ورقة بحثية مجلة مفتوحة الوصول

تصميم الأدوية باستخدام النمذجة الجزيئية

د. فاتن علي الشب
(كلية الصيدلة ، جامعة المنارة
البريد الالكتروني: faten.alchab@manara.edu.sy)

الملخص

تعد الكيمياء الحاسوبية والنمذجة الجزيئية مجالاً سريع التقدم، يستخدم لنمذجة ومحاكاة النظم الكيميائية والبيولوجية الصغيرة وذلك لفهم وتوقع سلوكها على المستوى الجزيئي كذلك له تطبيقات واسعة في مجالات مختلفة كالهندسة الكيميائية والهندسة الطبية الحيوية [1]. يسمح هذا النظام بمحاكاة وتمثيل بنية الجزيئات الحيوية والأوساط المؤثرة فيها, حيث يؤمن تمثيل هذه الجزيئات عرضاً للبنية ثلاثية الأبعاد 3D والمواقع الفعالة وحساب ألفة وطريقة الارتباط افتراضياً. وقد استفادت النمذجة الجزيئية الحاسوبية من التحسينات الهائلة للحواسيب خلال العقود الماضية لتدمج وتستخدم العديد من العلاقات والقوانين الفيزيائية والرياضية والحيوية لتتطور وتصبح كما هي عليه في وقتنا الحالي إذ تحولت تلك التقنيات والدراسات المطبقة إلى أدوات متداولة لدراسة وتطوير واكتشاف أدوية حديثة [2].

الكلمات المفتاحية – النمذجة الجزيئية, تصميم الدواء, الكيمياء الحاسوبية, الطاقة الحرة, الإرساءالجزيئي, الفارماكوفور.

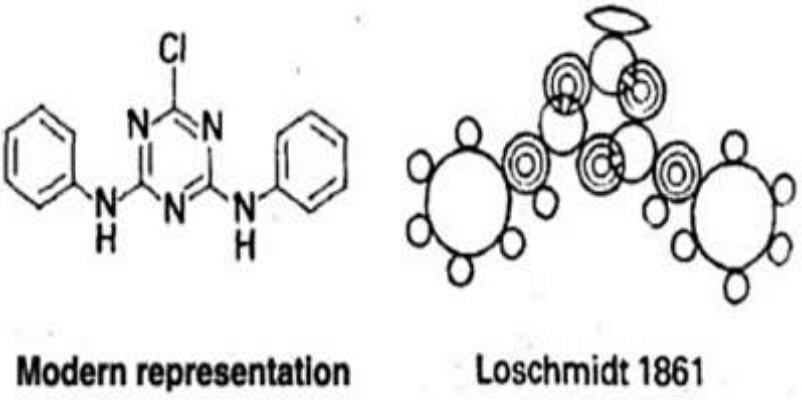
I. مقدمة:

تعد عملية اكتشاف و تطوير المركبات الدوائية من أكثر العمليات تعقيداً في الصناعة الصيدلانية، حيث يتم تخصيص ملايين الدولارات وساعات العمل الطويلة لاكتشاف مركبات علاجية جديدة.

تمتاز النمذجة الجزيئية بقدرتها الهائلة على توفير الوقت، المال والجهد عند استخدامها في اكتشاف وتطوير الأدوية وذلك بالمقارنة مع طرائق التطوير التقليدية التي تتضمن اصطناع آلاف المركبات الكيميائية ثم انتقاء عدد منها، يلي ذلك إجراء تطوير ودراسة لخواصها الحركية الدوائية والسمية، وبعدها الانتقال مع هذه المركبات المنتقاة إلى مراحل الدراسات السريرية، لنصل بنهاية المطاف إلى إصدار مركب واحد يملك الفعالية المطلوبة. وبذلك شكلت النمذجة الجزيئية ثورةً في عالم تطوير الدواء، لأنها تشمل على إجراء دراسة حاسوبية سريعة وقليلة الكلفة، ثم فلترة النتائج حتى الوصول إلى مجموعة قليلة من المركبات من ضمنها المركب المثالي، ويتلو تلك المرحلة إجراء الاصطناع الكيميائي لعدد محدود نسبياً من المركبات المنتقاة ثم الاختبار الحيوي للمركبات المصنعة بهدف الوصول إلى المركب الدوائي المنشود للدراسات السريرية اللاحقة [3].

