

УДК 004.85:615.015.11

# ГЕНЕРАЦИИ ГРАФОВ ЗАДАННОЙ СТРУКТУРЫ: ОТ ГЛУБОКИХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ К КВАНТОВЫМ МОДЕЛЯМ (НА ПРИМЕРЕ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВ)

\* *Адылова Ф.Т., Давронов Р.Р.*

\*fatadilova@gmail.com

Институт математики имени В.И.Романовского АН РУз,  
100174, Узбекистан, г. Ташкент, Алмазарский р-он, ул. Университетская, д. 9.

Поиск новых химических соединений с заданными свойствами — сложная задача при разработке лекарственных препаратов. Во многих работах молекулы кодируют строковыми представлениями, получаемыми из молекулярных графов, однако такой подход вычислительно затратен и плохо переносится на общие (немолекулярные) графы. Прогресс в глубоком обучении на графах позволяет обучать генеративные модели непосредственно на графовых представлениях, обходя дорогостоящий поиск в дискретном и огромном пространстве химических структур. MolGAN — неявная серия моделей для генерации небольших молекулярных графов, сочетающая генеративно-сопоставительные сети (GAN) и обучение с подкреплением (RL) для получения молекул с заданными химическими свойствами. В обзоре рассмотрены четыре варианта: базовая MolGAN (до 9 атомов), Large MolGAN (до 20 атомов) с механизмом, снижающим генерацию несвязных графов, версия на основе WGAN как более стабильной альтернативы GAN, а также гибридная MolGAN с модулями квантовых вычислений. Описаны архитектуры моделей, их сравнение на бенчмарках, ограничения и перспективы дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** обучение с подкреплением, WGAN, неявные генеративные модели, обеспечение связности графов, квантово-классические гибридные модели, молекулярный дизайн, бенчмарки генерации молекул.

**Цитирование:** *Адылова Ф.Т., Давронов Р.Р.* Генерации графов заданной структуры: от глубоких нейронных сетей к квантовым моделям (на примере создания новых лекарств) // Проблемы вычислительной и прикладной математики. – 2026. – № 1(71). – С. 123-142.

**DOI:** [https://doi.org/10.71310/pcam.1\\_71.2026.11](https://doi.org/10.71310/pcam.1_71.2026.11)

## 1 Введение

В современных условиях фармацевтики разработка лекарственных средств является длительным и дорогостоящим процессом. Обычно от определения целевой группы до клинического применения проходит до 15 лет [1], а затраты на каждый новый препарат составляют около 1 миллиарда долларов. Машинное обучение успешно применяется на различных этапах разработки лекарственных средств - от поиска специфических белковых ингибиторов [2] до оценки фармакокинетических свойств и побочных эффектов. В молекулярном дизайне большое значение приобрели генеративные сопоставительные сети (GAN) [3]. Их архитектура позволяет генерировать широкий спектр потенциальных лекарственных препаратов-кандидатов из обширных молекулярных пространств, что способствует более эффективному предварительному отбору. Модели GAN, особенно по сравнению с рекуррентными нейронными сетями [4] и вариационными автоэнкодерами [5], продемонстрировали превосходство в

генерации SMILES [6], представляющих соединения. Использование вместо SMILES графов, которые инвариантны к перестановке порядков атомов, позволило GAN, в частности, молекулярной генеративной состязательной сети MolGAN стать современным подходом в генеративной химии. С 2018 модель MolGAN эволюционировала от базовой модели до гибридной квантовой модели (2024г.). В данном аналитическом обзоре сравнены основные характеристики модификаций модели MolGAN в аспекте эффективности генерации молекул химических соединений с желаемыми свойствами.

## 2 Материалы и методы

Глубокие генерирующие модели для графически структурированных данных открывают новый взгляд на проблему химического синтеза: оптимизируя модели, которые непосредственно генерируют молекулярные графы, можно избежать дорогостоящих процедур поиска в огромном (1060) пространстве химических структур. MolGAN [7] – неявная, не зависящая от вероятности, модель генерации молекулярных графов, содержащих до 9 тяжелых атомов, была разработана учёными из Нидерландов. Метод адаптирует генеративные состязательные сети (GAN) для работы с графами в сочетании с обучением с подкреплением (RL), чтобы создавать молекулы с желаемыми химическими свойствами.

