

Адылова Фотима Туйчиевна^{1*}, Нормахаматов Нодирали Сохобаталиевич², Давронов Рифкат Рахимович¹

ВЫЧИСЛИТЕЛЬНАЯ ПОЛИФАРМАКОЛОГИЯ - НОВЫЙ ЭТАП ОТКРЫТИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1) Институт математики им.В.И.Романовского АН РУз

2) Ташкентский фармацевтический институт МЗ РУз

*e-mail: fatadilova@mathinst.uz

В последние годы стоимость разработки лекарств резко возросла вместе с высоким уровнем неудачных клинических испытаний. Для решения этой проблемы используется альтернативный подход, известный как полифармакология, который предназначен для изучения взаимодействия малых молекул с несколькими мишенями. В данной статье представлены вычислительные методы для разработки более эффективных лекарств, поскольку такой подход позволяет изучать нецелевые действия и облегчает репозиционирование лекарственных средств в фармацевтической промышленности.

Ключевые слова

Лекарственная полифармакология, многоцелевые лиганды, перепрофилирование лекарственных средств, компьютерный дизайн лекарств, предсказание *in silico*.

Введение. С начала 20-го века концепция «препаратов общего действия» служила основой для открытия и разработки лекарств. Согласно этой концепции, лекарственное средство должно разрабатываться с максимальной селективностью по отношению к цели (мишени) для конкретного заболевания. Классические исследования QSAR/QSPR были выполнены с обучающими наборами соединений, активными по отношению к одной мишени; часто все соединения также принадлежали к одному и тому же химическому ряду. Появление высокопроизводительных технологий скрининга и применение разнообразных анализов позволило проводить скрининг большего числа молекул. В настоящее время общепринято, что большинство фармацевтических агентов взаимодействуют с несколькими, а иногда и со множеством биологических мишеней. Это часто вызывает полезные терапевтические эффекты из-за аддитивных или синергических фармакологических эффектов [1].

Подход «одно лекарственное средство, одна цель, одно заболевание» помог разработать препараты, которые воздействуют на конкретные цели, и понять молекулярные механизмы их взаимодействия. Однако, в последнее время растет число неудачных клинических испытаний, поэтому общесистемное понимание нацеливания

(таргетинга) малых молекул и предсказания побочных эффектов задолго до клинических испытаний может помочь снизить затраты на разработку лекарств. Чтобы решить эту проблему, Paolini et al. составили карту глобального фармакологического пространства, собрав набор данных из 276 122 активных соединений, и выявили, что ~ 35% соединений обладают активностью против более чем одного рецептора [2]. Это и есть полифармакология, характеризующаяся способностью одного агента взаимодействовать с несколькими рецепторами и корректировать их.

Недавно была выявлена природа некоторых лекарственных средств для новых применений в лечении различных заболеваний, известных как репозиционирование лекарств. Повторное использование ранее одобренных лекарств значительно сокращает время и затраты на разработку лекарств по сравнению с разработкой новых соединений из совершенно новых каркасов, поскольку предыдущие исследования и клинические испытания предоставляют ценные данные о фармакокинетике/фармакодинамике (ФК/ФД) и профилях токсичности лекарств.

Благодаря своим потенциальным применениям и недавним успехам, полифармакология вызвала большой интерес [3, 4]. В полифармакологии одной из наиболее важных целей является рациональная

УДК 004.89

разработка соединений, которые действуют на несколько ключевых мишеней, управляющих патогенезом данного заболевания. Для достижения этих целей необходимо разработать современные вычислительные методы обработки данных, построения моделей и количественных прогнозов. В последние годы были разработаны полифармакологические базы данных, включая STITCH [5], Polypharma [6], SuperTarget [7], IBIS [8] и SIDER [9]. Такие инструменты, как PyMine, объединяют соответствующие данные о заболеваниях с химической структурой и обеспечивают удобную платформу, которую потенциально можно использовать для полифармакологических исследований [10]. Различные методы, которые можно использовать для предсказания неизвестных мишеней для малых молекул, можно разделить на три категории: структурные методы, методы на основе лигандов и системные биологические методы.

Цель исследования. Целью данного исследования является анализ последних достижений в области полифармакологии - возможности, достоинства и перспективы применения этих методов в разработке лекарственных средств. В обзоре [11] приводится сводка последних вычислительных методов, которые использовались для изучения полифармакологии лекарственных средств.

