Εισαγωγή στη Βιοπληροφορική

2024-25

Project 2

*Εξέταση 26/6/2025 μετά τις 11:00*

|  |  |
| --- | --- |
| Δημητρακόπουλος Χρήστος | Μπερτσεκάς Παρασκευάς - Σωτήριος |
| chris.dimitrako@ac.upatras.gr | up1093445@ac.upatras.gr |
| 1079500 | 1093445 |

**Περιεχόμενα**

[1. Graph4Med 4](#_Toc201486509)

[1.1 Βασική ιδέα 4](#_Toc201486510)

[1.2 Πρόβλημα που λύνει 4](#_Toc201486511)

[1.3 Σχεδιασμός, μεθοδολογία και εργαλεία 4](#_Toc201486512)

[1.3.1 Μετατροπή σχεσιακών δεδομένων σε γράφημα 4](#_Toc201486513)

[1.3.2 Οπτικοποίηση και ανάλυση δεδομένων 4](#_Toc201486514)

[1.3.3 Υπολογισμός ομοιότητας ασθενών 5](#_Toc201486515)

[1.4 Πλεονεκτήματα 5](#_Toc201486516)

[1.5 Περιορισμοί 5](#_Toc201486517)

[1.6 Συμπέρασμα 6](#_Toc201486518)

[2. DrugOn 6](#_Toc201486519)

[2.1 Βασική ιδέα 6](#_Toc201486520)

[2.2 Προβλήματα που λύνει 6](#_Toc201486521)

[2.3 Σχεδιασμός, μεθοδολογία και εργαλεία 7](#_Toc201486522)

[2.4 Πλεονεκτήματα 7](#_Toc201486523)

[2.5 Περιορισμοί 8](#_Toc201486524)

[2.6 Συμπεράσματα 9](#_Toc201486525)

[3. Introducing Drugster 9](#_Toc201486526)

[3.1 Βασική ιδέα 9](#_Toc201486527)

[3.2 Πρόβλημα και λύση 9](#_Toc201486528)

[3.3 Σχεδιασμός, μεθοδολογία και εργαλεία 10](#_Toc201486529)

[3.4 Πλεονεκτήματα 11](#_Toc201486530)

[3.5 Περιορισμοί 11](#_Toc201486531)

[3.6 Συμπεράσματα 12](#_Toc201486532)

[3.7 DrugOn VS Drugster 12](#_Toc201486533)

[4. Microbiome Hijacking Towards an Integrative Pest Management Pipeline 13](#_Toc201486534)

[4.1 Βασική ιδέα 13](#_Toc201486535)

[4.2 Πρόβλημα και λύση 13](#_Toc201486536)

[4.3 Σχεδιασμός, μεθοδολογία και εργαλεία 13](#_Toc201486537)

[4.4 Πλεονεκτήματα 14](#_Toc201486538)

[4.5 Περιορισμοί 15](#_Toc201486539)

[4.6 Συμπεράσματα 15](#_Toc201486540)

[5. Genetic & Structural Study of RNA Polymerase II 15](#_Toc201486541)

[5.1 Βασική ιδέα 15](#_Toc201486542)

[5.2 Πρόβλημα που λύνει 16](#_Toc201486543)

[5.3 Σχεδιασμός, μεθοδολογία και εργαλεία 16](#_Toc201486544)

[5.3.1 Εξελικτική ανάλυση 16](#_Toc201486545)

[5.3.2 Τρισδιάστατη μοντελοποίηση 16](#_Toc201486546)

[5.3.3 Ανάλυση φαρμακοφόρου 17](#_Toc201486547)

[5.4 Πλεονεκτήματα 18](#_Toc201486548)

[5.5 Περιορισμοί 18](#_Toc201486549)

[5.6 Συμπεράσματα 18](#_Toc201486550)

[6. Γενικός Απολογισμός μελέτης 19](#_Toc201486551)

[Πρόσθετη βιβλιογραφία 20](#_Toc201486552)

# Graph4Med

## Βασική ιδέα

Το Graph4Med είναι μια διαδικτυακή εφαρμογή που χρησιμοποιεί μια γραφική βάση δεδομένων (Neo4j) προκειμένου να αποθηκεύει, αναλύει και οπτικοποιεί σύνθετα ιατρικά δεδομένα. Σκοπός του δεν είναι να αποθηκεύει γνωματεύσεις ασθενειών, αλλά δεδομένα που οδηγούν σε γνωμάτευση. Το παράδειγμα χρήσης του άρθρου εστιάζει σε περιστατικά παιδικής Οξείας Λεμφοβλαστικής Λευχαιμίας (ALL), μιας νόσου με έντονη γενετική ετερογένεια και υψηλή κλινική πολυπλοκότητα. Η πλατφόρμα διευκολύνει τη μετάβαση από τα προκαθορισμένα σχήματα σχεσιακών βάσεων δεδομένων σε ένα σημασιολογικά ενισχυμένο γραφικό μοντέλο, το οποίο επιτρέπει αποδοτικότερη και ακριβέστερη διερεύνηση των εξαρτήσεων μεταξύ βιοϊατρικών οντοτήτων.

## Πρόβλημα που λύνει

Οι κλασικές ιατρικές βάσεις δεδομένων βασίζονται κυρίως σε σχεσιακά συστήματα / υλοποιήσεις, τα οποία είναι μεν κατάλληλα για κανονικοποιημένα δεδομένα, αλλά στην περίπτωση της βιοϊατρικής, όπου απαιτούνται πολλαπλές συσχετίσεις και δημιουργούνται πολλές εξαρτήσεις (γενετικές μεταλλάξεις, χρωμοσωμικές ανωμαλίες κ.ά.), δεν αποδίδουν επαρκώς. Στην περίπτωση της ALL, όπου η παθοφυσιολογία καθορίζεται από τη συνδυαστική δράση πολλών παραμέτρων, τα συνηθισμένα SQL queries καταλήγουν να γίνονται δυσνόητα λόγω της πολυπλοκότητας του ερωτήματος, με ανεπαρκές αποτέλεσμα. Το Graph4Med λύνει ακριβώς αυτά τα προβλήματα, δίνοντας στον χρήστη (α) ευέλικτη και επεκτάσιμη αναπαράσταση ιατρικών δεδομένων μέσω γραφικής αρχιτεκτονικής, (β) ενοποιημένη υποδομή για αναζήτηση, επεξεργασία και ανάλυση ετερογενών δεδομένων και (γ) υποστήριξη για ανάλυση ομοιότητας μεταξύ ασθενών με σκοπό την αναγνώριση κλινικά χρήσιμων υποομάδων.

