کاربردهای هوش مصنوعی در طراحی و توسعهٔ رادیوداروها

تألیف

دکتر مریم صلاحی‌نژاد

پژوهشگر پژوهشگاه علوم وفنون هسته‌ای-پژوهشکدهٔ کاربرد پرتوها

دکتر جهانبخش قاسمی

استاد دانشگاه تهران-دانشکده شیمی

شماره انتشار ۴۷۱۸ **شماره مسلسل ۱۲۲۰۲**

انتشارات دانشگاه تهران

سرشناسه	: صلاحی‌نژاد، مریم، ۱۳۵۵ -
عنوان و نام پدیدآور	: کاربردهای هوش مصنوعی در طراحی و توسعهٔ رادیوداروها/ تألیف مریم صلاحی‌نژاد، جهانبخش قاسمی.
مشخصات نشر	: تهران: دانشگاه تهران، مؤسسه انتشارات، ۱۴۰۳.
مشخصات ظاهری	: ۱۹۴ص.
فروست	: انتشارات دانشگاه تهران؛ شماره انتشار ۴۷۱۸.
شابک (چاپی)	: 978-964-03-7811-3
شابک (الکترونیکی)	: 978-964-03-7812-0
وضعیت فهرست‌نویسی	: فیپا
یادداشت	: کتابنامه.
موضوع	: هوش مصنوعی - - رادیو داروها
موضوع	: Artificial Intelligence - - Radio Pharmaceuticals
موضوع	: رادیو داروها
موضوع	: Radiopharmaceuticals
موضوع	: قاسمی، جهانبخش، ۱۳۴۴ -
شناسه افزوده	: دانشگاه تهران. مؤسسه انتشارات. University of Tehran. Press
رده‌بندی کنگره	: R۸۵۹/۷ ۱۴۰۴
رده‌بندی دیویی	: ۶۱۰/۲۸۵۶۳
شماره کتابشناسی ملی	: ۹۹۵۱۹۱۳

این کتاب مشمول قانون حمایت از حقوق مؤلفان و مصنفان است. تکثیر کتاب به هر روش اعم از فتوکپی، ریسوگرافی، تهیه فایل‌های pdf، لوح فشرده، بازنویسی در وبلاگ‌ها، سایت‌ها، مجله‌ها و کتاب، بدون اجازه کتبی ناشر مجاز نیست و موجب پیگرد قانونی می‌شود و تمامی حقوق برای ناشر محفوظ است.

عنوان: کاربردهای هوش مصنوعی در طراحی و توسعهٔ رادیوداروها

مؤلفان: دکتر مریم صلاحی‌نژاد- دکتر جهانبخش قاسمی

ویراستار ادبی: خدیجه آسیمه

نوبت چاپ: اول

تاریخ انتشار: ۱۴۰۴

شمارگان: ۱۰۰ نسخه

ناشر: مؤسسهٔ انتشارات دانشگاه تهران

چاپ و صحافی: مؤسسه انتشارات دانشگاه تهران

«مسئولیت صحت مطالب کتاب با مؤلفان است»