تعد التمثيلات المرسومة للبنى الكيميائية من أقدم أشكال النمذجة الجزيئية. نشأت هذه التمثيلات قبل 150 عاماً في سياق تطوير النظريات الهيكلية للكيمياء العضوية؛ حيث تم تمثيل الجزيئات الكيميائية اعتماداً على المعلومات المتوفرة عن الصيغة الجزيئية والمجموعات الوظيفية، و بحلول العام 1861 تم تقديم القواعد العامة عن التكافؤ في الكيمياء العضوية، كما تم استخدام مصطلح البنية الكيميائية لأول مرة في هذا الوقت وتمثيل البنى الحاوية على سلاسل من الكربون بخطوط مرسومةٍ معبرةٍ عن الروابط بين الذرات، وفي نفس العام أيضاً قدم العالم

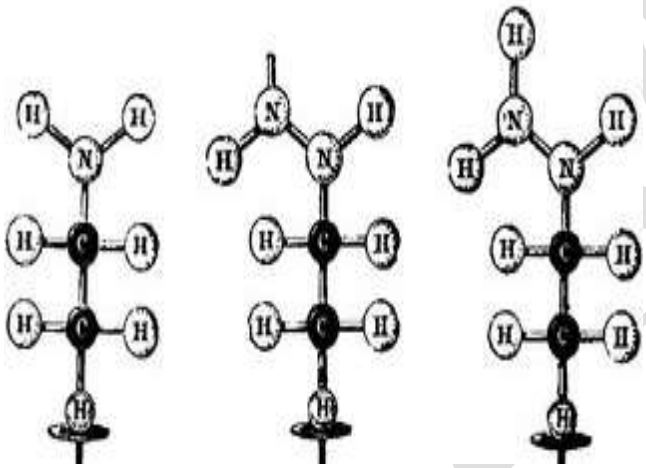
Johann Josef Loschmidt عروضاً تصويريةً لمجموعةٍ من البنى الجزيئية التي أظهرت الذرات المؤلفة منها، حيث تم إظهار أول بنية صحيحة للبنزن بتمثيله على شكل ذرات كربون مرتبة بشكل دائري. (الشكل1) [4].



الشكل1: مركب كيميائي تم تجسيده من قبل العالم Loschmidt

كما قام العالم John Kendrow عام 1962 بتحديد أول بنية ذرية لبروتين الميوغلوبين اعتماداً على علم الذّرات والأشعة السينية X-ray Crystallography، وتم لاحقاً في عام 1965 تطوير تقنية Space-Filling Model وهي طريقة جزيئيّة ثلاثية الأبعاد يتم فيها تمثيل الذّرات بشكل كروي؛ بحيث يكون نصف قطر الكرات متناسباً مع نصف قطر الذرات، كما تكون المسافات بين مراكز الكرات متناسبةً مع المسافات بين نوى الذرات. تم لاحقاً استخدام البنى ثنائية الأبعاد للكرة والعصا لتمثيل الجزيئات من قبل Crum-Brown و Sir Edward Frankland ، في حين تم العمل على تطوير البنية الجزيئية ثلاثية الأبعاد والتي أدت إلى افتراض أن مركبات الكربون لديها هندسة رباعية السطوح وذلك من قبل العلماء E.Paterno، Jacobus Henricus و Joseph Achille Label [4]. يوضح (الشكل2) استخدام البنى ثنائية الأبعاد للكرة والعصا لتمثيل الجزيئات.

بعد هذه البدايات في تطوير طرائق التمثيل في النمذجة الجزيئية، كانت بداية استخدام النمذجة الجزيئية الحاسوبية Computational Molecular Modelling عام 1970 في دراسة البنى الكيميائية الجزيئية والتداخلات ما بين الجزيئات الحيوية بعضها مع بعض ومع المركبات الدوائية المرتبطة بها[1] ..



الشكل 2: أسلوب تمثيل الجزيئات بالاعتماد على نموذج الكرة والعصا للعالم Crum-Brown .