MolGAN выгодно отличается от предыдущих моделей, основанных на вероятности, где представления молекул записаны в виде строк (SMILES). MolGAN является первой моделью, которая рассматривает генерацию графов в контексте молекулярного синтеза с использованием GAN, предсказывая одномоментно структуру дискретного графа.

Архитектура базовой модели MolGAN состоит из трех основных компонентов: генератора, дискриминатора и сети поощрений. Генератор  $G$  берет выборку и генерирует аннотированный граф, представляющий молекулу. Узлы и ребра  $G$  связаны с аннотациями, обозначающими тип атома и тип связи соответственно. Дискриминатор  $D$  берет выборки как из набора данных, так и из генератора, с тем, чтобы учиться их различать. Оба компонента модели, –  $G$  и  $D$ , обучаются с использованием усовершенствованного WGAN, благодаря чему генератор  $G$  учится соответствовать эмпирическому распределению и в конечном итоге выдает правильные молекулы [8]. Система поощрений учится назначать поощрения каждой молекуле в соответствии с оценкой, представляемой программным обеспечением (Open-Source Cheminformatics Software: <http://www.rdkit.org>). Если MolGAN выдает неверную молекулу, поощрение не назначается. Дискриминатор  $D$  обучается с использованием WGAN, в то время как генератор использует линейную комбинацию потерь WGAN и RL:

$$L(\theta) = \lambda \cdot L_{WGAN} + (1 - \lambda) \cdot L_{RL}, \quad (1)$$

где  $L_{WGAN}$ ,  $L_{RL}$ , – потери, а  $\lambda \in [0; 1]$  – гиперпараметр, который регулирует соотношение между этими двумя компонентами модели.

Во всех экспериментах базовой модели использовали данные QM9, подмножество обширной базы данных по химии GDB-17, содержащей 166,4 миллиарда молекул. QM9 содержит 133 885 органических соединений, содержащих до 9 тяжелых атомов: углерод (C), кислород (O), азот (N) и фтор (F). Модель способна генерировать молекулярные графы с более высокой достоверностью и новизной, чем генеративные модели на основе VAE, при этом время обучения сокращается, как минимум, в 5 раз. Основным ограничением базовой MOLGAN является подверженность коллапсу режимов: как GAN, так и RL не поощряют получение разнообразных и неуникальных

выходных данных, в результате чего модель стремится к решению, которое предполагает лишь небольшую вариабельность выборки, что приводит к образованию незначительного количества различных молекул.

L-MolGAN: Улучшенная неявная генеративная модель для больших молекулярных графов [9].

На основе базовой модели MolGAN в 2021 году, в Японии, разработали версию для больших молекулярных графов (до 20 атомов). Модель Large-MolGAN (L-MolGAN) добавляет в базовую модель механизм, названный расширением молекулярного графа, который увеличивает количество генерируемых связных молекулярных графов. L-MolGAN отличается от оригинального MolGAN только механизмом расширения молекулярного графа.

Алгоритм работы L-MolGAN такой же, как и в базовой модели: молекулярные графы генерируются путем ввода в генератор векторов  $G$ , отобранных из предыдущего распределения, затем дискриминатор  $D$  классифицирует входной молекулярный граф либо как созданный генератором, либо считает его взятым из набора данных. Сеть поощрений предсказывает химические свойства входного молекулярного графа. GAN здесь использовались для изучения молекулярных особенностей обучающего набора данных, а сеть поощрений была обучена предсказывать химические свойства данного молекулярного графа. Для всех трех компонентов - генератора, дискриминатора и сети поощрения был использован многослойный перцептрон [7].

Архитектурой генератора  $G$  был простой многослойный перцептрон (MLP) из четырёх слоёв: в каждом слое 256, 512, 1024 и 2200 элементов соответственно. Вводя в генератор случайное число  $Z$ , выбранное из стандартного нормального распределения  $N(0, I)$ , выводятся матрица смежности  $A$  и матрица признаков узлов  $X$ , представляющие молекулярный граф. Выходной граф  $G = (A, X)$  представляет собой вероятностный полный граф, который интерпретируется как категориальное распределение для типов атомов и связей. Здесь  $A$  содержит вероятности существования узлов и ребер для каждого типа связи, а  $X$  – вероятности классов узлов. Чтобы обеспечить возможность его преобразования в химически достоверный молекулярный граф, дискретный граф  $G = (A, X)$  получают с использованием функции  $argmax$  на выходном вероятностном полном графе  $G = (A, X)$ . Матрицу смежности определили как  $A \in R^{N \times N \times Y}$ , а матрицу характеристик узлов как  $X = [x_1, \dots, x_N]^T \in R^{N \times T}$ . Максимальное число узлов молекулярного графа было установлено равным  $N = 20$ , а количество типов связей  $Y = 5$ .