بها: ۲،۲۰۰،۰۰۰ ریال

خیابان کارگر شمالی – خیابان شهید فرشی مقدم - مؤسسه انتشارات دانشگاه تهران

پست الکترونیک: press @ ut. ac. ir - تارنما: http: // press. ut. ac. ir

پخش و فروش: تلفکس ۸۸۳۳۸۷۱۲

بسم الله الرحمن الرحیم

فهرست مطالب

پیشگفتار مؤلف ..... ز

مقدمهٔ مؤلف ..... ش

فصل اول- تاریخچهٔ روش‌های هوش مصنوعی در توسعهٔ رادیوداروها..... ۱

۱-۱ مقدمه ۱

۱-۲ هوش مصنوعی در طراحی دارو ۳

۱-۳ استفاده از AI در طراحی و توسعهٔ RPها ۴

فصل دوم- رادیوداروها: ساختار و کاربردها ۹

۲-۱ رادیودارو چیست؟..... ۹

۲-۲ ساختار شیمیایی RPها..... ۱۱

۲-۳ کاربردهای تشخیصی RPها ۱۳

۲-۴ توموگرافی رایانه‌ای با گسیل تک‌فوتون (SPECT)..... ۱۴

۲-۵ توموگرافی گسیل پوزیترون (PET) ۱۵

۲-۶ کاربردهای درمانی RPها ۱۸

فصل سوم- طراحی و توسعهٔ رادیوداروها ۲۱

۳-۱ مراحل طراحی و توسعهٔ رادیودارو ۲۱

۳-۱-۱ شناسایی و اعتبارسنجی هدف ۲۳

۳-۱-۲ انتخاب رادیونوکلئید ۲۵

۳-۱-۳ طراحی و انتخاب مولکول حامل..... ۲۶

۳-۱-۴ نشاندارسازی ۲۷

۳-۱-۵ کارآزمایی پیش‌بالینی..... ۲۹

۳-۱-۶ کارآزمایی بالینی و تأیید دارو..... ۳۱

فصل چهارم- روش‌های محاسباتی مبتنی بر فیزیک ۳۳
۴-۱ مقدمه ۳۳
۴-۲ مکانیک مولکولی (MM) ۳۴
۴-۳ مکانیک کوانتومی (QM) ۳۶
۴-۴ روش‌های هیبریدی (QM/MM) ۳۸
۴-۵ کاربرد روش‌های مبتنی بر فیزیک در طراحی RPها ۴۰

فصل پنجم- روش‌های یادگیری ماشینی مبتنی بر داده در طراحی و توسعهٔ RPها ۴۷
۵-۱ مقدمه ۴۷
۵-۲ مطالعهٔ ارتباط کمی ساختار- فعالیت ۵۳
۵-۳ مراحل ساخت مدل کیوسار ۵۳
۵-۳-۱ انتخاب مجموعه‌داده ۵۵
۵-۳-۲ توصیف‌کننده‌های مولکولی ۵۷
۵-۳-۳ انواع توصیف‌کننده‌های مولکولی ۵۸
۵-۳-۴ انتخاب توصیف‌کننده (ویژگی) ۶۰
۵-۳-۴-۱ رگرسیون خطی چندگانهٔ مرحله‌ای ۶۱
۵-۳-۴-۲ الگوریتم ژنتیک ۶۲
۵-۳-۵ مدلسازی یادگیری ماشین ۶۲
۵-۳-۵-۱ رگرسیون خطی چندگانه ۶۳
۵-۳-۵-۲ آنالیز کمترین مربعات جزئی ۶۳
۵-۳-۵-۳ شبکهٔ عصبی مصنوعی ۶۴
۵-۳-۵-۴ انواع شبکهٔ عصبی ۶۷
۵-۳-۵-۵ ماشین بردار پشتیبان ۶۸
۵-۳-۶ پیش‌بینی، ارزیابی اعتبار و تفسیر مدل ۶۹
۵-۴ انواع روش‌های کیوسار ۷۰
۵-۴-۱ کیوسار دوبعدی (2D-QSAR) ۷۱

۵-۴-۱-۱ کیوسار مبتنی بر قطعه ۷۲
۵-۴-۲ کیوسار سه‌بعدی (3D-QSAR) ۷۲
۵-۴-۲-۱ روش آنالیز مقایسه‌ای میدان مولکولی ۷۳
۵-۴-۲-۲ روش آنالیز مقایسه‌ای شاخص‌های شباهت مولکولی ۷۶
۵-۵ پیش‌بینی ویژگی کمپلکس‌های نشاندارشده با روش‌های یادگیری ماشین ۷۶
۵-۶ کیوسار دوبعدی و سه‌بعدی برای پیش‌بینی فعالیت و طراحی RPهای جدید ۷۸

فصل ششم- مدلسازی فارماکوفوری، مدلسازی همسانی و غربالگری مجازی ۸۵
۶-۱ مدلسازی فارماکوفوری ۸۵
۶-۱-۱ اجزای یک مدل فارماکوفوری ۸۷
۶-۱-۲ مدل فارماکوفوری لیگاندمحور ۸۸
۶-۱-۳ مدل فارماکوفوری ساختارمحور ۸۹
۶-۱-۴ کاربرد مدلسازی فارماکوفور در طراحی RPها ۹۰
۶-۲ مدلسازی همسانی ۹۳
۶-۲-۱ مراحل مدلسازی همسانی ۹۳
۶-۲-۱-۱ انتخاب بهترین الگو (ها) ۹۴
۶-۲-۱-۲ تراز کردن توالی الگو و دنبالهٔ هدف ۹۴
۶-۲-۱-۳ ساخت مدل پروتئین هدف ۹۴
۶-۲-۱-۴ اصلاح و بهینه‌سازی مدل ۹۵
۶-۲-۱-۵ ارزیابی و اعتبارسنجی مدل ۹۵
۶-۲-۲ کاربرد مدلسازی همسانی در طراحی RPها ۹۶
۶-۳ غربالگری مجازی ۹۶
۶-۳-۱ جست‌وجوی بانک‌های اطلاعاتی برای استخراج ترکیبات فعال ۹۸
۶-۳-۲ کاربرد غربالگری مجازی در انتخاب کاندیداهای رادیودارویی ۹۹

