РОЛЯ НА ИЗКУСТВЕНИЯ ИНТЕЛЕКТ В ЛЕКАРСТВЕНИЯ ДИЗАЙН

Мира Тодорова[1], Момчил Ламбев[2], Надя Агова[3], Пламен Бекяров[2], Иво Ракитин[4]

[1]Студент, УС „Помощник-фармацевт“, Медицински колеж, Медицински университет – Варна
[2]УС „Помощник-фармацевт“, Медицински колеж, Медицински университет – Варна
[3]Катедра „Фармацевтична химия“, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна
[4]Катедра „Софтуерни и интернет технологии“, Факултет по изчислителна техника и автоматизация, Технически университет – Варна

THE ROLE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN DRUG DESIGN

Mira Todorova[1], Momchil Lambev[2], Nadya Agova[3], Plamen Bekyarov[2], Ivo Rakitin[4]

[1]Student, TS Assistant Pharmacist, Medical College, Medical University of Varna
[2]TS Assistant Pharmacist, Medical College, Medical University of Varna
[3]Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna
[4]Department of Software and Internet Technologies, Faculty of Computer Sciences and Automation, Technical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Изкуственият интелект цели да симулира човешките мисъл и действия. Той може да служи като ефективен инструмент за различни функции като решаване на проблеми и класифициране на данни.

В последните години изкуственият интелект намира многобройни приложения във фармацевтичния сектор. Той се използва за дизайн на лекарства, оптимизиране на производствения процес, придържане към правилния лекарствен прием, прогнозиране на резултати от лечение, обработка на биомедицински и клинични данни, анализиране на модели на генна експресия, откриване на огнища на пандемични заболявания. В съвременния дизайн на лекарства критична роля играят създаването на молекулни библиотеки, идентифицирането на нови кандидати за лекарства с оптимални свойства и предсказването на биологичните функции на лекарства с белтъчна структура.

Целта на настоящата статия е да представи възможности за оптимизиране на процеса на лекарствения дизайн чрез използването на изкуствен интелект.

ABSTRACT

Artificial intelligence (AI) aims to simulate human thought and actions. It is an effective tool for various functions, including problem-solving and data classification.

In recent years, AI has found numerous applications in the pharmaceutical sector. It is utilized in drug design, optimization of the manufacturing process, adherence to correct drug intake, prediction of treatment outcomes, processing of biomedical and clinical data, analysis of gene expression patterns, and detection of pandemic outbreaks. In modern drug design, AI plays a crucial role in creating molecular libraries, identifying new drug candidates with optimal properties, and predicting the biological functions of drugs with a protein structure.

This article aims to present opportunities for optimizing the drug design process through the use of AI.

To achieve this goal, a literature review method was used. Articles reviewed were selected from PubMed, Scopus, and Google Scholar databases.

AI enables a more systematic search model and allows for the estimation of its parameters. The application of AI in drug design provides opportunities for process optimization, reducing the use of toxic re-

За изпълнението на поставената цел е използван литературен метод. Разгледаните литературни източници бяха избрани от бази данни: PubMed, Scopus, Google Scholar.

Изкуственият интелект може да допринесе за по-систематичен модел на търсене и оценка на параметрите му. Прилагането на изкуствен интелект в дизайна на лекарства може да предостави възможности за оптимизиране на процеса, като по този начин може да се намали използването на токсични реагенти в процеса на синтез. Изкуственият интелект може да допринесе за елиминирането на основните проблеми, свързани с традиционните методи за проектиране на лекарства, отнасящи се до нисък процент на успех, ограничен избор на цели, лош преход от предклинични към клинични изпитвания, дълга продължителност на процеса и високи разходи.

Ключови думи: *изкуствен интелект, фармацевтичен сектор, лекарствен дизайн*

Artificial intelligence can contribute to a more systematic model of searching and evaluating its parameters. The application of artificial intelligence in drug design can provide opportunities for optimizing processes, thereby reducing the use of toxic reagents in synthesis processes. Artificial intelligence can contribute to eliminating the main problems associated with traditional drug design methods, such as low success rates, limited target options, poor transition from preclinical to clinical trials, lengthy processes, and high costs.