Как отмечалось выше, L-MolGAN отличается от базовой модели механизмом расширения молекулярного графа, за счёт которого и удалось увеличить число атомов в графе с 9 до 20. Для этого подавляют генерацию несвязных графов введением их наказания в процессе обучения модели. Конкретно, для каждого сгенерированного графа его связность проверяется с помощью поиска по глубине (Depth-First Search, DFS) и, если граф несвязный, его оценка химических свойств устанавливается равной нулю в качестве штрафа. DFS – известный рекурсивный алгоритм, используемый для поиска во всех узлах графа или дерева. С помощью DFS можно пройти весь граф, начиная с определенного узла в молекулярном графе и следуя по ребрам. Если все узлы в графе достижимы, граф считается связным. Повторные наложения штрафов на несвязный граф будут препятствовать его генерации и увеличат количество генерируемых связных графов. В этом и есть смысл механизма расширения молекулярного графа и основа модификации базовой модели MolGAN в L-MolGAN.

### 3 Результаты и обсуждение

Эффективность L-MolGAN оценивалась в сравнении его с базовым вариантом MolGAN. Во всех экспериментах количественную оценку сходства с лекарственными средствами QED (Quality Estimate of Drug-likeness) ставили в качестве единственной цели для получения новых препаратов-кандидатов [10]. Критерии эффективности модели: 1) насколько хорошо модель генерирует большие молекулярные графы; 2) сколько получено новых лекарство-подобных средств. В качестве исходных данных использовали массив ZINC-250k [11], состоящий из 250 000 коммерческих молекул, похожих на лекарственные средства, случайно выбранных из базы данных ZINC.

Для оценки модели молекулярной генерации использовали общепринятые показатели достоверности, новизны и уникальности. Кроме того, для оценки химических свойств полученных молекул были использованы три показателя: QED, растворимость и синтетическая доступность (synthetic accessibility, SA). MolGAN и L-MolGAN были обучены с использованием оптимизатора Adam [12] со скоростью обучения 0,0001, чтобы оптимизировать QED для всех экспериментов. Для стабилизации обучения было проведено мини-пакетное обучение, т. е. размер пакета (батча) был установлен равным 100. При использовании стратегии ранней остановки обучение модели прекращалось, если среднее изменение потерь за 10 эпох составляло менее 1,0% или когда достигалось максимальное количество эпох (300). Это обусловлено тем, что сбой режима [13],- ситуация, когда одинаковые данные генерируются независимо от произвольности чисел, вводимых в генератор, является одной из важнейших проблем в GAN. Чтобы обойти эту проблему, использовали обучение мини-батчам и стратегию ранней остановки.

L-MolGAN и базовая модель (MolGAN) сравнивались по эффективности с использованием оценочных показателей, описанных выше. В качестве оптимального значения выбрали гиперпараметр  $\lambda = 0,6$ , которое максимизирует суммарные значения всех рассмотренных оценочных показателей. Кроме того, была выбрана единственная репрезентативная модель, которая имела наибольшее суммарное значение из пяти испытаний для  $\lambda = 0,6$ . На рисунке 1 показано распределение количественных показателей QED молекул, полученных L-MolGAN, рассчитанное с использованием наиболее эффективной генерирующей модели для каждого значения  $\lambda$ . Кроме того, 'ZINC subset' указывает на распределение молекул, включенных в обучающий набор данных. Поскольку каждое распределение имеет несколько пиков, отмечен только самый высокий из них. По мере увеличения  $\lambda$  пик смещается в сторону более высокого показателя QED. В частности, когда  $\lambda$  было больше 0,4, пик смещался в сторону более высокого показателя QED, чем у обучающих данных, что означает качественную оптимизацию модели. Заметим, что более узкое распределение было получено из-за коллапса моды с большим  $\lambda$ .