فصل هفتم- روش‌های شبیه‌سازی رایانه‌ای: داکینگ مولکولی، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی ۱۰۱
۷-۱ مقدمه ۱۰۱
۷-۲ داکینگ مولکولی ۱۰۱
۷-۲-۱ الگوریتم‌های جست‌وجو ۱۰۳
۷-۲-۱-۱ جست‌وجوی مونت‌کارلو ۱۰۳
۷-۲-۱-۲ الگوریتم ژنتیک ۱۰۴
۷-۲-۲ بیان انرژی و امتیازدهی ۱۰۴
۷-۳ داکینگ مولکولی RPها و غربالگری مجازی ۱۰۶
۷-۴ شبیه‌سازی دینامیک مولکولی ۱۱۳
۷-۴-۱ مراحل شبیه‌سازی دینامیک مولکولی ۱۱۴
۷-۴-۱-۱ آماده‌سازی ساختارهای اولیه ۱۱۴
۷-۴-۱-۲ انتخاب مناسب پارامترهای میدان نیرو ۱۱۵
۷-۴-۱-۳ تعیین پارامترهای شبیه‌سازی و متعادل‌سازی ۱۱۶
۷-۴-۱-۴ مرحلهٔ شبیه‌سازی ۱۱۷
۷-۴-۱-۵ توصیف و تحلیل نتایج شبیه‌سازی و محاسبهٔ کمیت‌ها ۱۱۸
۷-۴-۲ کاربرد شبیه‌سازی MD در طراحی RPها ۱۱۹

فصل هشتم- چالش‌ها و رویکردهای آتی هوش مصنوعی در طراحی و توسعهٔ RPها .. ۱۲۳

منابع ۱۲۹

اصطلاحات تخصصی (واژه‌نامه) ۱۶۱

نمایه ۱۷۵

فهرست شکل‌ها

شکل ۱-۱ کاربردهای هوش مصنوعی، یادگیری ماشینی و یادگیری عمیق در مراحل مختلف طراحی دارو ۵
شکل ۱-۲ تعداد مقالات منتشرشده (از ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۲) که از یک یا چند تکنیک CADD برای طراحی و توسعهٔ رادیوداروها استفاده کرده‌اند. ۸
شکل ۲-۱ ساختار کلی یک رادیودارو ۱۲
شکل ۲-۲ اصول تصویربرداری PET از مغز با استفاده از فروپاشی رادیونوکلئیدهای C-۱۱ تا B-۱۱ ..... ۱۳
شکل ۳-۱ مراحل طراحی و توسعهٔ رادیوداروها با روش‌های متداول این‌سیلیکو قابل‌استفاده برای هر مرحله ۲۲
شکل ۳-۲ انواع روش‌های شناسایی هدف ۲۳
شکل ۳-۳ روش‌های نشاندارسازی یک بیومولکول ۲۷
شکل ۴-۱ برهم‌کنش‌های اصلی در مدل توپ و فنریک مولکول فرضی در روش MM ۳۵
شکل ۴-۲ استفاده از روش‌های QM/MM در طراحی دارو برای مطالعات برهم‌کنش‌های لیگاند / پروتئین .. ۴۰
شکل ۵-۱ روش‌های متداول یادگیری ماشین نظارت‌شده و بدون نظارت در کاربردهای طراحی دارو ... ۵۰
شکل ۵-۲ گردش کار متداول در مطالعات مدلسازی QSAR/QSPR ۵۴
شکل ۵-۳ چند توصیف‌کنندهٔ متداول برای یک مولکول ۵۹
شکل ۵-۴ تجزیهٔ ماتریس X و Y به دو ماتریس کوچک‌تر در روش PLS ۶۴
شکل ۵-۵ دو نما از شمای کلی یک شبکهٔ عصبی مصنوعی (ANN) ۶۵
شکل ۵-۶ انواع توابع انتقال: (الف) تابع انتقال پله‌واحد یا حدسخت؛ (ب) تابع انتقال خطی (ج)؛ تابع انتقال سیگموئیدی؛ (د) تابع انتقال گوسی. ۶۶
شکل ۵-۷ نوع و چگونگی محاسبهٔ توصیف‌کننده‌های مولکولی براساس بعد آنها ۷۱
شکل ۵-۸ محاسبهٔ MIF در یک جعبهٔ گریدبندی‌شده با پروب آب (H_2O) ۷۴
شکل ۵-۹ الف) ترکیبات همتراز آنتی‌بیوتیک‌های کینولون نشاندارشده با Tc-99m و ب) نقشهٔ خطوط همتراز فضایی مدل CoMFA برای جذب کبدی براساس فعال‌ترین ترکیب (Gatifloxacin) ۷۵
شکل ۵-۱۰ نقشهٔ خطوط همتراز مدل‌های CoMFA (f, g) و CoMSIA (h, i) ۸۲
شکل ۶-۱ A) ویژگی‌های فارماکوفوری اصلی با نمایش هندسی ۸۶
شکل ۶-۲ تولید فارماکوفور براساس داده‌های موجود ۸۷
شکل ۶-۳ مدلسازی فارماکوفوری لیگاندمحور و ساختارمحور به‌همراه انواع کاربردهای آن ۸۹