II. أقسام الكيمياء الحاسوبية

تتألف الكيمياء الحاسوبية من القسم النمذجي النظري أو البنيوي والمعروف بالنمذجة الجزيئية وقسم آخر يعنى بمحاكاة الطرائق أو التجريب وهو المعروف بالمحاكاة الجزيئية [5].

يمكن لدراسات النمذجة الجزيئية أن تزودنا بنظرة داخلية لبنية الجزيئات وتعطينا فكرة عن خصائصها في الأنظمة المنحلة، و تعد هذه الخطوة أساسية لفهم العديد من الظواهر في الهندسة الكيميائية، في حين تعتمد موثوقية النماذج المستخدمة في توقع سلوك الجزيئات بشكل أساسي على الافتراضات المستخدمة لوصف التداخلات في الأنظمة المنحلة [5].

يمكن تصنيف الطرق النظرية والحسابية لتوقع سلوك الجزيئات إلى أربعة مستويات رئيسية:

1. المقياس الالكتروني The electronic scale: يتم وصف المادة فيه بالاعتماد على ميكانيكا الكم و يتألف من الجسيمات الأساسية كالإلكترون والبروتون.
2. المستوى الذري The atomistic level: ينظر إلى المادة في هذا المقياس باعتبارها مؤلفة من الذرات.
3. المستوى المتوسط The mesoscale level: حيث يتم تعريف المادة في هذا المستوى على أنها مكونة من قطرات يمثل كل منها عدداً من الذرات.
4. مستوى الاستمرارية The continum level: حيث يتم تمثيل المادة على أنها سلسلة متصلة و هذه الأساليب هي الأكثر شهرةً في مجال الهندسة الكيميائية الأساسية [5].

III. طرق تصميم الدواء باستخدام النمذجة الجزيئية

وسعت النمذجة الجزيئية آفاق البحث الصيدلاني من خلال تأمين طرق لتصميم جزيئات تلبي المتطلبات البنيوية، وهذه الطرق تتضمن:

A) تصميم الدواء بشكل مباشر:

و هو تصميم الدواء المعتمد على البنية

structural based drug design (SBDD)

في هذه الطريقة يتم أخذ البنية ثلاثية الأبعاد لموقع المستقبل بعين الاعتبار من خلال التصوير بالأشعة السينية X أو بالاعتماد على دراسات الرنين النووي المغناطيسي NMR، بحيث تكون بنية الموقع المستقبل معروفةً وموجودةً ضمن بنكٍ متاحٍ للبروتينات والمعقدات الحيويّة Protein Data Bank (PDB). يمكن في هذه الطريقة إجراء دراساتٍ عديدةٍ مثل دراسة الإرساء Docking لتحديد طريقة توضع الرّبائط ودراسة طاقة الارتباط مع الهدف، بالإضافة إلى دراسة علاقة البنية بالتأثير Structure Activity Relationship (SAR) [6].

1. الإرساء الجزيئي Molecular Docking

يعرف الإرساء بأنه عملية وضع الربيطة ذات البنية المعروفة والتوضع المجهول ضمن الجيب الفعال للبروتين، يلي ذلك تقييم و قياس فعالية الربيطة ضمن الجيب الفعال عبر معيارين أساسيين: المعيار الأول هو معيار مرئي يمكن تحديده بالنظر والدراسة المرئية وتحديد الارتباطات مع الأحماض الأمينية الأساسية والجيوب الإضافية المستغلة وغير المستغلة. بينما يكون المعيار الثاني معياراً مرتبطاً بالبرنامج المستخدم في النمذجة الجزيئية، إذ يقدم لنا البرنامج المتبع معلوماتٍ حول الطاقة الحرة للارتباط Free energy of binding والتي تعبر عن مدى ثباتية الربيطة ضمن الجيب الفعال للإنزيم ومعلوماتٍ حول الحرائك الدوائية للمركب ADME وغيرها من المعلومات.