Материалы и методы исследования

Следующие критерии рассмотрения исследований использованы для обзора литературных источников по вычислительным методам разработки более эффективных лекарственных средств.

Подборка исследований по тематике, в том числе:

анализ существующих материалов и формирование нового подхода к проблеме;

сравнение результатов исследований, полученных на данный момент, и проверка обоснованных результатов и выводов;

показать отличие актуальной проблемной ситуации от выводов в работах, опубликованных на сегодняшний день, то есть продемонстрировать научную новизну и научный вклад;

формирование актуальности исследования и обоснование важности проблемы;

формирование терминологии по актуальным вопросам;

определить основные методы исследования, используемые при изучении проблемы.

Результаты и их обсуждение

Проведен сравнительный и аналитический анализ результатов научных исследований, представленных местными и международными публикациями по вычислительным методам разработки более эффективных лекарственных средств с 2000 г. по настоящее время. По ним были классифицированы и охарактеризованы методы математического моделирования, которые широко используются во всем мире при разработке новых лекарств. Они были последовательно проанализированы на протяжении всего обзора.

Методы, основанные на структуре

Обратный докинг (стыковка) небольших молекул (лиганды) с активными участками рецептора является одним из наиболее широко используемых структурных методов, основной целью которого является стыковка небольшой молекулы с сайтами связывания нескольких мишеней для идентификации попаданий. В отличие от традиционных алгоритмов докинга, в которых небольшие молекулы оцениваются и ранжируются, в обратном докингеранжируются рецепторы-мишени в соответствии с их оценками.

Теоретически все доступные алгоритмы стыковки должны уметь выполнять обратную стыковку. Однако основная проблема заключается в обработке большого количества структур макромолекул и реализации функций оценки, которые могли бы точно ранжировать мишени, а не малые молекулы. Было обнаружено, что традиционные функции оценки, используемые в современных алгоритмах стыковки, недостаточны для точного и надежного ранжирования целей [12, 13]. Эти исследования показывают, что для точного ранжирования мишеней в полифармакологических прогнозах необходимы новые, специфические для мишени оценочные функции. Поэтому в последние годы были разработаны INVDOCK [14], TarFisDock [15] и idTarget [16]. INVDOCK использовался во многих исследованиях, которые предсказывали множественные мишени для конкретных лигандов [17-20].

УДК 004.89

Сходство сайтов связывания. В дополнение к обратной стыковке поиск сайтов связывания на основе сходства также часто используется для прогнозирования мишени. Он основан на предположении, что структурно похожие белки имеют сходную молекулярную функцию и, вполне вероятно, что они связываются со структурно подобными соединениями. Большинство этих инструментов используют некоторые варианты геометрических паттернов, в которых трехмерные координаты белков преобразуются в упрощенные паттерны, которые можно сравнивать. Геометрическое сопоставление триплетов является наиболее часто используемой стратегией, а триплеты выравниваются на основе измерения расстояний между каждым из них [21, 22].

Обратное моделирование фармакофора. Недавно были разработаны фармакофорные методы для картирования структурных фармакофорных моделей мишеней с фармакофорными свойствами малых молекул [23, 21]. Один из таких инструментов, PharmMapper, разработан Liu et al. для предсказания мишеней малой молекулы путем обратного сопоставления конформации малой молекулы с фармакофорами рецептора.

Моделирование молекулярной динамики (МД). Моделирование МД часто используется для изучения термодинамики и кинетики взаимодействий лекарственное средство-рецептор. Wade et al. опубликовали TRAPP (TRansient Pocket in Proteins), - инструмент для обнаружения, анализа и визуализации временных карманов связывания в белках с использованием данных конформационного ансамбля, полученных в результате моделирования МД [24]. Другим широко используемым и успешным подходом являются модели Маркова (Markov State Models, MSM) с алгоритмами кластеризации и ансамблевыми данными, сгенерированными из моделирования МД [25]. Очевидно, что эти недавно выявленные временные карманы, могут быть использованы для разработки полифармакологических агентов или в исследованиях повторного назначения лекарств.

Многоцелевой дизайн лекарств на основе фрагментов. Небольшое количество фрагментов может охватывать обширное

пространство химического поиска, и, таким образом, подходы, основанные на фрагментах, повышают вероятность обнаружения совпадений и помогают в разработке новых соединений [26, 27].

