

АНОТАЦІЯ

За допомогою методів машинного навчання, молекулярного докінгу та віртуального скринінгу з високою пропускнуою здатністю було проведено пошук сполук-хітів, як потенційних інгібіторів бромодомен-вмісного білку 4 людини серед бібліотеки, що налічує 3 174 252 хімічних сполук.

Для досягнення мети було розроблено та валідовано ансамбльовані класифікатори, Баєсові моделі, які були натреновані на даних з пороговими значеннями інгібувальної активності сполук 50 нМ й 1000 нМ, та модель оцінки взаємодій мішень-сполука. Отримані показники під час тестування цих моделей свідчать про їх високу прогностичну здатність та становлять: accuracy в межах 0,900-0,962; F1-score – 0,788-0,843; MCC – 0,767-0,910; ROC_AUC – 0,909-0,968; recall – 0,726; precision – 0,800-0,884. Шляхом скринінгу бібліотеки з використанням даних моделей було відібрано 28 319 хімічних сполук для подальшого дослідження методом молекулярного докінгу. При аналізі результатів молекулярного докінгу бромодому-1 бромодомен-вмісного білку 4 та 28 319 хімічних сполук, 100 з них було відібрано для *in vitro* тестування. За допомогою аналізу теплового зсуву методом диференціальної скануючої флуориметрії ідентифіковано 16 сполук, активних проти бромодому-1 бромодомен-вмісного білку 4 людини. TmD цих хімічних сполук коливався від 1,02 °C до 4,06 °C. Проведення контр-скринінгу цих сполук проти білків сіртуїн-1, SH2 домену тирозинової протеїнкінази abl та карбонової ангідрази, дозволило виявити 7 селективних сполук щодо бромодомен-вмісного білку 4. Отже, 16 виявлених сполук-хітів можуть бути використані для подальшого дослідження функцій бромодомен-вмісного білку 4, а 7 з них – можуть стати основою для розробки протиракових лікарських засобів.

Кваліфікаційна робота викладена на 51 сторінці, ілюстрована 5 таблицями та 9 рисунками. Список використаних джерел складається з 71 роботи.

Ключові слова: бромодомен-вмісний білок 4 людини, машинне навчання, віртуальний скринінг, аналіз теплового зсуву.