Связность графов в L-MolGAN улучшилась в 1,96 раза по сравнению с базовой моделью, но уникальность и надежность L-MolGAN были хуже, чем у MolGAN. Объясняется это тем, что молекулы, полученные с помощью MolGAN, более разнообразны, и их относительно легко синтезировать. Обе модели генерировали совершенно новые молекулы, которых не было в обучающих данных; однако у MolGAN показатель связности составил 48,12%, а у L-MolGAN он был выше - 94,32%. Это говорит о том, что L-MolGAN генерирует более крупные, новые лекарство-подобные молекулы, что важно в практике разработки лекарств. На рис. 2 показано распределение значений QED, полученных на основе молекул, полученных с помощью L-MolGAN и MolGAN.

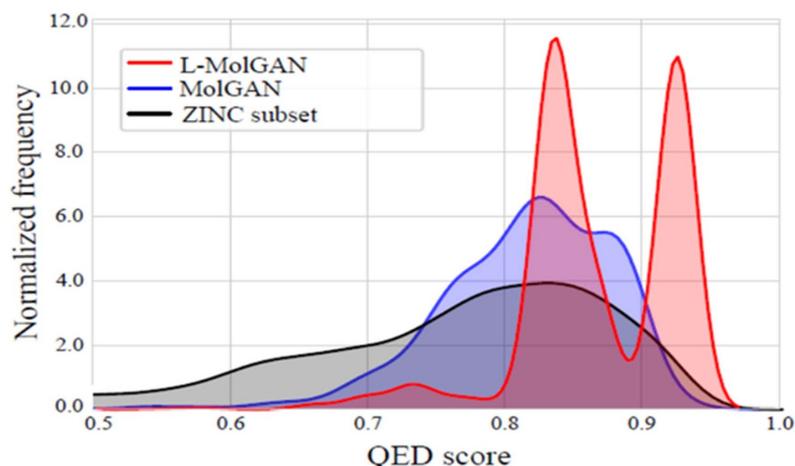


Рис. 1 Распределение количества QED молекул, полученных при различных  $\lambda$

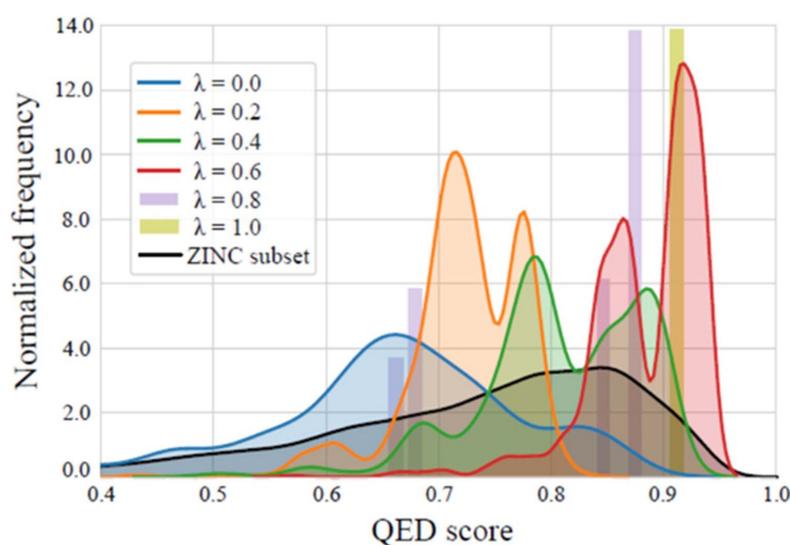


Рис. 2 Распределение значений QED в молекулах, полученных с помощью репрезентативных моделей MolGAN и L-MolGAN. Для отображения распределения QED использовалась оценка плотности ядер. Для оценки плотности использовались только связанные молекулярные графы

Таким образом, включение в базовую модель MolGAN механизма расширения молекулярного графа, корректирующего несвязные графы, увеличило количество построенных связанных графов в наборе молекулярных данных ZINC-250k в 1,96 раза по сравнению с базовой моделью. L-MolGAN генерирует множество молекул, подобных лекарственным средствам, несмотря на то, что был оптимизирован только для одного свойства, - QED. Следовательно, L-MolGAN эффективнее обнаруживает новые, более крупные молекулы, чем те, которые генерируются с помощью базовой MolGAN.