Keywords: *artificial intelligence, pharmaceutical sector, drug design*

ВЪВЕДЕНИЕ

Изкуственият интелект (ИИ) е технология, която позволява на компютрите и машините да симулират човешкото учене, разбиране, решаване на проблеми, вземане на решения, креативност и автономност. Приложенията и устройствата, оборудвани с ИИ, могат да виждат и идентифицират обекти. Те могат да разбират и да реагират на човешкия език както и да се учат от нова информация и опит. Също така могат да направят подробни препоръки към потребителите и експертите, да действат независимо, замествайки нуждата от човешка интелигентност или намеса.

Повечето изследователи в сферата на ИИ са фокусирани върху пробивите в генеративния ИИ (Generative AI), технология, която може да създава оригинален текст, изображения, видео и друго съдържание. Технологиите, върху които са изградени генеративните AI, са: machine learning (ML) и deep learning (DL).

Зад ИИ има работещ ML, който включва създаване на модели чрез обучение на алгоритъм за правене на прогнози или решения въз основа на данни. Това обхваща широка гама от техники, които позволяват на компютрите да се учат и да правят изводи въз основа на данни, без да бъдат изрично програмирани за конкретни задачи. Има много видове техники или алгоритми за ML, включително Linear regression, Logistic regression, Desicion trees, Random forest, Support Vector Machine, k-Nearest Neighbour, групиране и други. Всеки от тези подходи е подходящ за различни видове проблеми и данни. Но един от най-популярните видове алгоритъм за ML се нарича невронна мрежа (или изкуствена невронна мрежа - Artificial Neural Network (ANN)). Невронните мрежи са моделирани според структурата и функцията на човешкия мозък. Те се състоят от взаимосвързани слоеве от възли (аналогични на невроните), които работят заедно, за да обработват и анализират сложни данни. Невронните мрежи са много подходящи за задачи, които включват идентифициране на сложни модели и връзки в големи количества данни.

Най-простата форма на ML се нарича контролирано обучение (Supervised Learning (SL)), което включва използването на етикетирани набори от данни за обучение на алгоритми за класифициране на данни или точно прогнозиране на резултатите. При контролираното обучение се свързва всеки пример за обучение с изходен етикет. Целта е моделът да научи съпоставянето между входове и изходи в данните за обучение, така че да

може да предвиди етикетите на нови данни, които не са срещнати до момента.

DL е подмножество на ML, което използва многопластови невронни мрежи, наречени дълбоки невронни мрежи (Deep Neural Networks (DNN)), които по-точно симулират сложните процеси за вземане на решения в човешкия мозък. DNN включват входен слой, най-малко три, но обикновено стотици скрити слоеве, и изходен слой, за разлика от невронните мрежи, използвани в класически модели за ML, които обикновено имат само един или два скрити слоя. Тези множество слоеве позволяват неконтролирано обучение (Unsupervised learning). Те могат да автоматизират извличането на функции от големи, немаркирани и неструктурирани набори от данни и да правят свои собствени прогнози за това какво представляват данните. Тъй като DL не изисква човешка намеса, то позволява ML в огромен мащаб. Той е много подходящ за обработка на естествен език (Natural Language Processing - NLP), компютърно зрение и други задачи, които включват бърза и точна идентификация на сложни модели и връзки в големи количества данни. Различни форми на DL са в основата на повечето от приложенията за ИИ в живота ни днес.