## Σχεδιασμός, μεθοδολογία και εργαλεία

### Μετατροπή σχεσιακών δεδομένων σε γράφημα

Τα δεδομένα των ασθενών μετατρέπονται σε δομές γράφων με:

* Κόμβους που αναπαριστούν ασθενείς, μεταλλάξεις, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, διαγνωστικά ευρήματα και θεραπευτικά σχήματα
* Ακμές που αποτυπώνουν σημασιολογικές σχέσεις (π.χ.: «έλαβε θεραπεία» ή «παρουσιάζει αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία»).

### Οπτικοποίηση και ανάλυση δεδομένων

Χρησιμοποιώντας NeoDash η πλατφόρμα προσφέρει:

* Διερεύνηση ομάδων ασθενών με κοινά χαρακτηριστικά (γενετικά ή και φαινοτυπικά).
* Εκτέλεση ερωτημάτων σε πραγματικό χρόνο (με γλώσσα Cypher).
* Οπτική ανάλυση της δομής του γραφήματος και των σχέσεων μεταξύ των κόμβων.

### Υπολογισμός ομοιότητας ασθενών

Η ομοιότητα μεταξύ ασθενών υπολογίζεται χρησιμοποιώντας τον συντελεστή Jaccard

όπου τα σύνολα A και B αντιπροσωπεύουν τα κλινικά και γενετικά χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς. Ομοιότητα μεγαλύτερη από κάποιο κατώφλι (π.χ. 0.5) δημιουργεί ακμές τύπου SIMILAR\_TO μεταξύ των κόμβων, διευκολύνοντας ακόμα περισσότερο την αναγνώριση μη εμφανών σχέσεων μεταξύ του πληθυσμού αλλά και των ασθενειών.

## Πλεονεκτήματα

* Απλοποίηση ερωτημάτων με Cypher έναντι σύνθετων SQL ερωτημάτων.
* Διαδραστική οπτικοποίηση των σχέσεων μεταξύ δεδομένων.
* Δυνατότητα ανάλυσης υποομάδων ασθενών με βάση γενετικά ή/και κλινικά χαρακτηριστικά.
* Σημασιολογική αναπαράσταση ιατρικής γνώσης.
* Εύκολη επέκταση σε νέα είδη δεδομένων όπως φαρμακογενομική (Königs, Friedrichs, & Dietrich, 2022) & (Cassandra, 2023).

## Περιορισμοί

* Επέκταση σε άλλες ασθένειες και ιατρικές βάσεις δεδομένων.
* Είναι δοκιμασμένο μόνο σε δεδομένα για ALL· δεν υπάρχουν αποδείξεις γενίκευσης σε άλλες παθήσεις.
* Ο δείκτης Jaccard δεν λαμβάνει υπόψιν την παθογένεια των χαρακτηριστικών όπως γίνεται με το CADD score (Kircher, 2014).
* Απουσία χρονικής διάστασης (εξέλιξης) της πάθησης.

## Συμπέρασμα

Εν κατακλείδι, το Graph4Med είναι ένα εξαιρετικό παράδειγμα για την ανάδειξη της σπουδαιότητας της γραφικής προσέγγισης στην αναπαράσταση και ανάλυση βιοϊατρικών δεδομένων, ιδίως σε παθήσεις περίπλοκες, όπως η Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία. Μέσω ολιστικής αποτύπωσης των σχέσεων μεταξύ γενετικών και φαινοτυπικών χαρακτηριστικών μάς εφοδιάζει με ένα ισχυρό υπόβαθρο για εξατομικευμένη ιατρική και για ανάλυση υποομάδων ασθενών. Μελλοντικά, θα μπορούσε να επεκταθεί με προσθήκη της χρονικής σειράς για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου, γενίκευση σε άλλες νόσους ή ακόμα και σύνδεση με μοντέλα μηχανικής μάθησης για πρόβλεψη κινδύνου.

# DrugOn

## Βασική ιδέα

Το DrugOn, πρόκειται για ένα pipeline σύστημα σχεδιασμού φαρμάκων, το οποίο, είναι πιο απλό στην εγκατάσταση και χρήση σε UNIX/Linux μιας και διαθέτει πιο «γραφικό» περιβάλλον εγκατάστασης. Επίσης, πρόκειται για ένα πλήρως αυτοματισμένο pharmacophore μοντέλο, το οποίο έχει 2 modes, ένα για πιο απλούς χρήστες και ένα για προηγμένους και εξειδικευμένους χρήστες, τα οποία είναι το DrugOn και το DrugOn Pro.

## Προβλήματα που λύνει

Το DrugOn είναι είναι ένα από τα πολλά pipeline προγράμματα σχεδιασμού φαρμάκων, το οποίο, παρόλο που δεν έχει ιδιαίτερες πρωτοτυπίες, λύνει πολλά προβλήματα. Αρχικά, το πρόβλημα της “δύσκολης” εγκατάστασης μέσω command prompt για συστήματα UNIX/Linux λύνεται με την εύκολη διαδικασία εγκατάστασης μέσω γραφικού περιβάλλοντος. Επίσης, με τα δύο ξεχωριστά interfaces DrugOn και DrugOn Pro, το πρόγραμμα λύνει το πρόβλημα της δυσκολίας χρήσης για τους πιο αρχάριους χρήστες και για τους πιο προηγμένους χρήστες προσφέρει μια μεγαλύτερη γκάμα εργαλείων με δυνατότητα εξατομίκευσης στις ανάγκες του πειράματος. Επιπρόσθετα, προσφέρει αυτόματο έλεγχο του input file, με την χρήση του PDB2PQR, το οποίο, ελέγχει τη σύσταση του αρχείου για τυχόν corrupts και τα διορθώνει αυτόματα, προσφέροντας έτσι μια καλύτερη και πιο εύκολη διαδικασία εισαγωγής αρχείων. Επιπλέον, είναι πολύ σημαντικό να αναφερθεί ότι διαθέτει 2 εκδόσεις του Ligbuilder (1.2 και 2.0), από τις οποίες, ο χρήστης μπορεί ελεύθερα να επιλέξει ποια θα χρησιμοποιήσει. Ακόμα, το κλασσικό πρόβλημα του receptor optimization, λύνεται, με την υιοθεσία του Gromacs για την είσοδο. Τέλος, το γεγονός ότι είναι μία πολύ πιο “φθηνή” (εφόσον πρόκειται για δωρεάν λογισμικό) λύση σε αντίθεση με τα αντίστοιχα προγράμματα όπως MOE ή Schrödinger με  αποτελέσματα πειραμάτων τα οποία δεν αποκλίνουν σε σχέση με τα προαναφερθέντα εργαλεία, είναι μία πολύ σημαντική λύση σε προβλήματα μονοπωλίου και ακριβής αγοράς των λογισμικών Drug Design.