قبل القيام بعملية الإرساء لابد من إجراء تعديل طفيف على بنية البروتين الهدف المأخوذ من موقعPDB لضمان الحصول على نتائج مسح جيدة، على سبيل المثال يجب إضافة الذرات المفقودة مثل ذرات الهيدروجين حيث لا تظهر هذه الذرات في بعض الطرق التجريبية مثلX-ray crystallography كونها منخفضة الكثافة الالكترونية. تعد حالة التبرتن مهمة جدا في التنبؤ بتوضعات الإرساء حيث تؤثر حالة التبرتن على كيفية ارتباط الربيطة مع الهدف، يمكن أن يؤدي تحسين حالة تبرتن الجيوب الرابطة وكذلك مواقع ذرات الهيدروجين القطبية إلى الوصول إلى توضعات الإرساء الأقرب

للتوضع الطبيعي [6] . بشكل عام يمكن إرساء الجزيئات الصغيرة باستخدام ثلاث طرق مختلفة [7] :

1. **الإرساء الثابت Rigid docking**: حيث يتم التعامل مع كل من الهدف والربيطة كجزيئات ثابتة.
2. **الإرساء المرن Flexible docking**: حيث يعتبر الهدف والربيطة جزيئات مرنة .
3. **الإرساء المرن للربيطة Flexible ligand docking**:

حيث تكون الربيطة مرنة في حين يكون الهدف ثابتا.

عادة ما يكون الهدف الرئيسي للإرساء الجزيئي هو تحديد الربائط التي ترتبط بالشكل الأمثل داخل الموقع الرابط للهدف، وتحديد اتجاه الارتباط الأقل من الناحية الطاقية pose.

وهنا يبرز مصطلح وضعية الارتباط Binding pose الذي يشير إلى اتجاه/هيئة الربيطة بالنسبة للهدف, كما تعد خوارزمية البحث Search algorithm وتوابع التسجيل Scoring functionsعنصرين مهمين لتحديد التداخلات بروتين – ربيطة. تعد خوارزمية البحث مسؤولة عن البحث عن التوضعات المختلفة للربيطة ضمن البروتين الهدف، بينما تقوم توابع التسجيل بتقدير ألفة ارتباط التوضعات التي تم توليدها، تصنيفها، وتحديد أنماط الارتباط هدف–ربيطة الأكثر ملائمة. ينبغي أن تكون خوارزمية البحث المثالية سريعة وفعالة ، ويجب أن

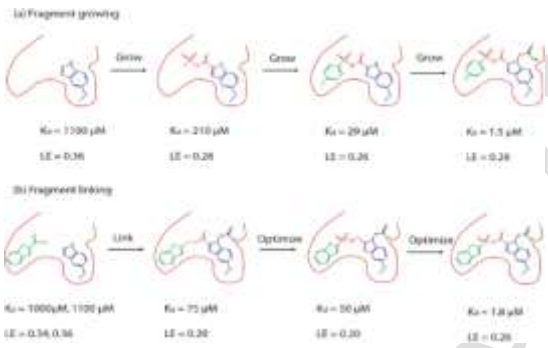
تكون توابع التسجيل قادرة على تحديد الخصائص الفيزيوكيميائية للجزيئات والترموديناميكية للتداخلات [7].

2. التصميم من جديد De novo drug design:

تهدف برامج التصميم De novo إلى توليد بنى جزيئية جديدة ذات خصائص "دوائية مرغوبة" من الصفر، في حال أن معرفة بنية البروتين الهدف تسمح بتحديد ثمالات الموقع الرابط التي قد تشارك في تشكيل روابط هيدروجينية أو روابط فاندرفالس ويتم تصميم مركبات قادرة على الارتباط معها، ومع ذلك في حال غياب بنية الهدف يمكن التنبؤ بمواقع الارتباط والمجموعات الوظيفية باستخدام مجموعة من المثبطات المعروفة مسبقا[8].