Методы на основе лигандов

Предсказание неизвестных мишеней с использованием методов на основе лигандов основано на свойствах и активности соединений. Одним из важных предположений, является то, что структурно сходные соединения связываются со сходными мишенями. Известные методы, -ансамблевый подход подобия (SEA) [28] аналогичен методу, применяемому в Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) [29]. В качестве альтернативы Zauhar et al. разработал ShapeSignature, - новый метод поиска сходства лигандов на основе фрагментов [30]. Эта программа использует алгоритм триангулятора гладкой поверхности (Smooth Surface Triangulator, SMART) для создания поверхности лиганда.

В настоящее время используются различные методы машинного обучения. В сравнительном исследовании которых Ding et al. пришли к выводу, что KBMF2K и PKM работают лучше, чем другие методы [31]. Новая ветвь машинного обучения, известная как глубокое обучение, привлекает повышенное внимание в различных областях, включая разработку лекарственных средств. Основываясь на архитектуре, было предложено несколько различных нейронных сетей, в том числе сверточная нейронная сеть, сеть глубокого кодирования и глубокая машина Больцмана (BM) [32].

Алгоритмы глубокого обучения могут использоваться для интерпретации и понимания особенностей, извлеченных из химических, а также биологических данных. Совсем недавно исследователи использовали алгоритмы глубокого обучения для прогнозирования взаимодействия лекарств с мишенью, перепрофилирования лекарств и изучения их новых фармакологических свойств с использованием данных хемогеномики [33, 34].

Подходы системной биологии

Понимание болезней, особенно сложных, еще никогда не было таким полным с

УДК 004.89

появлением высокопроизводительных методов, позволяющих получать большие объемы данных в таких областях, как геномика, протеомика и т.д. Проект Connectivity Map Project [35], - самая большая коллекция профилей экспрессии генов для болезней, генетических мутаций и действия лекарств, значительно облегчили понимание механизмов болезней и тактик терапии. Hopkins et al. ввел термин «сетевая фармакология» (“Network Pharmacology”) и предположил, что объединение данных хемогеомики с биологией поможет разработать новые подходы к сетям мишеней, вызывающих заболевания (target disease causing networks), а не на один ген/мишень [36].

Основываясь на более чем 56 000 белковых структур и 5 000 лекарств, создана интегрированная платформа для анализа взаимосвязи между лекарственными средствами и их рецепторами [37]. Авторы разработали систему Polypharma, которая включает все лекарственное средство подобные лиганды, которые связываются более чем с двумя различными белками из базы данных PDB [6]. Анализ этих многоцелевых соединений может выявить различия между однонаправленными и многоцелевыми агентами. Стоит отметить, что современные высокопроизводительные методы, такие как RNA-Seq, секвенирование следующего поколения (Next Generation Sequencing, NGS) и обратная белковая фазовая матрица (Reverse Protein Phase Array, RPPA), позволили получить значительный объем данных по экспрессии генов. Имея такие геномные данные по леченым и не леченым образцам пациентов, можно изучить общие функциональные эффекты небольшой молекулы и получить сигнатуры экспрессии генов, которые затем использовать в создании обучающих наборов данных для полифармакологических исследований.

Национальная библиотека интегрированной сетевой программы сотовой подписи (NIH Library of Integrated Network-based Cellular Signature Program, LINCS) (<http://www.lincsproject.org>) представляет собой амбициозную программу, предназначенную для сбора и распространения данных, постоянно генерируемых и обновляемых по всему миру с использованием нескольких передовых методик. База данных, которая содержит более

миллиона профилей экспрессии генов, вызываемых лекарственными средствами, может использоваться для изучения потенциальных лекарственных средств для полифармакологии [38]. Пакет программного обеспечения, Ingenuity® Pathway Analysis, разработанный Qiagen, помогает анализировать и визуализировать данные путем картирования различных химических веществ, и новые сигнальные пути. Другие инструменты, такие как Cystoscape, визуализатор сети молекулярного взаимодействия с открытым исходным кодом, также могут использоваться для прогнозирования в полифармакологии на основе информатики [39].