## Σχεδιασμός, μεθοδολογία και εργαλεία

Το πρόγραμμα ακολουθεί μια pipeline διαδικασία τεσσάρων βημάτων, μέσω ενός γραφικού περιβάλλοντος χρήστη (GUI), κατάλληλο τόσο για αρχάριους όσο και για προχωρημένους χρήστες:

1. Προετοιμασία εισόδου (Input Preparation)

* Γίνεται αυτόματος έλεγχος και διόρθωση των αρχείων PDB.
* Προστίθενται υδρογόνα, υπολογίζονται μερικά φορτία και επιλύονται ζητήματα συμβατότητας.
* Χρησιμοποιείται το εργαλείο PDB2PQR για αυτή τη φάση.

2. Βελτιστοποίηση υποδοχέα (Receptor Optimization)

* Η δομή του υποδοχέα (π.χ. μιας πρωτεΐνης) βελτιστοποιείται ενεργειακά με χρήση της GROMACS, ώστε να ξεπεραστούν παραμορφώσεις από την απομάκρυνση ετεροατόμων ή λιγανδών.
* Ο χρήστης μπορεί να επιλέξει παραμέτρους όπως το force field και η παρουσία νερού.

3. Ligand Building

* Με χρήση του Ligbuilder v1.2 ή v2.0, δημιουργούνται νέες υποψήφιες ενώσεις.
* Επιτρέπεται η χρήση “seed” μορίων, τα οποία μπορούν να επεκταθούν ή να συνδεθούν.
* Υπάρχει σύστημα φιλτραρίσματος για απόρριψη μη επιθυμητών μορίων.

4. Μοντελοποίηση Φαρμακοφόρων (Pharmacophore Modeling)

* Το pharmACOphore χρησιμοποιείται για την ευθυγράμμιση των ligand και τον εντοπισμό κοινών χαρακτηριστικών (υποδοχείς/δότες H, αρωματικοί δακτύλιοι κ.λπ.).
* Περιλαμβάνει αλγόριθμο βελτιστοποίησης αποικίας μυρμηγκιών (ACO) για την ευθυγράμμιση.

## Πλεονεκτήματα

Παρακάτω, παρατίθενται, μερικά από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα του DrugOn:

1. Απλή εγκατάσταση, με περισσότερο UI για τους απλούς χρήστες.
2. Απλοποίησητης διαδικασίας CADD (Computer-Aided Drug Design).
3. Modes χρήσης, ξεχωριστά για κάθε περίπτωση χρήσης (DrugOn για απλούς χρήστες και DrugOn Pro για πιο advanced χρήστες).
4. Φθηνό και αξιόπιστο λογισμικό ως προς τα αποτελέσματα του, σύμφωνα με συγκρίσεις με MOE και Schrödinger.
5. Εστίαση σε pharmACOphore, προσφέροντας πιο ξεκάθαρο σκοπό και εύκολο workflow για νέους και έμπειρους χρήστες.
6. Αυτόματος έλεγχος και επισκευή αρχείων εισόδου με χρήση του PDB2PQR.
7. Χρήση του Gromacs για Receptor Optimization.
8. Επιλογή ανάμεσα σε δύο εκδόσεις του Ligbuilder (1.2 και 2.0 στο DrugOn Pro) για μεγαλύτερη παραμετροποίηση των πειραμάτων και των αποτελεσμάτων.
9. Δυνατότητα επεξεργασίας του configuration file, προσφέροντας μεγαλύτερη παραμετροποίηση και ευελιξία στα πειράματα.
10. Δυνατότητα (στο DrugOn Pro) επιλογής μεθόδων και παραμέτρων στο Receptor Optimization, όπως Gromacs Force field, Box Type, Sol-Box Distance, Solvate Protein in Water, Water Model, neutralize, removal of water/ions from PDB MDRUN για το αποτέλεσμα και  full customization στο ligand-building.
11. Επιτυχής, εύκολος και γρήγορος συνδυασμός των αλγορίθμων που συνήθως πρέπει κανείς να τρέχει και ξεχωριστά, προσθέτοντας πολυπλοκότητα στα πειράματά του.
12. Ενσωματώνει δημοφιλή εργαλεία χωρίς την ανάγκη χειροκίνητης εγκατάστασης ή scripting.

## Περιορισμοί

Παρόλο που πρόκειται για μια πολύ καλή λύση, το DrugOn, όπως και όλα τα προγράμματα αντίστοιχου σκοπού, μπορεί να έχει τους εξής περιορισμούς:

1. Σφάλματα στις προβλέψεις λόγω κακών/μη ποιοτικών dataset (Niazi & Mariam, 2023).
2. Σε μερικές περιπτώσεις, ίσως τα πιο “ακριβά” προγράμματα προσφέρουν καλύτερες λύσεις.

## Συμπεράσματα

Το DrugOn, παρόλο που υστερεί σε κάποια ζητήματα όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, αποτελεί ένα εξαιρετικά πρωτοπόρο πρόγραμμα για την εποχή του. Καταφέρνει να είναι σχετικό για κάθε είδους χρήστη, τόσο απλού, όσο και προηγμένου και ενσωματώνει τεράστια ποικιλία πειραμάτων για κάθε περίπτωση. Αναλογικά με άλλα λογισμικά σχεδιασμού φαρμάκων για υπολογιστές, τα οποία είναι πιο ακριβά, αποτελεί μια πιο οικονομική και πιο εύχρηστη απάντηση. Δεν είναι σαφώς το πρώτο pipeline σύστημα pharmACOphore, αλλά, είναι εξαιρετικά πρωτοποριακό για την εποχή του και τα τότε δεδομένα των αντίστοιχων λογισμικών. Ο εύκολος χειρισμός του, καθώς και το σαφέστατο και εύχρηστο GUI και Layout του, το καθιστούν μια πολύ ανταγωνιστική επιλογή, έναντι στους “τιτάνες” αντίστοιχων λογισμικών. Είναι φυσικά πλέον κρίμα, το γεγονός ότι δεν διατίθεται σαν λογισμικό, καθώς η επιστημονική κοινότητα θα μπορούσε να το βελτιώσει, με την προσθήκη νέων και πιο σύγχρονων πειραμάτων, αλλά και την εφαρμογή τεχνητής νοημοσύνης υπό την μορφή γενετικών αλγορίθμων, τεχνητών νευρωνικών δικτύων και τεχνητής νοημοσύνης (Seonghwan & Woo, 2024). Επίσης, αξίζει να αναφερθεί πως σε σχέση με τον πρόγονό του, Drugster, το DrugOn αποτελεί μία πολύ μεγάλη βελτίωση, με πιο σύγχρονες μεθόδους και ευχρηστία.