يمكن تقسيم تقنيات التصميم De novo إلى طرق رابطة Linking approaches وطرق متنامية Growing approaches تبدأ الطرق الرابطة بوضع أجزاء مركباتMolecular fragment داخل الجيب الفعال بحيث ترتبط مجموعاتها الوظيفية مع مواقع الارتباط الرئيسية، يتم بعد ذلك اختيار الأجزاء المتوقع أن تشارك في تشكيل روابط هيدروجينية أو روابط فاندرفالس مع الهدف وربطها معا باستخدام ذراع مناسب linker [9] الشكل3 **(A)**

بالنسبة للطرق المتنامية يتم وضع وحدة بنائية واحدة في أحد الجيوب الفعالة الرئيسية ثم إضافة المزيد من الأجزاء خطوة بخطوة بحيث يتم تقييم ألفة الجزيئة المتنامية الناتجة عن كل مرحلة من المراحل[9] . الشكل 3 (B)



الشكل 3: (A) الطرق المتنامية و(B) الطرق الرابطة

3. توابع التسجيل Scoring functions:

غالبا ما يؤدي تطبيق عمليات الإرساء و التصميم من جديد إلى الحصول على مجموعة من المركبات ذات الفعالية المحتملة, لذلك تم تطوير توابع التسجيل بغرض تقييم و تصنيف هذه المركبات و إهمال التوضعات الزائفة. تم إدراج توابع التسجيل في أربعة أنواع مختلفة [10] سنذكرها على التوالي:

- توابع التسجيل المعتمدة على حقل القوة Forcefield– based scoring functions يتم تطويرها بالاعتماد على الميكانيكا الجزيئية التقليدية و ذلك انطلاقا من استخدام اثنين من حقول القوة الأول هو CHARMM اختصار ل Chemistry of HARvard Macromolecular Molecules و الثاني هو AMBER اختصار ل Assisted Model Building and Energy Refinement . تستند توابع التسجيل المعتمدة على حقل القوة إلى مزيج من التداخلات الكهربائية الساكنة Coulombic و قوى فاندرفالس.
- توابع التسجيل التجريبية Empirical scoring functions يتم الحصول عليها من خلال استخدام البيانات المستمدة من البنى المحددة تجريبيا وتحويل هذه المعلومات إلى Parameters. يتم حساب طاقة الارتباط كمجموع لعدد من العوامل مثل عدد الروابط الهيدروجينية، التأثيرات الكارهة للماء، وأنواع مختلفة من الارتباطات.
- توابع التسجيل المعتمدة على الخبرة–knowledge based scoring functions و التي تستند إلى التحليل الإحصائي المستمد من بنى هدف–ربيطة المحددة تجريبيا. من الملاحظ أنه لإنشاء هذه التحاليل يتم استخدام تكرار حدوث التداخلات الخاصة بعدد كبير من معقدات هدف–ربيطة.
- توابع التسجيل الجمعية Consensus-based scoring functions تستخدم بهدف الجمع بين توابع التسجيل المختلفة.

B) تصميم الدواء بشكل غير مباشر

و هو ما يعرف بتصميم الدواء المعتمد على الربيطة Ligand-based drug design (LBDD) ترتكز هذه الطريقة على مقارنة الخصائص الفيزيوكيميائية والستيريوكيميائية لمجموعة معروفة من المركبات الفعالة وغير الفعالة. يتم اعتماد هذه الطريقة في حال عدم توفر معلومات عن بنية الهدف، وفي هذه الطريقة تتم دراسة جزيئات أخرى وإدخال تعديلات عليها وذلك لتصميم عدد من المركبات ودراسة طريقة ومدى ارتباطها مع الهدف [6]. تستخدم طرق LBDD على نطاق واسع في الأبحاث الصيدلانية حيث إن أكثر من 50 % من الأدوية المعتمدة هي تلك التي تستهدف البروتينات الغشائية والتي لا تنجح الطرق التجريبية في تحديد بنيتها ثلاثية الأبعاد مثل المستقبلات المرتبطة بالبروتين GPCR [7].

C) أبحاث البيانات Data research

يتم من خلال هذه الأبحاث تحديد مركبات رأس السلسلة Lead compounds من خلال دراسات تستخدم قواعد بيانات مرتكزة على البنى ثلاثية الأبعاد لكل الربائط المتوفرة؛ تأخذ هذه الأبحاث بنية الفارماكوفور بعين الاعتبار، و يعرف الفارماكوفور بأنه مجموعة من الخصائص الفراغية والالكترونية الضرورية للحصول على تفاعل جزيئي مثالي مع الهدف الحيوي وتحفيز (أو تثبيط) إستجابته الحيوية . يصف نموذج الفارماكوفور الخصائص الجزيئية الضرورية للتفاعلات الجزيئية بين الأهداف والربائط التجريبية، ويشرح كيف يمكن لمجموعة من الربائط المتنوعة بنيويا ووظيفيا أن تستهدف مستقبلا مشتركا [6]. يمكن تقسيم نمذجة الفارماكوفور إلى:

1. نمذجة الفارماكوفور المعتمدة على الربيطة Ligand–based pharmacophore modeling: تعتبر طريقة أساسية لتسهيل اكتشاف الدواء في ظل غياب بنية البروتين الهدف حيث تعمل عن طريق استخلاص الخصائص الكيميائية المشتركة اعتبارا من البنى ثلاثية الأبعاد لمجموعة من الربائط المعروفة. يشتق نموذج الفارماكوفور انطلاقا من معقدات بروتين–ربيطة من خلال الاعتماد على الارتباطات المحتملة بين البروتينات والربائط, و

ينطلق هذا النموذج من مجموعة من الربائط تدعى مركبات مجموعة التدريب Training set و يتضمن بناء النموذج خطوتين رئيسيتين إنشاء Conformational space لكل ربيطة في مجموعة التدريب بغرض وصف مرونة الربائط، ومحاذاة الربائط المتنوعة وتحديد الخصائص الكيميائية المشتركة الضرورية للفعالية [11].

2. نمذجة الفارماكوفور المعتمدة على البنية Structure-based pharmacophore modeling **:** يتم هنا تحديد المواقع المهمة المحتملة ضمن الجيب الفعال للهدف والاستفادة منها في تحديد خصائص الفارماكوفور و يبنى نموذج الفارماكوفور اعتمادا على معلومات الموقع الفعال للبروتين الهدف فقط حيث يتم تحديد الجيب الفعال يدويا عن طريق اختيار الثمالات المرغوبة داخل الجيب، أو عن طريق تطبيق أدوات تحديد الموقع الرابط, و بعد تحديد الموقع الفعال يقوم البرنامج بالحساب الآلي لخصائص الفارماكوفور بالاعتماد على الثمالات المشكلة للجيب الفعال [12].

تعتبر نمذجة الفارماكوفور المعتمدة على البنية أقل عرضة للمشكلات من تلك المعتمدة على الربيطة مثل مرونة الربائط والمحاذاة الجزيئية، عدا عن إمكانيتها استخدام معلومات أكثر تفصيلا حول الجيب الفعال للبروتين بما في ذلك المناطق التي لا تتمكن الربائط من الوصول إليها [11] .

D) المسح الافتراضي Virtual screening (VS)

يعد المسح الافتراضي طريقة حاسوبية للبحث في قواعد بيانات الجزيئات الصغيرة ويتم استخدامها بنجاح كتقنية متممة لـHTS High Throughput Screening التقليدية. يهدف المسح الافتراضي بشكل رئيسي إلى التقييم السريع وغير المكلف لقواعد البيانات الافتراضية الضخمة بهدف الوصول إلى مركبات رأس السلسلة التي يمكن اصطناعها واختبارها تجريبيا للتحري عن فعاليتها البيولوجية [7] .

يقسم المسح الافتراضي إلى المسح الافتراضي المعتمد على البنية Structure-based virtual screening (SBVS) والمسح الافتراضي المعتمد على الربيطة . Ligand-based virtual screening (LBVS) يتم تطبيق SBVS عندما تكون البنية ثلاثية الأبعاد للهدف معروفة، و ذلك بإجراء عملية إرساء لكل ربيطة ضمن الموقع الفعال للهدف والتنبؤ بنمط الارتباط جنبا إلى جنب مع قياس جودة توضع المركب داخل الموقع الفعال للهدف، يتم استخدام هذه المعلومات فيما بعد لتصنيف المركبات بهدف اختيار مجموعة صغيرة من المركبات واختبارها تجريبيا[13] . أما طريقة LBVS تطبق في حال غياب المعلومات البنيوية للهدف و ذلك اعتمادا على عدد و نوع الربائط المعروفة.