DL също позволява:

- Полуконтролирано обучение (Semi-Supervised Learning), което съчетава контролирано и неконтролирано обучение чрез използване както на обозначени, така и на немаркирани данни за обучение на модели, изпълняващи задачи за класификация и регресия;
- Самоконтролирано обучение (Self-Supervised Learning), което генерира неявни етикети от неструктурирани данни, вместо да разчита на етикетирани набори от данни за контролни сигнали;
- Обучение с подсилване (Reinforcement Learning), което учи чрез проба-грешка и функции на възнаграждение, а не чрез извличане на информация от скрити модели;
- Трансферно обучение (Transfer Learning), при което знанията, придобити чрез една задача или набор от данни, се използват за подобряване на производителността на модела при друга свързана задача или различен набор от данни (6).

Изброените функции правят ИИ мощен инструмент с многобройни приложения във фармацията, включително откриване на нежелани лекарствени реакции, извършване на пазарен анализ и определяне на позиционирането на продукта на пазара. Едно от потенциалните приложения на ИИ във фармацевтичния сектор е при откриване на нови лекарства. ИИ може да се прилага за ефективно решаване на проблеми с дизайна на лекарства и обработка на големи бази данни с цел разработване на оптимални решения.

1. Използване на ИИ в лекарствения дизайн

Традиционно процесът на откриване на нови лекарства включва използването на голямо разнообразие от технологии и експертиза. Обикновено откриването и разработването на лекарството отнема милиарди долари и десетки години (средно 15 години), за да се реализира един-единствен продукт на пазара.

Процесът на откриване на потенциални нови лекарства (табл. 1) обикновено отнема 7–10 години и разходи между 600 и 800 милиона долара. След това всички открити съединения (приблизително 200) навлизат в етап на предклинично тестване и едва около 5 от тях могат да достигнат до следващия етап - клинично тестване. Това е дълъг и скъп процес, който продължава 6–12 години и разходите могат да достигнат милиарди долари. Молекулите, преминали клиничните тестове, могат да бъдат пуснати на пазара след одобрение от съответните компетентните органи, например Агенцията за контрол на храните и лекарствата на САЩ (FDA) и Европейска агенция по лекарствата (EMA). Този етап отнема 1–2 години и около 50 милиона долара. Сумарно времето, необходимо за пускането на един ле-

Табл. 1. Продължителност на процеса на създаване и допускане на фармацевтичния пазар на нова лекарствена молекула

Етап	**Продължителност**	**Разходи**
Откриване на лекарствена молекула	7–10 години	60 –800 милиона долара
Предклинично тестване	6–12 години	1,2–1,4 милиарда долара
Одобрение от компетентни органи FDA/EMA	1–2 години	~ 50 милиона долара
Общо	**1–26 години**	**1,8–2,5 милиарда долара**

карствен продукт на пазара, е около 24 години и коства няколко милиарда долара (8).

В областта на дизайна на лекарства ролята на ИИ е да подобри значително процеса чрез ориентиране на изследователите в голям набор от данни, прогнозиране на потенциалните лекарствени кандидати (3–5), идентифициране на активни съединения и по този начин ускоряване на процеса на разработване на лекарства. Този напредък се постига чрез способността на ИИ да анализира широк спектър от потенциални лекарствени молекули и да предскаже техния афинитет на свързване, рационализирайки пътя от концепция до осъществяване. Същността на дизайна на лекарствата се крие в откриването на малки молекули, които отговарят на набор от критерии: фармакологична ефикасност, благоприятен профил на безопасност, подходящи химични и биологични свойства. Традиционните методи в лекарствения дизайн се сблъскват с предизвикателства, някои от които са:

- **Нисък процент на успеваемост**: Много традиционно разработени лекарства не успяват да преминат през клинични изпитвания поради непредвидени проблеми с безопасността или неефективност при хора, дори и да изглеждат обещаващи в първоначалните тестове;
- **Продължително време и разходи**: Разработването на лекарство чрез традиционни методи може да отнеме десетилетие или повече и да струва милиарди долари. Това се дължи на обширните тестове, необходими на всеки етап;
- **Ограничен избор на мишени**: Традиционните методи често са насочени за откриване на лекарства за комплексни заболявания с множество причинители;
- **Неточни модели на заболяванията**: Традиционно използваните модели може да не представят напълно сложността на човешкото заболяване, което води до подвеждащи резултати относно ефикасността на лекарството;
- **Неуспешно преминаване от предклинични към клинични изпитвания**: Резултатите, наблюдавани при първоначално изпитване с клетки или животни, често се различават от тези при хора, което води до загуба на време и ресурси (7).