Полифармакологический дизайн лекарств

Хотя разработка многоцелевого препарата является чрезвычайно сложной задачей, исследователи делают попытки идентифицировать / разработать такие многоцелевые агенты. В последнее время были предприняты усилия по разработке ингибиторов киназ с подходящим полифармакологическим профилем. Этот факт демонстрирует принципиальное доказательство того, что можно разрабатывать сильнодействующие полифармакологические препараты, поэтому эта идея, как ожидается, добавит важные терапевтические преимущества в здравоохранение будущего.

Besnard et al. сообщили об адаптивном алгоритме оптимизации, новом подходе к оптимизации хита, основанном на автоматизированном дизайне соединений с использованием правил преобразования медицинской химии [40]. Этот алгоритм был протестирован с использованием Донепезила, одобренного ингибитора ацетилхолинэстеразы центрального действия, применяемый в терапии болезни Альцгеймера, в качестве отправной точки для разработки новых соединений с проницаемостью через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и селективностью в отношении дофаминовых рецепторов D2 и D4 [40]. 75% предсказаний из 800 изученных взаимодействий лиганд-рецептор были правильными. Это предполагает, что этот метод может быть очень полезен при разработке новых направлений для подходящих полифармакологических профилей.

УДК 004.89

Выводы

Методы вычислительной полифармакологии во многом полагаются на экспериментальные данные для построения моделей, и часто такие данные либо отсутствуют, либо отличаются по качеству. Для анализа сложных данных необходимы более точные методы дата майнинга и методологии картирования.

Полифармакология важна для прогнозирования побочных эффектов новых

лекарственных средств, находящихся в стадии разработки, и особенно полезна для перепрофилирования лекарств. Достижения в искусственном интеллекте (ИИ), особенно в глубоком обучении, перспективны для полифармакологии. В ближайшие несколько лет на базе искусственного интеллекта ожидается рациональный дизайн более мощных, многоцелевых лекарственных средств с меньшими побочными эффектами, хотя на текущем этапе это остается сложной задачей.

Литература:

1. Адылова Ф.Т., Давронов Р.Р. Полифармакология: стратегия виртуального скрининга Журнал теоретической и клинической медицины, Ташкент, № 2(8) 2017, с.53-56].
2. Paolini GV, Shapland RH, van Hoorn WP, et al. Global mapping of pharmacological space. Nat Biotechnol. 2006 Jul; 24(7):805–15. [PubMed: 16841068]
3. Anighoro A, Bajorath J, Rastelli G. Polypharmacology: challenges and opportunities in drug discovery. J Med Chem. 2014 Oct 9; 57(19):7874–87. [PubMed: 24946140]
4. Rastelli G, Pinzi L. Computational polypharmacology comes of age. Front Pharmacol. 2015; 6:157. [PubMed: 26283966]
5. Kuhn M, von Mering C, Campillos M, et al. STITCH: interaction networks of chemicals and proteins. Nucleic Acids Res. 2008 Jan; 36(Database issue):D684–8. [PubMed: 18084021]
6. Reddy AS, Tan Z, Zhang S. Curation and analysis of multitargeting agents for polypharmacological modeling. J Chem Inf Model. 2014 Sep 22; 54(9):2536–43. [PubMed: 25133604]
7. Gunther S, Kuhn M, Dunkel M, et al. SuperTarget and Matador: resources for exploring drug-target relationships. Nucleic Acids Res. 2008 Jan; 36(Database issue):D919–22. [PubMed: 17942422]
8. Shoemaker, Ba; Zhang, D; Tyagi, M; , et al. IBIS (Inferred Biomolecular Interaction Server) reports, predicts and integrates multiple types of conserved interactions for proteins. Nucleic acids research. 2012; 40:D834–40. [PubMed: 22102591]
9. Kuhn M, Letunic I, Jensen LJ, Bork P. The SIDER database of drugs and side effects. Nucleic Acids Res. 2016 Jan 4; 44(D1):D1075–9. [PubMed: 26481350]
10. Chaudhari R, Li Z. PyMine: a PyMOL plugin to integrate and visualize data for drug discovery. BMC Res Notes. 2015; 8:517. [PubMed: 26429562]
11. Rajan Chaudhari, Zhi Tan, Beibei Huang, Shuxing Zhang Computational Polypharmacology: a New Paradigm for Drug Discovery Expert Opin Drug Discov. 2017 March ; 12(3): 279–291. doi:10.1080/17460441.2017.1280024
12. Kellenberger E, Rodrigo J, Muller P, et al. Comparative evaluation of eight docking tools for docking and virtual screening accuracy. Proteins: Structure, Function and Genetics. 2004; 57:225–42.
13. Schomburg KT, Bietz S, Briem H, et al. Facing the challenges of structure-based target prediction by inverse virtual screening. J Chem Inf Model. 2014 Jun 23; 54(6):1676–86. [PubMed: 24851945]
14. Chen YZ, Ung CY. Computer automated prediction of potential therapeutic and toxicity protein targets of bioactive compounds from Chinese medicinal plants. Am J Chin Med. 2002; 30(1):139–54. [PubMed: 12067089]
15. Li H, Gao Z, Kang L, et al. TarFisDock: a web server for identifying drug targets with docking approach. Nucleic Acids Res. 2006 Jul 1; 34(Web Server issue):W219–24. [PubMed: 16844997]
16. Wang JC, Chu PY, Chen CM, et al. idTarget: a web server for identifying protein targets of small chemical molecules with robust scoring functions and a divide-and-conquer docking approach. Nucleic Acids Res. 2012 Jul; 40(Web Server issue):W393–9. [PubMed: 22649057]
17. Yang L, Wang K, Chen J, et al. Exploring off-targets and off-systems for adverse drug reactions via chemical-protein interactome--clozapine-induced agranulocytosis as a case study. PLoS Comput Biol. 2011 Mar; 7(3):e1002016. [PubMed: 21483481]