# Introducing Drugster

## Βασική ιδέα

To Drugster πρόκειται για ένα πλήρως διαδραστικό και ολοκληρωμένο pipeline για CADD (Computer Aided Drug Design), το lead optimisation και τη βελτιστοποίηση δομής. Ο βασικός στόχος του συγκεκριμένου προγράμματος είναι να “ξεφύγει” από την γραμμή εντολών, προσφέροντας ένα φιλικό προς τον χρήστη γραφικό περιβάλλον για τον σχεδιασμό και την ανάλυση τρισδιάστατων πειραμάτων για παρασκευή φαρμάκων. Υλοποιείται σε Perl και Tcl/Tk και ενσωματώνει δημοφιλείς και απαραίτητους για το CADD αλγόριθμους και σουίτες όπως: PDB2PQR, Ligbuilder (v1.2 και v2.0), Gromacs και Dock.

## Πρόβλημα και λύση

Το Drugster, παρόλο που δεν πρόκειται για το πρώτο pipeline σύστημα CADD, λύνει αρκετά προβλήματα που υπήρχαν την συγκεκριμένη περίοδο στον τομέα, με αρκετή πρωτοτυπία. Αρχικά, ένα εξαιρετικά μεγάλο εμπόδιο για τους νέους χρήστες στο CADD μέχρι τότε ήταν ότι τα περισσότερα εργαλεία χρησιμοποιούνταν μέσω γραμμής εντολών, κάτι το οποίο καθιστούσε δύσκολη την εκμάθηση και χρήση τους. Στην συγκεκριμένη περίπτωση, το προαναφερθέν πρόβλημα λύνεται με την ενσωμάτωση των δημοφιλέστερων εργαλείων σε ένα ενιαίο GUI, επιτρέποντας την διευκόλυνση και εκτέλεση του pipeline, χωρίς να υπάρχει scripting. Επιπροσθέτως, ο αυτόματος καθαρισμός και διόρθωση των σφαλμάτων σε αρχεία PDB μέσω του PDB2PQR, αποτελεί τεράστια διευκόλυνση και πλεονέκτημα του Drugster. Τέλος, η ενσωμάτωση των δημοφιλέστερων εργαλείων για receptor optimization και ligand evaluation (GROMACS  και Ligbuilder αντίστοιχα), πρόκειται για μια εξαιρετικά μεγάλη διευκόλυνση, καθώς οι παραπάνω διαδικασίες, αλγόριθμοι και σουίτες  χρησιμοποιούνται ουκ ολίγες φορές κατά τη διάρκεια του σχεδιασμού φαρμάκων.

## Σχεδιασμός, μεθοδολογία και εργαλεία

Το πρόγραμμα ακολουθεί μια pipeline διαδικασία πέντε βημάτων, μέσω ενός γραφικού περιβάλλοντος χρήστη (GUI). Συγκεκριμένα, τα βήματα έχουν ως εξής:

1. Προετοιμασία εισόδου (Input Preparation)

* Γίνεται αυτόματος έλεγχος και διόρθωση των αρχείων PDB με χρήση του PDB2PQR .
* Προστίθενται υδρογόνα, υπολογίζονται μερικά φορτία και επιλύονται ζητήματα συμβατότητας.

2. Βελτιστοποίηση υποδοχέα (Receptor Optimization)

* Η δομή του υποδοχέα (π.χ. μιας πρωτεΐνης) βελτιστοποιείται ενεργειακά με χρήση της GROMACS, ώστε να ξεπεραστούν παραμορφώσεις από την απομάκρυνση ετεροατόμων ή ligands.
* Ο χρήστης μπορεί να επιλέξει παραμέτρους όπως το force field, ανάλογα τις ανάγκες του.

3. Ligand Building

* Με χρήση του Ligbuilder v1.2 ή v2.0, δημιουργούνται νέες υποψήφιες ενώσεις.
* Ο χρήστης επιλέγει μεταξύ “growing” και “linking” αλγορίθμων.
* Προσφέρεται επίσης, παραμετροποίηση ιδιοτήτων όπως βάρος, LogP, αριθμός H-donors/acceptors και πολλά ακόμα.
* Προηγείται κατασκευή pharmacophore.

4. Βελτιστοποίηση και Re-scoring Υποψήφιων Ενώσεων:

* Χρήση του Dock (v6.5) για αξιολόγηση docking interactions.
* Εκ νέου ενεργειακή ελαχιστοποίηση receptor-ligand με δυνατότητα ελευθερίας στις κινήσεις του χρήστη.
* Re-scoring των ενώσεων με βάση docking metrics.

5. Βελτιστοποίηση Συμπλόκου (Complex Optimization):

* Πραγματοποίηση MD simulations για το receptor-ligand complex.
* Δημιουργία τοπολογιών, solvation και ρύθμιση περιοδικών συνθηκών.

## Πλεονεκτήματα

Παρακάτω, παρατίθενται, μερικά από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα του Drugster:

1. Φιλικό προς τον χρήστη GUI.
2. Πλήρης αυτοματοποίηση όλων των σταδίων του CADD, από input έως το MD.
3. Ευελιξία, μέσω της προσφοράς διαφόρων εργαλείων (π.χ. Ligbuilder 1.2 ή 2.0, διάφορα force fields).
4. Προηγμένη αξιολόγηση ενώσεων, καθώς περιλαμβάνεται MD και πλήρες re-scoring.
5. Δωρεάν διάθεση και open-source, συγκριτικά με παρόμοια προγράμματα όπως MOE και Schrödinger.
6. Διατήρηση αρχείων για αποκατάσταση ή ανάλυση
7. Χρήση του Gromacs για Receptor Optimization.
8. Επιλογή ανάμεσα σε διαφορετικές εκδόσεις του Ligbuilder (1.2 και 2.0) για μεγαλύτερη παραμετροποίηση των πειραμάτων και των αποτελεσμάτων.
9. Επιτυχής, εύκολος και γρήγορος συνδυασμός των αλγορίθμων που συνήθως πρέπει κανείς να τρέχει και ξεχωριστά, προσθέτοντας πολυπλοκότητα στα πειράματά του.
10. Ενσωματώνει δημοφιλή εργαλεία χωρίς ανάγκη χειροκίνητης εγκατάστασης ή scripting.

## Περιορισμοί

Παρόλο που πρόκειται για μια από τις πρώτες pipeline λύσεις με GUI, το Drugster, όπως και όλα τα προγράμματα αντίστοιχου σκοπού, μπορεί να έχει τους εξής περιορισμούς:

1. Σφάλματα στις προβλέψεις λόγω κακών/μη ποιοτικών dataset.
2. Ίσως τα πιο “ακριβά” προγράμματα προσφέρουν καλύτερες λύσεις.
3. Τα MD simulations και τα πολλά ενσωματωμένα εργαλεία απαιτούν επαρκή υπολογιστική ισχύ.