E) المحاكاة الجزيئية Molecular simulation

في هذه الطريقة يتم تخيل مركبات رأس السلسلة كمركبات مشابهة لمركب مرجعي معروف كما في حالة تصميم مقلدات لربائط ببتيدية Peptidomimetics، تعد هذه الطريقة من أهم الطرق في أبحاث الأدوية وفيها يتم تصميم محاكي الببتيد ليحاكي بنية ببتيد داخلي معين ويتم تحويله إلى جزيئة عضوية، وذلك لأن الجزيئات الببتيدية لا يمكن تطويرها كأدوية بسبب عدم ثباتها في الوسط الحيوي، امتصاصها الضعيف وسرعة استقلابها [14].

IV.الخلاصة:

تعتبر جميع تقنيات النمذجة الجزيئية مثل دراسة الارساء Docking study و الفارماكوفور pharmacophore study و دراسة الحركيات الدوائية ADMET study اضافة الى دراسة العلاقة بين خصائص المركب الكيميائية و الفيزيائية و بين النشاط البيولوجي له QSAR ذات اهمية كبيرة تفيد الباحثين في مجال الكيمياء الصيدلانية و العضوية كنا تسمح باقتراح تصميم مركب دوائي جديد مع مراعاة تقليل الكلفة الاقتصادية اضافة الى كونها مجالا واعدا في طريق تطوير المركبات الدوائية

V.المراجع

[1]. K. I. Ramachandran, G. Deepa, K. Namboori, Computational Chemistry and Molecular Modeling. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2008.

[2]. M. P. Barnett, C. A. Coulson, The Evaluation of Integrals Occurring in the Theory of Molecular Structure. The Royal Society. 1951; (243):221-249.

[3]. F. Ooms, Molecular Modeling and Computer Aided Drug Design. Examples of their Applications in Medicinal Chemistry. Current Medicinal Chemistry. 2000;(7); 141-158.

[4]. M. F. Schlecht, Historical Overview of Molecular Modeling. Molecular Modeling on PC. 1998; (5): 40-51.

[5]. BARBOSA, Nathalia Salles Vernin; DE ALMEIDA LIMA, Eduardo Rocha; TAVARES, Frederico Wanderley. Molecular Modeling in Chemical Engineering. 2017.

[6]. Leelananda, S.P. and Lindert, S., (2016). Computational methods in drug discovery. Beilstein journal of organic chemistry. **Vol**. **12(1)**: p. 2694-2718 .

[7]. Baig, M.H., Ahmad, K., Rabbani, G., Danishuddin, M., and Choi, I., (2018). Computer aided drug design and its application to the development of potential drugs for neurodegenerative disorders. Current Neuropharmacology. **Vol**. **16(6)**: p. 740-748 .

[8]. Fischer, T., Gazzola, S., and Riedl, R., (2019). Approaching target selectivity by De novo drug design. Expert Opinion on Drug Discovery. **Vol**. **14(8)**: p. 791-803 .

[9]. Hartenfeller, M. and Schneider, G., De novo drug design, in Chemoinformatics and computational chemical biology. 2010, Springer. p. 299-323 .

[10]. Ou-Yang, S.-s., Lu, J.-y., Kong, X.-q., Liang, Z.-j., Luo, C., and Jiang, H., (2012). Computational drug discovery. Acta Pharmacologica Sinica. **Vol**. **33(9)**: p. 1131-1140 .

[11]. Yang, S.-Y., (2010). Pharmacophore modeling and applications in drug discovery: challenges and recent advances. Drug discovery today. **Vol**. **15(11-12)**: p. 444-450 .

[12]. Kaserer, T., Beck, K.R., Akram, M., Odermatt, A., and Schuster, D., (2015). Pharmacophore models and pharmacophore-based virtual screening: concepts and applications exemplified on hydroxysteroid dehydrogenases. Molecules. **Vol**. **20(12)**: p. 22799-22832 .

[13]. Hassan Baig, M., Ahmad, K., Roy, S., Mohammad Ashraf, J., Adil, M., Haris Siddiqui, M., Khan,S., Amjad Kamal, M., Provazník, I., and Choi, I., (2016). Computer aided drug design: success and limitations. Current pharmaceutical design. **Vol**. **22(5)**: p. 572-581 .

[14]. COHEN, N. CLAUDE. The molecular modeling perspective in drug design. In: Guidebook on molecular modeling in drug design. Academic Press, 1996. p. 1-17.