УДК 004.89

18. Yadav DK, Mudgal V, Agrawal J, et al. Molecular docking and ADME studies of natural compounds of Agarwood oil for topical anti-inflammatory activity. *Curr Comput Aided Drug Des.* 2013 Sep; 9(3):360–70. [PubMed: 23566359]
19. Zhao S, Iyengar R. Systems pharmacology: network analysis to identify multiscale mechanisms of drug action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012; 52:505–21. [PubMed: 22235860]
20. Qiu X, Guo Q, Xiong W, et al. Therapeutic effect of astragaloside IV on bradycardia is involved in up regulating klotho expression. *Life Sci.* 2016 Jan 1; 144:94–102. [PubMed: 26593401]
21. Cross S, Baroni M, Carosati E, et al. FLAP: GRID molecular interaction fields in virtual screening. validation using the DUD data set. *J Chem Inf Model.* 2010 Aug 23; 50(8):1442–50. [PubMed: 20690627]
22. Siragusa L, Cross S, Baroni M, Goracci L, et al. BioGPS: navigating biological space to predict polypharmacology, off-targeting, and selectivity. *Proteins.* 2015 Mar; 83(3):517–32. [PubMed: 25556939]
23. Liu X, Ouyang S, Yu B, et al. PharmMapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach. *Nucleic Acids Res.* 2010 Jul; 38(Web Server issue):W609–14. [PubMed: 20430828]
24. Kokh DB, Richter S, Henrich S, et al. TRAPP: a tool for analysis of transient binding pockets in proteins. *J Chem Inf Model.* 2013 May 24; 53(5):1235–52. [PubMed: 23621586]
25. Li Y, Dong Z. Effect of Clustering Algorithm on Establishing Markov State Model for Molecular Dynamics Simulations. *J Chem Inf Model.* 2016 Jun 27; 56(6):1205–15. [PubMed: 27249546]
26. Bottegoni G, Favia AD, Recanatini M, et al. The role of fragment-based and computational methods in polypharmacology. *Drug Discovery Today.* 2012:23–34. [PubMed: 21864710]
27. Achenbach J, Klingler FM, Blocher R, et al. Exploring the chemical space of multitarget ligands using aligned self-organizing maps. *ACS Med Chem Lett.* 2013 Dec 12; 4(12):1169–72. [PubMed: 24900624]
28. Keiser MJ, Roth BL, Armbruster BN, et al. Relating protein pharmacology by ligand chemistry. *Nat Biotechnol.* 2007 Feb; 25(2):197–206. [PubMed: 17287757]
29. Altschul SF, Gish W, Miller W, et al. Basic local alignment search tool. *Journal of Molecular Biology.* 1990; 215:403–10. [PubMed: 2231712]
30. Zauhar RJ, Gianti E, Welsh WJ. Fragment-based Shape Signatures: a new tool for virtual screening and drug discovery. *Journal of Computer-Aided Molecular Design.* 2013; 27(12):1009–36. [PubMed: 24366428]
31. Ding H, Takigawa I, Mamitsuka H, et al. Similarity-based machine learning methods for predicting drug target interactions: a brief review. *Brief Bioinform.* 2014 Sep; 15(5):734–47. [PubMed: 23933754]
32. Schmidhuber J. Deep learning in neural networks: an overview. *Neural Netw.* 2015 Jan; 61:85–117. [PubMed: 25462637]
33. Hamanaka M, Taneishi K, Iwata H, et al. CGBVS-DNN: Prediction of Compound-protein Interactions Based on Deep Learning. *Mol Inform.* 2016 Aug 12.
34. Tian K, Shao M, Wang Y, et al. Boosting compound-protein interaction prediction by deep learning. *Methods.* 2016 Jul 1
35. Lamb J, Crawford ED, Peck D, et al. The Connectivity Map: using gene expression signatures to connect small molecules, genes, and disease. *Science.* 2006 Sep 29; 313(5795):1929–35. [PubMed: 17008526]
36. Hopkins AL. Network pharmacology. *Nat Biotechnol.* 2007 Oct; 25(10):1110–1. [PubMed: 17921993]
37. Tian L, Zhang S. Mapping drug-target interaction networks. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009; 2009:2336–9. [PubMed: 19965180]
38. Duan Q, Flynn C, Niepel M, et al. LINCS Canvas Browser: interactive web app to query, browse and interrogate LINCS L1000 gene expression signatures. *Nucleic Acids Res.* 2014 Jul; 42(Web Server issue):W449–60. [PubMed: 24906883]
39. Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome research.* 2003; 13:2498–504. [PubMed: 14597658]
40. Besnard J, Ruda GF, Setola V, et al. Automated design of ligands to polypharmacological profiles. *Nature.* 2012 Dec 13; 492(7428):215–20. [PubMed: 23235874]