## Συμπεράσματα

Το Drugster, αναμφίβολα αποτελεί ένα από τα πιο πρωτοπόρα λογισμικά που στοχεύουν στην ένωση και διάθεση όλων των απαραίτητων εργαλείων για CADD σε ένα γραφικό περιβάλλον. Ήταν από τα πρώτα pipelines που έφεραν τον χρήστη κοντά στη βελτιστοποίηση φαρμάκων χωρίς απαραίτητα γνώσεις προγραμματισμού. Παρά τις πιο σύγχρονες επιλογές, το Drugster, αποτέλεσε μια βάση για pipeline της διαδικασίας σχεδιασμού φαρμάκων και την πιο ισχυρή βάση για τον διάδοχό του, DrugOn, προσφέροντας σημαντικές ευκολίες και αυτοματοποιήσεις που ενδεχομένως να μην υπήρχαν. Η δυνατότητα πλήρους παραμετροποίησης και ενσωμάτωσης προσομοιώσεων καθιστά το εργαλείο αξιοσημείωτο για την εποχή του και ένα πρώιμο αλλά πολύ λειτουργικό all-in-one toolkit.

## DrugOn VS Drugster

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Χαρακτηριστικό** | **Drugster** | **DrugOn** |
| **Γραφικό Ευχρηστίας (UX)** | GUI με tabs, πρόβλεψη παρακολούθησης, log & resource monitor | Διπλό GUI (DrugOn & DrugOn Pro), απλούστερη εγκατάσταση, φιλικό για UNIX/Linux |
| **Pipeline Modules** | 5 στάδια (PDB2PQR, Gromacs, Ligbuilder, Dock, MD) | 4 στάδια (PDB2PQR, Gromacs, Ligbuilder, pharmACOphore) |
| **Ligbuilder** | v1.2 & v2.0 υποστηριζόμενα | v1.2 & v2.0, επιλογή ανάλογα με χρήστη |
| **Αξιολόγηση ενώσεων** | Dock + ενεργειακή ελαχιστοποίηση + MD | Docking pipeline αλλά δεν κάνει MD ή re‑scoring |
| **Pharmacophore Modeling** | Δεν περιλαμβάνεται αυτόνομο module | Σημαντικό στοιχείο: pharmACOphore με ACO optimizer |
| **Customization / advanced επιλογές** | Κάπως περιορισμένες ρυθμίσεις force‑field, Ligbuilder | DrugOn Pro: παραμετροποίηση configuration files, όλο το φάσμα πειραμάτων |
| **Αυτοματοποίηση & Logs** | Auto log, GUI monitoring | UI με auto‑fix, parametric config, Gromacs επιλογές, Ligbuilder επιλογές |
| **Κόστος** | Δωρεάν & open source | Δωρεάν, συγκρίσιμο με MOE/Schrödinger |
| **Περιορισμοί** | Δεν υποστηρίζει seamleσ ΑΙ features, λιγότερη ευελιξία σε έργα AI/MD | Περιορισμοί dataset, αλλά πιο εξελιγμένο στη σημερινή εποχή |

# Microbiome Hijacking Towards an Integrative Pest Management Pipeline

## Βασική ιδέα

Ένα από τα βασικότερα προβλήματα του ανθρώπου ήταν η ανάπτυξη φυτοφαρμάκων για τις καλλιέργειες του, έτσι ώστε να εξολοθρεύσει τα ανεπιθύμητα έντομα ή τις ασθένειες των φυτών. Παρόλο που η επιστήμη για την ανάπτυξη τέτοιων φυτοφαρμάκων έχει εξελιχθεί, είναι πλέον σαφές ότι η παρασκευή συγκεκριμένων φυτοφαρμάκων για κάθε απειλή, θα οδηγήσει σε λιγότερες συνέπειες στο περιβάλλον, αλλά και στα φυτά και εν τέλει τα προϊόντα, ωφελώντας έτσι την ανθρωπότητα σε τεράστιο βαθμό. Έτσι, προκειμένου να στοχευθούν τα αντίστοιχα έντομα, πρέπει να δοθεί βάση στο μικροπεριβάλλον τους και συγκεκριμένα στα βακτήρια, τα οποία είναι αναγκαία για να επιζήσει ένα έντομο. Κατά αυτόν τον τρόπο, το έντομο, μην έχοντας τρόπο να επιβιώσει, δεν θα μπορεί να μολύνει τα φυτά ως ξενιστής.

## Πρόβλημα και λύση

Στην συγκεκριμένη περίπτωση, γίνεται εστίαση στο βασικότερο πρόβλημα της ελαιοκαλλιέργειας, το έντομο Bactrocera oleae ή στην καθομιλουμένη, Δάκο. Παρόλο που υπάρχουν μέθοδοι καταπολέμησης του Δάκου όπως η παρατήρηση με την παγίδα McPhail (μια ειδικά σχεδιασμένη παγίδα για τον Δάκο, που περιέχει φερομόνες, άλατα αμμωνίου ή υδρόλητες πρωτεΐνες) και μετέπειτα ο ψεκασμός φυτοφαρμάκων, πολλές φορές, αυτές δεν είναι αρκετά αποδοτικές, καθώς το έντομο «εξελίσσεται»  αναπτύσσοντας αντοχή στα φυτοφάρμακα μετέπειτα από πολλές χρήσεις. Εξαιτίας της ικανότητας του να αναπτύσσει αντοχή στα φυτοφάρμακα, σχεδιάστηκε ένα φάρμακο με χρήση CADD (Computer-Aided Drug Design), το οποίο, στοχεύει σε 3 «ενεργούς πρωτεϊνικά» μικροβιώτοπους, έτσι ώστε, ακόμα και αν το έντομο αναπτύξει αντοχή σε έναν από αυτούς, θα έχει ακόμα δύο τόπους όπου θα υποφέρει, οδηγώντας έτσι στην πιο αποτελεσματική καταπολέμηση του προβλήματος, μία λύση η οποία θα έχει αντοχή στον χρόνο και μεγάλη εφαρμογή.

## Σχεδιασμός, μεθοδολογία και εργαλεία

Το συγκεκριμένο φάρμακο σχεδιάστηκε ως εξής:

1. Αρχικά, οι ακολουθίες των αμινοξέων, λήφθηκαν από την βάση NCBI και ο αλγόριθμος blastp χρησιμοποιήθηκε στην PDP για να βρεθούν οι ομόλογες δομές. Η ευθυγράμμιση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το MOE.
2. Όλοι οι υπολογισμοί και οι γραφικές αναπαραστάσεις για τα μοριακά μοντέλα έγιναν χρησιμοποιώντας το MOE.
3. Η μοντελοποίηση των ομόλογων έγινε χρησιμοποιώντας το MOE και η επιλογή των template κρυστάλλων έγινε με βάση την κύρια ταυτότητα ακολουθίας, την ομοιότητα και την ανάλυση των κρυστάλλων.
4. Το μοριακό ηλεκτροστατικό δυναμικό υπολογίστηκε λύνοντας την μη γραμμική Poisson-Boltzmann εξίσωση, χρησιμοποιώντας την μέθοδο πεπερασμένης διαφοράς, όπως αυτή υπάρχει στο MOE και στο PyMol. Επίσης, το protein contact potential υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το Amber99.
5. Η ελαχιστοποίηση ενέργειας έγινε, χρησιμοποιώντας το MOE, αρχικά το Amber99 force field με RMSd 0.0001 και ύστερα διαλύθηκε με χρήση SPC και NVT.
6. Τα μοντέλα ελέγχθηκαν στο MOE με μία συνάρτηση ελέγχου ποιότητας των αποβλήτων(residue packing) η οποία εξαρτιόταν από τον αριθμό των θαμένων μη πολικών πλάγιων αλυσίδων και των δεσμών υδρογόνου. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε η PROCHECK και το Verify3D για περαιτέρω ποιοτικούς ελέγχους και σύγκριση αποτελεσμάτων.
7. Οι αναπαραστάσεις έγιναν και αναλύθηκαν στο MOE, χρησιμοποιώντας το pharmacophore query.
8. Οι ομόλογες πρωτεΐνες βρέθηκαν με χρήση του blastp με χρήση των default ρυθμίσεων. Επιπρόσθετα, multiple sequence alignments των dataset που προέκυψαν (105 ομόλογα sequences για κάθε πρωτεΐνη) έγιναν με χρήση Matlab progressive alignment methods και τέλος τα sequence motifs και τα sequence logos έγιναν με χρήση του Jalview.

## Πλεονεκτήματα

Καταρχάς, στην συγκεκριμένη περίπτωση, αναλύεται ο σχεδιασμός ενός εξαιρετικά προηγμένου φαρμάκου με χρήση Computer Aided Drug Design. Ένα τεράστιο πλεονέκτημα της συγκεκριμένης εφαρμογής είναι το πόσο σύγχρονη είναι και σαφώς το γεγονός του ότι λύνει ένα τεράστιο αγροτικό πρόβλημα της σημερινής εποχής. Πιο συγκεκριμένα, ο σχεδιασμός του συγκεκριμένου φαρμάκου, θα επιτρέπει την ευρεία και διαρκή χρήση του για την λύση του προβλήματος του δάκου, καθώς, λόγω του σχεδιασμού του και της στόχευσης του σε τρεις διαφορετικές πρωτεινικά ενεργές περιοχές (αντί για μια όπως τα πιο συμβατικά φάρμακα), εξασφαλίζει την πιο δύσκολη ανάπτυξη αντοχής του εντόμου και την πιο αποτελεσματική λύση του προβλήματος. Τέλος, ο αποτελεσματικός αυτός σχεδιασμός του φαρμάκου έγινε με σεβασμό στο περιβάλλον και λήφθηκαν προσπάθειες εξοικονόμησης ενέργειας.

## Περιορισμοί

Παρόλο που το συγκεκριμένο φάρμακο αποτελεί ένα από τα παραδείγματα της προηγμένης επιστήμης, δεν παύουν να ισχύουν κάποιοι περιορισμοί. Αρχικά, ένας μεγάλος περιορισμός θα μπορούσε να είναι η χρήση του και το περιβαλλοντικό του αποτύπωμα, καθώς το in-silico Drug Design ακόμα θεωρείται πολύ τοξικό για το περιβάλλον. Με τα μοντέρνα standard περιβαλλοντικής προστασίας ολοένα να αυξάνονται, θα ήταν δύσκολη ίσως η μαζική παραγωγή και εφαρμογή αυτής της λύσης, λόγω μαζικής τοξικότητας. Παρ’ όλα αυτά, θα μπορούσε η συνετή χρήση του φαρμάκου, μαζί με άλλα φάρμακα να μειώσει το περιβαλλοντικό αποτύπωμα. Εν κατακλείδι, ένας μελλοντικός περιορισμός, θα μπορούσε να είναι το γεγονός ότι όταν το έντομο αποκτήσει εν τέλει αντοχή στο φάρμακο,  η εύρεση νέας λύσης θα είναι ιδιαίτερα απαιτητική διαδικασία, καθώς θα πρέπει να γίνει από την αρχή έρευνα για νέο φάρμακο και φυσικά, η ανησυχία του ότι δεν θα βρεθεί γρήγορα λύση για ένα τόσο φλέγων αγροτικό ζήτημα, θέτει μεγάλα προβλήματα τόσο στους καλλιεργητές, όσο και τους ερευνητές.

## Συμπεράσματα

Από όλα τα παραπάνω, είναι προφανές ότι πλέον το Computer Aided Drug Design έχει φτάσει σε ένα τρομερό επίπεδο, το οποίο δίνει λύσεις σε προβλήματα της καθημερινότητας. Πιο συγκεκριμένα, με λιγότερο χρόνο έρευνας, μπορούμε να έχουμε καλύτερα και πιο αποδοτικά αποτελέσματα σε σχέση με τις κλασσικές μεθόδους σχεδιασμού φαρμάκων. Επιπρόσθετα, οι λύσεις οι οποίες παράγονται είναι σαφώς καλύτερες και πιο μελετημένες όσον αφορά το κομμάτι της εφαρμογής. Στην παραπάνω περίπτωση, όπως παρατηρήθηκε, υπάρχει η δυνατότητα σχεδιασμού φαρμάκου το οποίο, όχι μόνο λύνει ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα της αγροτικής παραγωγής, αλλά πρόκειται επίσης για μία μακροπρόθεσμη λύση, η οποία, έχει βλέψεις εφαρμογής, παρά το αρνητικό της στο περιβαλλοντικό αποτύπωμα. Εν τέλει όμως, θα πρέπει φυσικά να μελετηθεί περισσότερο ο ρόλος του μικροβιώματος, ως μέρος της επιβίωσης στους οργανισμούς, καθώς σίγουρα μπορεί να παρέχει περισσότερες απαντήσεις και μελλοντικά νέα φάρμακα με καλύτερο, πιο μελετημένο και ίσως ακόμα πιο στοχευμένο σχεδιασμό.

# Genetic & Structural Study of RNA Polymerase II

## Βασική ιδέα

Η εργασία επικεντρώνεται στην ενδελεχή γενετική και δομική μελέτη της υπομονάδας RPB1 του ενζύμου DNA-directed RNA polymerase II (DdRpII) στον μονοκύτταρο ευκαρυωτικό παρασιτικό οργανισμό Trypanosoma brucei, που είναι ο αιτιολογικός παράγοντας της ανθρώπινης αφρικανικής τρυπανοσωμίασης (Human African trypanosomiasis - HAT). Η HAT είναι μια νευροπαρασιτική λοίμωξη η οποία, χωρίς θεραπεία στα αρχικά στάδια, οδηγεί σε νευρολογικές επιπλοκές και επιφέρει θάνατο. Το ένζυμο RNA πολυμεράση ΙΙ είναι υπεύθυνο για τη μεταγραφή των περισσότερων δομικών και ρυθμιστικών γονιδίων του παρασίτου, κάτι που το καθιστά απαραίτητο για την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό του.