شکل ۶-۴ مراحل کلی روش مدلسازی همسانی ۹۵
شکل ۶-۵ غربالگری مجازی با دو رویکرد لیگاندمحور و ساختارمحور ۹۷
شکل ۷-۱ مراحل کلی روش داکینگ مولکولی..... ۱۰۲
شکل ۷-۲ مراحل کلی روش دینامیک مولکولی ۱۱۴
شکل ۷-۳ تغییرات RMSD در مطالعهٔ MD پروتئین hG_6PD با شلاتورهای Tc-99m شامل MDP، DTPA و DMSA..... ۱۱۷
شکل ۷-۴ نمایش سه‌بعدی برهم‌کنش‌های پروتئین hG_6PD با شلاتورهای Tc-99m شامل MDP، DTPA و DMSA در شبیه‌سازی MD..... ۱۲۰

فهرست جدول‌ها

جدول ۲-۱ نام و ساختار شیمیایی RPهای موردتأیید FDA و کاربردهای پزشکی آنها ۱۰
جدول ۲-۲ متداول‌ترین رادیونوکلئیدها برای تصویربرداری SPECT و PET با نیمه‌عمر و انرژی گاما (SPECT) و پوزیترون (PET) ۱۴
جدول ۴-۱ تفاوت دو روش محاسباتی MM و QM ۳۸
جدول ۴-۲ مطالعات روش‌های MM، QM و QM/MM برای طراحی RPها به‌همراه رادیونوکلئید و کاربرد آنها ۴۱
جدول ۵-۱ کاربرد روش‌های یادگیری ماشینی مبتنی بر داده برای مدلسازی و پیش‌بینی خواص RPها به همراه رادیونوکلئید، نوع لیگاند، روش مدلسازی و خاصیت موردنظر ۷۷
جدول ۵-۲ مدل‌های کیوسار کلاسیک در مطالعات طراحی و بهینه‌سازی RPها ۷۹
جدول ۵-۳ مدل‌های کیوسار سه‌بعدی در مطالعات طراحی و بهینه‌سازی RPها ۸۴
جدول ۶-۱ مدل‌های فارماکوفوری در مطالعات طراحی و بهینه‌سازی RPها ۹۲
جدول ۷-۱ روش‌های داکینگ مولکولی در طراحی و توسعهٔ RPها به‌همراه نام رادیونوکلئید، لیگاندها و اهداف پروتئینی ۱۰۹
جدول ۷-۲ مطالعات شبیه‌سازی MD در طراحی و توسعهٔ RPها، رادیونوکلئید، هدف پروتئینی، نوع لیگاند و کاربرد آنها ۱۲۲