В 2022 году ученые из Нидерландов снова вернулись к своей базовой модели MolGAN, - представив неявную и не зависящую от вероятности, генеративную модель для небольших молекулярных графов, которая устраняет необходимость мето-

дов, основанных на правдоподобии. Последние [15, 16] требуют для обработки либо фиксированного (или случайно выбранного) упорядоченного представления графа, либо дорогостоящей процедуры сопоставления графов для оценки вероятности генерируемой молекулы, поскольку оценка всех возможных упорядочений узлов является непомерно высоким показателем перебора для графов даже небольшого размера. В данном исследовании авторы решили задачу использованием неявных методов без учета вероятности, для чего GAN адаптируют для работы непосредственно с графовыми представлениями. Как и ранее, в модели также используется RL, аналогичный ORGAN с тем, чтобы стимулировать создание молекул с определенными свойствами.

В чем же преимущество неявных методов в сравнении с методами, основанными на вероятности? В неявных порождающих моделях, в частности, в GAN, нет необходимости в явной вероятности. Дискриминатор GAN можно сделать инвариантным к упорядочению узлов, используя свертки графа [17–19] и оператор агрегации узлов [20], тогда генератор при построении графа должен принять решение о конкретном порядке расположения узлов. Поскольку вероятность не указывается, генератор может выбрать любой подходящий порядок для данной задачи.

Как и в базовой модели MolGAN, GAN состоит из генерирующей модели  $G_\theta$ , и дискриминантной модели  $D_\varphi$ , которая учится классифицировать, получены ли выборки из распределения данных, а не из  $G_\theta$ . Эти компоненты реализованы в виде нейронных сетей и обучаются одновременно с помощью стохастического градиентного спуска (Stochastic Gradient descent, SGD). У  $G_\theta$  и  $D_\varphi$  разные цели, и их можно рассматривать как двух игроков в минимаксной игре в соответствии с уравнением:

$$\min_{\theta} \max_{\varphi} \mathbb{E}_{\mathbf{x} \sim p_{\text{data}}(\mathbf{x})} [\log D_{\varphi}(\mathbf{x})] + \mathbb{E}_{\mathbf{z} \sim p_{\mathbf{z}}(\mathbf{z})} [\log (1 - D_{\varphi}(G_{\theta}(\mathbf{z})))] , \quad (2)$$

где  $G_\theta$  пытается сгенерировать выборки, чтобы обмануть дискриминатор, а  $D_\varphi$  пытается правильно различить выборки. Чтобы предотвратить нежелательное поведение, такое как сбой режима (коллапс мод) [13], и стабилизировать обучение, используется распознавание мини-групп [13] и улучшенная модель WGAN. Модель WGAN [8] минимизирует аппроксимацию расстояния Wasserstein-1, определенного между двумя распределениями вероятностей. Формально расстояние Wasserstein-1 между двумя распределениями  $p$  и  $q$ , вычисляется по уравнению:

$$D_W[p||q] = \frac{1}{K} \sup_{\|f\|_L < K} \mathbb{E}_{x \sim p(x)}[f(x)] - \mathbb{E}_{x \sim q(x)}[f(x)], \quad (3)$$

где в случае WGAN,  $p$  – эмпирическое распределение, а  $q$  – генераторное распределение. Отметим, что верхняя точка находится над всеми  $K$ -функциями Липшица для некоторого  $K > 0$ .

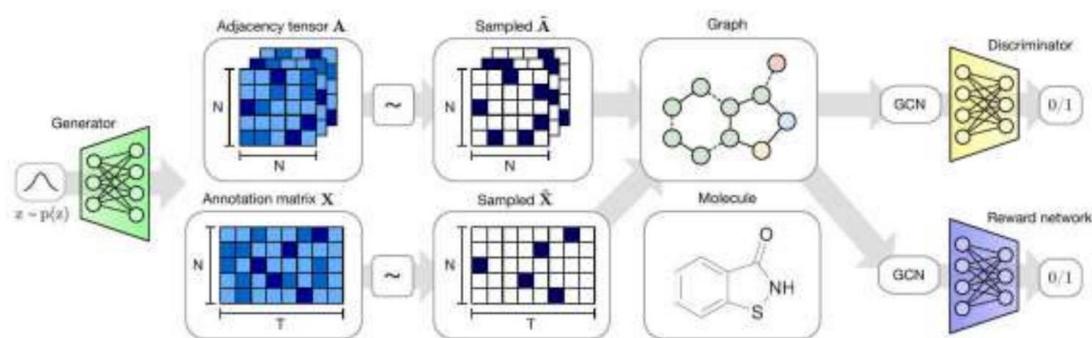
В [21] авторы вводят штраф за градиент в качестве альтернативного мягкого ограничения на непрерывность 1-Липшица в качестве улучшения схемы ограничения градиента по сравнению с исходной WGAN. Потери по отношению к генератору остаются такими же, как и в WGAN, но функция потерь по отношению к дискриминатору изменяется в соответствии с уравнением:

$$L(\mathbf{x}^{(i)}, G_{\theta}(\mathbf{z}^{(i)}); \varphi) = \underbrace{-D_{\varphi}(\mathbf{x}^{(i)}) + D_{\varphi}(G_{\theta}(\mathbf{z}^{(i)}))}_{\text{original WGAN loss}} + \underbrace{\alpha \left( \left\| \nabla_{\hat{\mathbf{x}}^{(i)}} D_{\varphi}(\hat{\mathbf{x}}^{(i)}) \right\| - 1 \right)^2}_{\text{gradient penalty}}, \quad (4)$$

где  $\alpha$  – hyperparameter ( $\alpha = 10$ ),  $\hat{\mathbf{x}}^{(i)}$  представляет собой выборочную линейную комбинацию между  $\mathbf{x}^{(i)} \sim p_{\text{data}}(\mathbf{x})$  и  $G_{\theta}(\mathbf{z}^{(i)})$  с  $\mathbf{z}^{(i)} \sim p_{\mathbf{z}}(\mathbf{z})$ , и, следовательно  $\hat{\mathbf{x}}^{(i)} = \varepsilon \mathbf{x}^{(i)} + (1 - \varepsilon)G_{\theta}(\mathbf{z}^{(i)})$  с  $\varepsilon \sim \mathcal{U}(0, 1)$ .

Авторы использовали детерминированный алгоритм градиента, который хорошо работает в многомерном пространстве [22]. В упрощенной версии алгоритма (Deep Deterministic Policy Gradient, DPG) используются детерминированные градиенты для максимального приближения ожидаемого будущего поощрения. В случае GAN генератор  $G_{\theta}$ , который принимает образец  $\mathbf{z}$  в качестве входных данных вместо состояния среды  $s$  выводит молекулярный граф в качестве действия  $a = \mathcal{G}$ . Затем вводят обучаемую и дифференцируемую аппроксимацию функции поощрения  $\hat{R}_{\psi}(\mathcal{G})$ , которая предсказывает немедленное поощрение, и обучают ее с помощью показателя среднеквадратичной ошибки, основанного на реальном поощрении, предоставляемом внешней системой (например, оценкой синтезируемости молекулы). После этого обучают генератор максимизировать прогнозируемое поощрение с помощью  $\hat{R}_{\psi}(\mathcal{G})$  которое, будучи дифференцируемым, обеспечивает изменение стратегии в сторону желаемого показателя.

Архитектура нового варианта модели (рис. 3) состоит из трех основных компонентов: генератора  $G_{\theta}$ , дискриминатора  $D_{\varphi}$  и сети поощрения  $\hat{R}_{\psi}$ .



**Рис. 3** Слева направо: генератор берет выборку из предыдущего распределения и генерирует плотный тензор смежности  $\mathbf{A}$  и матрицу аннотаций  $\mathbf{X}$ . Затем из  $\mathbf{A}$  и  $\mathbf{X}$  получаются разреженные и дискретные  $\tilde{\mathbf{A}}$  и  $\tilde{\mathbf{X}}$  соответственно с помощью категориальной выборки. Комбинация  $\tilde{\mathbf{A}}$  и  $\tilde{\mathbf{X}}$  представляет собой аннотированный молекулярный граф, который соответствует определенному химическому соединению. Наконец, граф обрабатывается как дискриминаторными, так и поощрительными сетями, которые инвариантны к порядку перестановки узлов и основаны на слоях Relational-GCN [23]

Генератор берет выборку из предыдущего распределения и генерирует аннотированный граф  $\mathcal{G}$ , представляющий молекулу. Узлы и ребра  $\mathcal{G}$  связаны с аннотациями, обозначающими тип атома и тип связи соответственно. Дискриминатор берет выборки как из набора данных, так и из генератора и учится их различать. Как  $G_{\theta}$ , так и  $D_{\varphi}$  обучаются с использованием улучшенного WGAN, поэтому генератор учится соответствовать эмпирическому распределению и в результате выдает правильные молекулы.