Адылова Фотима Туйчиевна^{1*}, Нормакхаматов Нодирали Сохобаталиевич²,
Давронов Рифкат Рахимович¹

РАҚАМЛИ ПОЛИФАРМАКОЛОГИЯ — ДОРИ ВОСИТАЛАРИ КАШФ ЭТИШНИНГ ЯНГИ БОСҚИЧИ

1) ЎзР ФА В. И. Романовский номидаги Математика институти.

2) Ўз Р ССВ Тошкент фармацевтика институти

*e-mail: fatadilova@mathinst.uz

Сўнгги йилларда дори ишлаб чиқиш нархи клиник синовлардаги муваффақиятсизликлар каби ўсиб бормокда. Ушбу муаммони ҳал қилиш учун полифармакология деб номланувчи муқобил ёндашув қўлланилади, у кичик молекулаларнинг бир нечта нишонлар билан ўзаро таъсирини ўрганишга мўлжалланган. Ушбу мақола самаралироқ дори воситаларини ишлаб чиқишнинг ҳисоблаш усуллари тақдим этади, чунки бу ёндашув нишондан ташқари биологик фаолликни ўрганишга имкон беради ва фармацевтика саноатида дори воситаларини бошқа янги мақсадларда қўллаш осонлаштиради.

Калит сўзлар

Дори полифармакологияси, кўп нишонли лигандлар, дори воситаларини бошқа янги мақсадларда қўллаш, дори воситаларини компьютер ёрдамида лойиҳалаш, *in Silico* башорат.

Adilova Fotima Tuychievna^{1*}, Normakhamatov Nodirali Sokhobatalievich²,
Davronov Rifkat Rakhimovich¹

COMPUTATIONAL POLYPHARMACOLOGY - A NEW STAGE OF DRUG DISCOVERY

1) V. I. Romanovsky Institute of Mathematics, Academy of Sciences of the the Republic of Uzbekistan

2) Tashkent Pharmaceutical Institute of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

*e-mail: fatadilova@mathinst.uz

In recent years, the cost of drug design has risen sharply along with a high rate of failed clinical trials. To solve this problem, an alternative approach known as polypharmacology is used, which is designed to study the interaction of small molecules with multiple targets. This article presents computational methods to developing more effective drugs, because this approach allows to study the off-target activities and facilitates drug repositioning in the pharmaceutical industry.

Keywords

Drug polypharmacology, multi-targeting ligands, drug repurposing, computer-aided drug design, *in silico* prediction.