پیشگفتار مؤلف

در سال‌های اخیر، استفاده از رادیوداروها برای درمان و تصویربرداری تشخیصی غیرتهاجمی برای بسیاری از بیماری‌ها رشد چشمگیری داشته است. روند طولانی و هزینه‌بر روش‌های کشف و توسعهٔ رادیوداروهای جدید توسعهٔ استراتژی‌های کارآمدتر برای این فرایند را ضروری کرده است. روش‌های طراحی دارو به کمک رایانه یا به‌اختصار CADD، در دو دههٔ گذشته به روش‌هایی مؤثر و کارآمد برای کشف، طراحی و بهینه‌سازی داروها و مواد شیمیایی با خواص دلخواه تبدیل‌شده‌اند. روش‌های CADD شامل طیف وسیعی از رویکردهای نظری و محاسباتی هستند که در رایانه قابل‌انجام‌اند و از تمامی ابزارهای محاسباتی و شبیه‌سازی (شامل آمار توصیفی، رگرسیون، ، یادگیری ماشین و یادگیری عمیق) برای رسیدن به نتایج دقیق و معتبر استفاده می‌کنند. این روش‌ها سریع، انعطاف‌پذیر و به‌اندازهٔ کافی دقیق هستند تا موجب اقناع پژوهشگران و صنعتگران در استفاده از آنها در کشف مولکول‌ها و مواد جدید شوند. با رشد انفجاری هوش مصنوعی و کاربردهای گستردهٔ آن، بی‌شک روش‌های طراحی دارو نیز با تغییرات شگرفی مواجه خواهند شد. به‌نظر می‌رسد به‌زودی روش‌های این‌سیلیکو تا حد زیادی جایگزین روش‌های برون‌تنی و درون‌تنی خواهند شد.

صنعت رادیوداروها نیز اگرچه کمی دیرتر شروع به بهره‌مندی از پیشرفت‌های سریع روش‌های محاسباتی کرده است، در دو دههٔ اخیر تعداد مقالات و مستندات علمی چاپ‌شده در این حوزه به‌عنوان شاخص میزان استفادهٔ محققان از این روش‌ها، روند روبه‌افزایشی را نشان داده است.

هدف این نوشتار افزایش آگاهی جامعهٔ تحقیقاتی و صنعتی دربارهٔ قابلیت‌های مدلسازی محاسباتی و شبیه‌سازی و تأکید بر ظرفیت بالقوهٔ این روش‌ها برای تسریع و کاهش هزینه‌های تولید و توسعهٔ رادیوداروها و رادیوردیاب‌های مفید با کاربردهای بالینی است.

مقدمهٔ مؤلف

فصل اول این کتاب با تمرکز بر تعریف هوش مصنوعی و تاریخچه‌ای از کاربرد روش‌های هوش مصنوعی در توسعهٔ رادیوداروها آغاز می‌شود. در فصل بعد، نمایی کلی از رادیوداروهای درمانی و تشخیصی و مراحل مربوط به طراحی و توسعهٔ رادیوداروها ارائه می‌شود تا خوانندگانی که با این دسته از داروها آشنایی چندانی ندارند، بتوانند به شناختی کلی از رادیوداروها دست پیدا کنند. مراحل توسعه و تولید یک رادیودارو به‌تفکیک بررسی شده است و به انواع ابزارهای محاسباتی به‌کاررفته در هر مرحله اشاره گردیده است. در فصل‌های بعدی، همهٔ روش‌های طراحی محاسباتی مورداستفاده در مطالعات رادیودارو، از جمله مکانیک مولکولی، مکانیک کوانتومی، داکینگ و دینامیک مولکولی، مدلسازی فارماکوفوری و یادگیری ماشین مبتنی بر داده به‌همراه کاربرد هر روش در توسعهٔ رادیوداروها، شرح داده خواهد شد. برای کاربردی بودن مطالب این کتاب، در هر فصل، مقالات و مطالعات کلیدی دربارهٔ استفاده از تکنیک‌های CADD که تاکنون برای طراحی و توسعهٔ رادیوداروها یا رادیوردیاب‌ها به کار رفته‌اند، بررسی شده است. در نهایت، به چالش‌های متعدد و فرصت‌های ویژهٔ استفاده از هوش مصنوعی در طراحی و توسعهٔ رادیوداروها پرداخته خواهد شد.

ازآنجایی‌که هدف این کتاب آشنایی، معرفی و کاربرد انواع روش‌های محاسباتی در طراحی و توسعهٔ رادیوداروها برای محققان مرتبط با صنعت رادیودارو (شامل داروسازان هسته‌ای، بیوشیمیست‌ها و شیمیدانان) است، تا جایی که به فهم درست روش محاسباتی صدمه‌ای وارد نشود، از وارد شدن و ارائهٔ محاسبات ریاضی پرهیز شده‌است. شبیه‌سازی‌ها در زمینهٔ خواص فیزیکی رادیوداروها و رادیوردیاب‌ها نیز بسیار بااهمیت است و زمینهٔ تحقیقاتی بزرگی محسوب می‌شود، اما در این کتاب به آنها پرداخته نخواهد شد.