

**НАПРАВЛЕННЫЙ ГЕНЕРАТИВНЫЙ ДИЗАЙН КОФОРМЕРОВ  
ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СОКРИСТАЛЛОВ С ЗАДАННЫМИ СВОЙСТВАМИ**

Губина Н.В. (Университет ИТМО), Серов Н.С. (Университет ИТМО)

**Научный руководитель – профессор, доктор химических наук, Виноградов В.В.  
(Университет ИТМО)**

**Введение.** В настоящее время наблюдается рост интереса к органическим функциональным материалам. Однако основной проблемой их использования зачастую являются ограниченные физико-химические свойства. Сокристаллизация является доступным способом управления этими характеристиками органических материалов благодаря присутствию в структуре инертного компонента (далее коформера), который придает сокристаллу необходимые свойства [1]. При этом отбор молекулярной пары для образования сокристалла в настоящее время требует дорогостоящего и трудоемкого экспериментального скрининга [2], который ориентирован лишь на ограниченную группу соединений-кандидатов. Таким образом, традиционные подходы не позволяют исследовать более широкий спектр молекулярных структур и не дают возможности создавать коформеры для образования сокристалла с определенными свойствами. На данный момент существуют только косвенные методы решения данной проблемы с помощью искусственного интеллекта. Среди основополагающих работ в данной области можно выделить исследования направленные на определение вероятности сокристаллизации конкретной молекулярной пары [3] или свойств образующегося сокристалла [4]. Кроме ограничения в необходимости самостоятельного подбора молекулы коформера данные подходы зачастую лимитируются узким обучающим набором данных, что позволяет применять системы только к определенным молекулам. Поэтому существует необходимость в разработке системы на основе больших данных и машинного обучения, которая способна охватить все химическое пространство возможных молекул, а также сфокусироваться на конкретных его частях для генерации молекул-кандидатов под заданные свойства. Такая система будет иметь значительное практическое применение в таких областях, как фармацевтика, энергетика, электроника и других сферах [1].

**Основная часть.** В ходе работы была разработана система направленной генерации коформеров, которая способна предлагать молекулярные структуры коформеров под заданные механические параметры сокристалла. Генеративный характер системы достигается за счет использования генеративно-состязательной нейронной сети (процент валидных структур >95%) в составе системы. Проверка генерируемых структур на соответствие набору желаемых свойств осуществляется путём использования моделей машинного обучения, точность предсказаний которых составляет 70-80%. Для обучения вышеупомянутых систем был использован набор молекулярных структур из базы данных ChEMBL и датасет коформеров, полученных из открытых источников [3]. Для тренировки моделей машинного обучения для каждой молекулярной пары, образующей сокристалл, были получены данные о механических параметрах из Кембриджской базы данных [5]. В итоге, в качестве входных данных созданная модель принимает информацию о структуре функциональной молекулы, которая попадает в модели машинного обучения наряду с набором предложенных генератором молекул, которые могут являться потенциальными коформерами. Результатом работы модели является набор коформеров, которые образуют сокристалл с определенной комбинацией механических параметров, таких как неперекрываемость кристаллических плоскостей, наличие ортогональных плоскостей, водородных связей и так далее. При этом данные характеристики определяют пластичность полученного органического кристалла, которая актуальна для таблетирования сокристаллов в фармацевтической промышленности и получения более стабильных взрывчатых веществ в энергетике [1].

**Выводы.** Таким образом, созданная модель имеет возможность предлагать как уже используемые в качестве коформеров молекулы, что подтверждает ее валидность, так и новые кандидаты для образования сокристалла с лучшими свойствами таблетирования. Это

значительно уменьшает область поиска потенциальных коформеров, что максимизирует вероятность получения желаемых физико-химических свойств сокристаллов.

**Список использованных источников:**

1. Bolla G., Sarma B., Nangia A. K. Crystal engineering of pharmaceutical cocrystals in the discovery and development of improved drugs //Chemical Reviews. 2022. Т. 122. №. 13. С. 11514 -11603.
2. He H. et al. Modulating the dissolution and mechanical properties of resveratrol by cocrystallization //Crystal Growth & Design. – 2017. – Т. 17. – №. 7. – С. 3989-3996.
3. Jiang Y. et al. Coupling complementary strategy to flexible graph neural network for quick discovery of coformer in diverse co-crystal materials //Nature Communications. – 2021. – Т. 12. – No. 1. – С. 5950.
4. Gamidi R. K., Rasmuson Å. C. Analysis and artificial neural network prediction of melting properties and ideal mole fraction solubility of cocrystals //Crystal Growth & Design. – 2020. – Т. 20. – No. 9. – С. 5745-5759.
5. Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC). <https://www.ccdc.cam.ac.uk>