

**БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**Факультет прикладной математики и информатики**

**Кафедра дискретной математики и алгоритмики**

Аннотация к дипломной работе

**«De Novo дизайн потенциальных лекарственных препаратов против ХМЛ»**

Макрусева Полина Александровна

Научный руководитель – старший преподаватель кафедры биомедицинской информатики ФПМИ Карпенко А. Д.

Минск, 2024

## Реферат

*Дипломная работа, 53 страницы, 15 рисунков, 3 таблицы, 10 формул, 20 источников*

*Ключевые слова:* МИШЕНЬ, ЛИГАНД, ТИРОЗИНКИНАЗА, BCR-ABL, ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ, МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ, ФАРМАКОФОР, НЕЙРОННАЯ СЕТЬ, УСЛОВНЫЙ ВАРИАЦИОННЫЙ АВТОЭНКОДЕР, МАССА, ЛИПОФИЛЬНОСТЬ, TPSA.

*Объектом исследования* является *de novo* дизайн потенциальных лекарственных препаратов, а также нативная и мутантные формы BCR-ABL тирозинкиназы.

*Предметом исследования* являются модели генеративных нейронных сетей для генерации потенциальных ингибиторов.

*Целью работы* является поиск и генерация потенциальных лекарственных препаратов против хронического миелолейкоза.

*В ходе работы* нативная BCR-ABL тирозинкиназа, а также BCR-ABL тирозинкиназа с точечной мутацией в участке T315I были выбраны в качестве биологических мишеней. Ингибирование этих мишеней может привести к блокированию их активности, и, соответственно, к лечению ХМЛ. Были изучены различные методы машинного обучения, используемые в сфере разработки лекарственных препаратов. Проведен виртуальный скрининг и молекулярный докинг для обеих форм тирозинкиназы. Реализована генеративная модель условного вариационного автоэнкодера, обладающая способностью генерировать соединения с заданными значениями массы, липофильности и TPSA. Проведен анализ сгенерированных соединений и получена оценка их взаимодействия с обеими тирозинкиназами с помощью молекулярного докинга.

*Полученная в результате работы модель* может быть использована для генерации молекул, которые бы с небольшим отклонением, обладали заданными свойствами, и, следовательно, может быть использована в процессе разработки лекарственных препаратов.

## Abstract

*Diploma thesis, 53 pages, 15 figures, 3 tables, 10 formulas, 20 sources.*

**Keywords:** TARGET, LIGAND, TYROSINE KINASE, BCR-ABL, VIRTUAL SCREENING, MOLECULAR DOCKING, PHARMACOPHORE, NEURAL NETWORK, CONDITIONAL VARIATIONAL AUTOENCODER, WEIGHT, LIPOPHILICITY, TPSA.

*The object of research* is de novo design of potential drugs; native and mutant forms of BCR-ABL tyrosine kinase.

*The subject of study* is models of generative neural networks for the generation of potential inhibitors.

*The aim of this work* is to search and generate potential drugs against chronic myeloid leukemia.

*In the course of the work*, native BCR-ABL tyrosine kinase, as well as BCR-ABL tyrosine kinase with a point mutation in the T315I region were selected as biological targets. Inhibition of these targets can lead to blocking their activity, and therefore will help with curing CML. Various machine learning techniques used in drug development have been studied. Virtual screening and molecular docking were performed for both forms of tyrosine kinase. A generative model of a conditional variational autoencoder, which has the ability to generate compounds with given values of mass, lipophilicity and TPSA, was implemented. This model was used to generate new compounds. The generated compounds were analyzed, their binding energy with both tyrosine kinases was predicted using molecular docking.

*The resulting model* can be used to generate molecules that, with little deviation, have desired properties, and therefore can be used in the drug development process.