery by *de novo* design. 2011 John Wiley & Sons, Ltd. *WIREs Comput Mol Sci* 2011 1 742–759 DOI: 10.1002/wcms.49
35. Schneider B, González-Romá V, Ostroff C, West MA. Organizational climate and culture: Reflections on the history of the constructs in the *Journal of Applied Psychology*. *J Appl Psychol*. 2017 Mar;102(3):468-482. doi: 10.1037/apl0000090. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28125256.

36. Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, An Z, Morrison K, Shostak Y, Raitano A, Nadell R, Liu W, Lortie DR, Capo L, Verlinsky A, Leavitt M, Malik F, Aviña H, Guevara CI, Dinh N, Karki S, Anand BS, Pereira DS, Joseph IB, Doñate F, Morrison K, Stover DR. Enfortumab Vedotin Antibody-Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly Potent Therapeutic Agent in Multiple Preclinical Cancer Models. *Cancer Res.* 2016 May 15;76(10):3003-13. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1313. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27013195.
37. Li Q. Application of Fragment-Based Drug Discovery to Versatile Targets. *Front Mol Biosci.* 2020 Aug 5;7:180. doi: 10.3389/fmolb.2020.00180. PMID: 32850968; PMCID: PMC7419598.
38. Vamathevan J, Clark D, Czodrowski P, Dunham I, Ferran E, Lee G, Li B, Madabhushi A, Shah P, Spitzer M, Zhao S. Applications of machine learning in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 Jun;18(6):463-477. doi: 10.1038/s41573-019-0024-5.
39. Bengio, Y. & Lamblin, Pascal & Popovici, Dan & Larochelle, Hugo & Montreal, U.. (2007). Greedy layer-wise training of deep networks. *Advances in Neural Information Processing Systems.* 19.
40. Ramsundar, Bharath & Liu, Bowen & Wu, Zhenqin & Verras, Andreas & Tudor, Matthew & Sheridan, Robert & Pande, Vijay. (2017). Is Multitask Deep Learning Practical for Pharma?. *Journal of Chemical Information and Modeling.* 57. 10.1021/acs.jcim.7b00146.
41. Son A, Park J, Kim W, Yoon Y, Lee S, Park Y, Kim H. Revolutionizing Molecular Design for Innovative Therapeutic Applications through Artificial Intelligence. *Molecules.* 2024 Sep 29;29(19):4626. doi: 10.3390/molecules29194626. PMID: 39407556; PMCID: PMC11477718.
42. Wu, Zhenqin & Ramsundar, Bharath & Feinberg, Evan N & Gomes, Joseph & Geniesse, Caleb & Pappu, Aneesh & Leswing, Karl & Pande, Vijay. (2017). MoleculeNet: A Benchmark for Molecular Machine Learning. *Chemical Science.* 9. 10.1039/C7SC02664A.