Στόχος της εργασίας είναι η ανάδειξη δομικών και εξελικτικών ιδιαιτεροτήτων της RPB1 στο T. Brucei με σκοπό την αξιοποίησή τους για την πρόβλεψη φαρμακοφορικών χαρακτηριστικών και τον σχεδιασμό εκλεκτικών αντιπαρασιτικών μορίων.

## Πρόβλημα που λύνει

Παρά τις προσπάθειες για καταπολέμηση της HAT, τα διαθέσιμα φαρμακευτικά σχήματα παραμένουν προβληματικά: παρουσιάζουν υψηλή τοξικότητα, η δοσολογία τους είναι σύνθετη, και σε προχωρημένα στάδια η αποτελεσματικότητά τους μειώνεται ραγδαία. Επιπλέον, η αυξανόμενη φαρμακοανθεκτικότητα των παρασίτων καθιστά αναγκαία την κατασκευή νέων, θεραπευτικά στοχευμένων μορίων.

Η εργασία απαντά σε αυτά τα προβλήματα αξιοποιώντας τις πληροφορίες από την αλληλουχία και την τρισδιάστατη δομή της RPB1 του T. Brucei. Μέσω εξελικτικής σύγκρισης και υπολογιστικής μοντελοποίησης απομονώνονται διακριτά χαρακτηριστικά της παρασιτικής μορφής του ενζύμου, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη εκλεκτικών φαρμάκων με βάση τη μοριακή δομή.

## Σχεδιασμός, μεθοδολογία και εργαλεία

### Εξελικτική ανάλυση

Σε πρώτο στάδιο, συλλέχθηκαν 36 πρωτεϊνικές αλληλουχίες RPB1 από ένα ευρύ φάσμα ευκαρυωτικών οργανισμών, συμπεριλαμβανομένων φυτικών, ζωικών και πρωτοζωικών ειδών. Μέσω πολλαπλής στοίχισης και φυλογενετικής ανάλυσης εντοπίζονται εννέα νέες, προηγουμένως μη καταγεγραμμένες, συντηρημένες περιοχές (motifs), οι οποίες προκρίνονται ως λειτουργικά κρίσιμες περιοχές για την ενζυμική δραστικότητα. Η σημασία τους ενισχύεται από την υψηλή συντήρησή τους και την εντοπισμένη παρουσία τους στην ενεργό περιοχή της πολυμεράσης.

### Τρισδιάστατη μοντελοποίηση

Στο επόμενο βήμα πραγματοποιήθηκε κατασκευή των τρισδιάστατων δομικών μοντέλων της RPB1 του T. brucei με πρότυπα από την Protein Data Bank (PDB): τις εγγραφές 3H0G (*Schizosaccharomyces pombe*) και 5FLM (*Bos taurus*). Η επιλογή των προτύπων βασίστηκε στην υψηλή ομοιότητα των αντίστοιχων συντηρημένων περιοχών με εκείνες του T. brucei και στη διαθεσιμότητα υψηλής ανάλυσης κρυσταλλογραφικών δεδομένων. Η μοντελοποίηση έγινε ως εξής:

1. Πολλαπλή στοίχιση αλληλουχιών (MSA)

Η αλληλουχία τής RPB1 ευθυγραμμίστηκε με τις αντίστοιχες των template ώστε να εντοπιστούν οι αντίστοιχες συντηρημένες περιοχές και να επιτευχθεί βέλτιστη στοίχιση.

1. Κατασκευή μοντέλων

Η κατασκευή του μοντέλου έγινε μέσω του Modller, ενός εξειδικευμένου εργαλείου για homology modeling το οποίο αναδομεί τη χωρική διάταξη της πρωτεΐνης που είναι να μοντελοποιηθεί με βάση τα templates.

1. Ενεργειακή ελαχιστοποίηση

Το μοντέλο υποβλήθηκε σε ενεργειακή ελαχιστοποίηση με χρήση του Swiss-PDB Viewer με σκοπό την απομάκρυνση στερεοχημικών συγκρούσεων (steric clashes) και λανθασμένων επαφών.

1. Αξιολόγηση μοντέλου

Η ποιότητα της προβλεπόμενης δομής αξιολογήθηκε με τα εργαλεία:

* Ramachandran plot: για τον έλεγχο των διαμορφώσεων των φασικών γωνιών των καταλοίπων
* PsoSA-web: για την εκτίμηση της συνολικής αξιοπιστίας του μοντέλου μέσω Z-score, το οποίο συγκρίνει το μοντέλο με πειραματικά προσδιορισμένες δομές παρόμοιου μεγέθους.

### Ανάλυση φαρμακοφόρου

Μετά τη βελτιστοποίηση της τρισδιάστατης δομής της RPB1 πραγματοποιήθηκε προσδιορισμός της ενεργού θέσης με χρήση του Ligand Scout, με βάση τη χωρική διάταξη της προβλεπόμενης περιοχής πρόσδεσης. Πιο συγκεκριμένα, η ενεργός περιοχή της RNA πολυμεράσης II εντοπίστηκε με βάση τις γνωστές δομές δέσμευσης νουκλεοτιδίων, ενώ λήφθηκαν υπόψη και οι διατηρημένες περιοχές που εντοπίστηκαν στη φυλογενετική ανάλυση.

Η ενεργός θέση χρησιμοποιήθηκε ως βάση για τη δημιουργία φαρμακοφορικού μοντέλου, καθώς περιλάμβανε χαρακτηριστικά που συνδέονται με εκλεκτική δέσμευση μικρομορίων. Η μοντελοποίηση πραγματοποιήθηκε με το Ligand Scout, το οποίο επέτρεψε την εξαγωγή των βασικών χαρακτηριστικών του υποδοχέα.

Τα βασικά στοιχεία του προτεινόμενου φαρμακοφόρου είναι:

1. Υδρόφοβα σημεία δέσμευσης (hydrophobic regions)

Αναγκαία για την πρόσδεση μη πολικών ομάδων μικρών μορίων.

1. Aromatic ring stacking zones

Περιοχές όπου παρατηρείται δυνατότητα αρωματικής στοίβαξης (π.χ. με φαινυλο-ομάδες, οι οποίες ενισχύουν τη σταθερότητα του συμπλόκου μέσω van der Waals και π-π αλληλεπιδράσεων).

1. Hydrogen bond donors and acceptors

Ομάδες που μπορούν να σχηματίσουν δεσμούς υδρογόνου, ενισχύοντας την εκλεκτικότητα.