Ниската ефективност и високата цена на конвенционалните методи се превръщат в основна пречка пред откриването на нови лекарства. Следователно разработването на методи за справяне с тази трудоемка и скъпа задача е от съществена необходимост.

Ролята на ИИ е да преодолее тези затруднения, повишавайки ефективността на процеса на разработване на лекарства.

Откриването на лекарства е сложен процес на идентифициране на активни съединения с терапевтични ефекти за специфични заболявания. Традиционно високопроизводителни техники за скрининг се използват за сканиране на хиляди различни съединения едно по едно, но тези методи често отнемат време и са скъпи. В резултат на това изследователи и фармацевтични компании прилагат алгоритми на база ИИ, за да революционизират процеса на откриване на лекарства.

Фигура 1. Сфери на приложение на изкуствен интелект в лекарствения дизайн

Техниките за SL могат да помогнат за идентифициране на потенциални мишени за лекарства чрез анализиране на биологични данни. SL използва достоверни набори от данни за обучението на алгоритми, които класифицират данни или прогнозират възможните резултатите. Чрез обучение базирано на данни, включващи информация за генетични характеристики и тяхната връзка с лекарствения отговор или развитието на заболяването, ИИ може да генерира примерни молекули и да идентифицира потенциални мишени, необходими за предстоящи изследвания (1,2).

1.1. Употреба на ИИ в *de novo* дизайн на лекарства

Някои предизвикателства на *de novo* дизайна на лекарства са предсказването на биоактив-

ността на нови молекули, генерирането на синтетични съединения и ефективното им изследване. Тук ролята на ИИ е да ускори откриването на нови, безопасни и ефективни терапевтични средства.

За да може едно лекарство да прояви своето терапевтично действие, то трябва първо да взаимодейства и да се свърже с рецепторния протеин. Това взаимодействие може да бъде демонстрирано чрез ИИ (3,4).

ИИ позволява ефективното анализиране на голям брой кандидати за лекарства, които имат потенциал за свързване с конкретен таргет. Чрез симулиране на химични взаимодействия и прогнозиране на афинитета на свързване ИИ помага на изследователите да подберат съединения за експериментално тестване чрез анализиране на обширни бази данни, за да намерят съединения с желани свойства за свързване с конкретен таргет, което значително намалява времето и разходите.

Алгоритмите за контролирано обучение могат да се използват и за прогнозиране на активността или свойствата на новите кандидати за лекарства чрез обучение върху набор от данни за молекули и техните действия.

Поради факта, че много заболявания са свързани с нарушения във функцията на протеините, основна цел в дизайна на лекарства е изследване на нови протеинови структури. Структурният дизайн има за цел да идентифицира малки молекули, които могат селективно да взаимодействат с протеинови таргети. Традиционното прогнозиране на триизмерната структура на протеините е скъпо, отнема време и е с ограничена точност. Ролята на ИИ в този случай е прецизното предсказване на вторичните протеинови структури и картографирането на протеиновите взаимодействия, като по този начин подобряват разбирането за връзката между структура и последователност. Целта е да се използва DL за прогнозиране на 3D протеинови структури с повишена точност, улесняване на изследването на протеин-протеиновите взаимодействия и напредък в областта на структурния дизайн на лекарства. Това интегриране на ИИ (в частност DL) в дизайна на лекарства представлява значителен напредък, който може да доведе до оптимизиране на скоростта, ефективността, разходите и успеваемостта.