## Πλεονεκτήματα

* Ταυτοποίηση νέων, συντηρημένων, δομικά κρίσιμων περιοχών της RPB1 ειδικά στο T. brucei.
* Ανάπτυξη δύο ανεξάρτητων δομικών μοντέλων για την επιβεβαίωση της αξιοπιστίας των υποδειγμάτων.
* Στοχευμένη ανάλυση της ενεργού θέσης, η οποία επιτρέπει τον εντοπισμό δομικών χαρακτηριστικών κατάλληλων για virtual screening στο μέλλον.
* Δυνατότητα ενσωμάτωσης του φαρμακοφοριακού μοντέλου σε pipelines για high throughput virtual screening.

## Περιορισμοί

* Παρόλο που η εργασία έχει συμπέρασμα, δεν συνοδεύεται από in vitro ή in vivo πειραματική επιβεβαίωση της λειτουργικότητας ή της αναστολής του ενζύμου από τις προτεινόμενες ενώσεις. Είναι καθαρά in silico.
* Δεν εξετάζεται η εκλεκτικότητα των υποψήφιων στόχων έναντι της ανθρώπινης RNA πολυμεράσης II, πράγμα που περιορίζει την προβλεπτική ισχύ για τοξικότητα.
* Η φαρμακοφορική ανάλυση δεν περιλαμβάνει φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές παραμέτρους (ADMET).
* Η επιλογή των προτύπων βασίζεται σε μη παρασιτικούς ευκαρυωτικούς οργανισμούς, πράγμα που μπορεί να περιορίζει την ακρίβεια σε περιοχές με υψηλή δομική ευκαμψία στο T. brucei.

## Συμπεράσματα

Η εργασία αναδεικνύει τη συμβολή της συνδυαστικής υπολογιστικής ανάλυσης στην κατανόηση και αξιοποίηση μοριακών στόχων για τον σχεδιασμό φαρμάκων ενάντια σε παρασιτικούς οργανισμούς. Μέσα από μια πολυεπίπεδη μελέτη της RNA πολυμεράσης II του Trypanosoma brucei, αναδείχθηκαν δομικές και εξελικτικές ιδιαιτερότητες του ενζύμου, οι οποίες μπορούν να αποτελέσουν τη βάση για ανάπτυξη εκλεκτικών αναστολέων. Η μελέτη δεν προχωρά σε πειραματική επαλήθευση. Ωστόσο, η προσέγγιση που ακολουθεί (από τη φυλογενετική χαρτογράφηση μέχρι την εξαγωγή φαρμακοφορικού μοντέλου) είναι ενδεικτική της κατεύθυνσης που ακολουθεί πλέον η φαρμακευτική έρευνα: πρόκειται για προσέγγιση γρήγορη, εστιασμένη, και με έμφαση στη δομική ακρίβεια. Σε ασθένειες όπως η HAT, όπου το θεραπευτικό διαθέσιμο υλικό είναι περιορισμένο, τέτοιες μελέτες μπορούν να ανοίξουν τον δρόμο για φάρμακα λιγότερο τοξικά και περισσότερο εκλεκτικά, μειώνοντας και τον χρόνο αλλά και το κόστος της έρευνας.

# Γενικός Απολογισμός μελέτης

Από τη μελέτη των παραπάνω πέντε δημοσιευμάτων προκύπτει ότι σίγουρα υπάρχει συνάφεια μεταξύ τους. Το Graph4Med είναι ένας διαφορετικός τρόπος αναπαράστασης για τις βάσεις δεδομένων, πράγμα που θα ήταν αρκετά χρήσιμο να εφαρμοστεί και στα προγράμματα DrugOn και Drugster, έτσι ώστε να αποδίδουν τα δεδομένα με καλύτερο τρόπο κατά το στάδιο της εισαγωγής τους. Αφού από την μελέτη των Drugster και DrugOn έγινε αντιληπτός ο τρόπος λειτουργίας των προγραμμάτων σχεδιασμού φαρμάκων (CADD), η μελέτη συνεχίστηκε με τον σχεδιασμό φαρμάκων στην πράξη, τόσο για φυτοφάρμακα τα οποία αφορούν ένα πολύ διαδεδομένο πρόβλημα στην καλλιέργεια ελαιόδεντρων, τον δάκο, όσο και για ανθρώπους, με την μελέτη και κατασκευή φαρμάκου για την Human African trypanosomiasis (HAT).

Το κυριότερο συμπέρασμα που μπορούμε να συναγάγουμε από τα παραπάνω είναι ότι η εξέλιξη της επιστήμης του CADD (Computer Aided Drug Design) είναι ραγδαία και ότι ο τομέας αυτός βρίσκεται δικιολογημένα στην πρωτοπορία της έρευνας, εφόσον εμφανίζεται ολοένα και περισσότερο η τάση για σχεδιασμό θεραπειών εξατομικευμένων (και γενικότερα πιο αποδοτικών), ιδιαίτερα για καρκινοπαθείς. Ωστόσο πρέπει να επισημάνουμε ότι η ενσωμάτωση της τεχνητής νοημοσύνης στο CADD θα ήταν ένα τεράστιο εγχείρημα, το οποίο αν και εφόσον επιτευχθεί, σίγουρα θα συμβάλει στην περαιτέρω αυτοματοποίηση της διαδικασίας, προσφέροντας έτσι στους ερευνητές περισσότερη ευελιξία, υψηλότερη ακρίβεια και μεγαλύτερη αποδοτικότητα στην όλη διαδικασία της έρευνας για σχεδιασμό φαρμάκων.

Εν κατακλείδι, ο τομέας του CADD βρίσκεται ήδη σε πολύ καλό σημείο, αλλά από την πλευρά του μηχανικού υπολογιστών θα μπορούσαν να γίνουν περαιτέρω βελτιώσεις, έτσι ώστε να αυτοματοποιηθούν περισσότερο οι διαδικασίες και να επιταχυνθεί η έρευνα, επιτυγχάνοντας έτσι καλύτερα, πιο αξιόπιστα και ακόμα πιο γρήγορα αποτελέσματα.

# Πρόσθετη βιβλιογραφία

Cassandra, R. L. (2023). *PharmoCo: a graph-based visualization of pharmacogenomic plausibility check reports for clinical decision support systems.* Journal of Integrative Bioinformatics. doi:10.1515/jib-2023-0026

Kircher, M. W. (2014). *A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants.* Nat Genet 46, 310–315.

Königs, C., Friedrichs, M., & Dietrich, T. (2022). *The heterogeneous pharmacological medical biochemical network PharMeBINet.* Scientific Data volume 9. doi:10.1038/s41597-022-01510-3

Niazi, S., & Mariam, Z. (2023). *Computer-Aided Drug Design and Drug Discovery: A Prospective Analysis.* Pharmaceuticals (Basel). doi:10.3390/ph17010022

Seonghwan, S., & Woo, Y. K. (2024). *PharmacoNet: Accelerating Large-Scale Virtual Screening by Deep Pharmacophore Modeling.* Chemical Science. doi:10.1039/D4SC04854G