В табл. 2 са представени софтуерни приложения, базирани на ИИ, които се използват в лекарствения дизайн (1).

Табл. 2. Софтуерни приложения, базирани на ИИ, използвани в лекарствения дизайн (1)

Софтуер	**Детайли**
DeepNeuralNetQSAR	Система, управлявана от изчислителни инструменти, които подпомагат откриването на молекулярната активност на съединенията
DeepChem	Multilayer perceptron модел, който използва базирана на Python ИИ система, за да намира подходящи кандидати при разработването на нови лекарства
ORGANIC	Инструмент за генериране на молекули с желани свойства
PotentialNet	Използва невронни мрежи за прогнозиране на афинитета на свързване на лиганди
DeltaVina	Функция за повторно оценяване на афинитета на свързване лекарство-лиганд
DeepTox	Софтуер, който предсказва токсичността на общо 12000 лекарства
AlphaFold	Предсказва 3D структурата на протеините

1.2. Употреба на ИИ при изследване на токсичност и странични ефекти

Интегрирането на ИИ в предклиничните изпитвания може да ограничи тестването върху животни в процеса на разработване на нови лекарства благодарение на многобройните функции и приложения.

Способността на алгоритмите на ИИ да анализират голям обем от данни може да предскаже токсичността на съединенията, което ограничава нуждата от тестове върху животни за откриване на странични ефекти. Друго предимство пред тестването върху животни е, че благодарение на възможността на ИИ да симулира биологични процеси, може да предскаже ефективността на лекарствата и да идентифицира потенциални взаимодействия с други вещества. Чрез анализиране на голяма база фармакокинетични данни ИИ може да определи най-ефективната доза на лекарството, намалявайки броя на животните, използвани за съответните изследвания. Organ on a chip е модел, който имитира човешки органи и тъкани, предоставяйки по-точни данни за човека, което елиминира нуждата от използването на животни (3,4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трудностите, които могат да се срещнат в процеса на лекарствения дизайн, са многобройни и ролята на изкуствения интелект е да се справи успешно с тях. Той предоставя възможност за ускоряване на процеса на откриване на лекарства, като едновременно с това може да намали разходите, необходими за провеждане на предклинични и клинични проучвания, както и да подобри етичните аспекти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abbas MKG, Rassam A, Karamshahi F, Abunora R, Abouseada M. 2024. The Role of AI in Drug Discovery. ChemBioChem. 25(14):e202300816
2. Arabi AA. 2021. Artificial intelligence in drug design: algorithms, applications, challenges and ethics. Future Drug Discovery. 3(2):FDD59
3. Ghosh A, Choudhary G, Medhi B. 2024. The pivotal role of artificial intelligence in enhancing experimental animal model research: A machine learning perspective. Indian Journal of Pharmacology. 56(1):1–3
4. Maschmeyer I, Kakava S. 2020. Organ-on-a-Chip. In Microfluidics in Biotechnology, ed J Bahnemann, A Grünberger. 179:311–42. Cham: Springer International Publishing
5. Mihaylova S, Tsvetkova A, Georgieva E, Vankova D. 2024. Bioactive Phyto-Compounds with Antimicrobial Effects and AI: Results of a Desk Research Study. Microorganisms. 12(6):1055
6. Stryker C, Kavlakoglu E. 2024. What is AI? https://www.ibm.com/topics/artificial-intelligence
7. Vora LK, Gholap AD, Jetha K, Thakur RRS, Solanki HK, Chavda VP. 2023. Artificial Intelligence in Pharmaceutical Technology and Drug Delivery Design. Pharmaceutics. 15(7):1916
8. Zhang Y, Luo M, Wu P, Wu S, Lee T-Y, Bai C. 2022. Application of Computational Biology and Artificial Intelligence in Drug Design. Int. J. Mol. Sci.

Момчил Ламбев
Медицински колеж
бул. „Цар Освободител“ 84
Варна, 9000
e-mail: momchil.lambev@mu-varna.bg