Сеть поощрений используется для аппроксимации функции поощрения и оптимизации генерации молекул с целью получения недифференцируемых показателей с помощью обучения с подкреплением. Набор данных и сгенерированные образцы являются входными данными  $\hat{R}_{\psi}$  но, в отличие от дискриминатора, он присваива-

ет им баллы (например, насколько вероятно, что сгенерированная молекула будет растворима в воде). Сеть поощрений учится назначать поощрение каждой молекуле в соответствии с оценкой, предоставляемой внешним программным обеспечением (Open-Source Cheminformatics Software: <http://www.rdkit.org>). Когда MolGAN выдает неверную молекулу, невозможно назначить поощрение, поскольку граф не является соединением. Таким образом, за неверные молекулярные графы получают нулевое поощрение.

Дискриминатор обучается с помощью задачи WGAN, в то время как генератор использует линейную комбинацию потерь WGAN и потерь R (уравнение 1). Генератор  $G_\varphi(\mathbf{z})$  берет  $D$ -мерные векторы  $\mathbf{z} \in \mathbb{R}^D$ , отобранные из стандартного нормального распределения  $z \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{I})$  и выводит графы. Недавние работы показали, что можно генерировать графы небольшого размера, используя генеративную модель на основе RNN [15]. Авторами же используется генеративная модель, которая предсказывает весь граф сразу, используя многослойный перцептрон [16].

Вначале отбирается область графов с ограниченным числом узлов, и для каждого  $z, G_\theta$  выводится два непрерывных и плотных объекта:  $\mathbf{X} \in \mathbb{R}^{N \times T}$ , который определяет типы атомов, и  $\mathbf{A}^{N \times N \times Y}$ , который определяет типы связей. Оба,  $\mathbf{X}$  и  $\mathbf{A}$  имеют вероятностную интерпретацию, поскольку каждый тип узла и ребра представлен вероятностями категориального распределения по типам. Чтобы сгенерировать молекулу, получают дискретные разреженные объекты  $\tilde{\mathbf{X}}$  и  $\tilde{\mathbf{A}}$  с помощью категориальной выборки из  $\mathbf{X}$  и  $\mathbf{A}$  соответственно. Поскольку этот процесс дискретизации недифференцируем, рассматривается три варианта модели, позволяющие проводить обучение на основе градиента: i) использовать непрерывные объекты  $\mathbf{X}$  и  $\mathbf{A}$  непосредственно во время прямого прохода ( $\tilde{\mathbf{X}} = \mathbf{X}$  и  $\tilde{\mathbf{A}} = \mathbf{A}$ ), ii) добавлять шум Гумбеля (Gumbel), к  $\mathbf{X}$  и  $\mathbf{A}$  перед передачей их в  $D_\varphi$  и  $\hat{R}_\psi$ , чтобы сделать генерацию стохастической, при этом продолжая передавать непрерывные объекты ( $\tilde{\mathbf{X}}_{ij} = \mathbf{X}_{ij} + \text{Gumbel}(\mu = 0, \beta = 1)$  и  $\tilde{\mathbf{A}} = \mathbf{A}_{ijy} + \text{Gumbel}(\mu = 0, \beta = 1)$ ), или iii) использовать прямолинейный градиент основанный на категориальной репараметризации с помощью Gumbel-Softmax, то есть использовать выборку из категориального распределения во время прямого прохода ( $\tilde{\mathbf{X}}_{ij} = \mathbf{X}_{ij} + \text{Gumbel}(\mu = 0, \beta = 1)$  и  $\tilde{\mathbf{A}} = \mathbf{A}_{ijy} + \text{Gumbel}(\mu = 0, \beta = 1)$ ), непрерывные ослабленные значения, т.е. исходные  $\mathbf{X}$  и  $\mathbf{A}$ ) при обратном проходе.

Архитектура генератора является фиксированной для всех экспериментов. Авторы использовали  $N = 9$  в качестве максимального числа узлов,  $T = 5$  в качестве количества типов атомов (C, O, N, F и один символ заполнения) и  $Y = 4$  в качестве количества типов связей (одинарная, двойная, тройная и без связи).

Как дискриминатор  $D_\varphi$ , так и сеть поощрений  $\hat{R}_\psi$  получают граф в качестве входных данных и выводят скалярное значение для каждого из них. Ряд слоев свертки графа свертывают сигналы узлов  $\tilde{\mathbf{X}}$ , используя тензор смежности графа  $\tilde{\mathbf{A}}$ .

Модель строится на реляционной сети GCN [23], - сверточной сети для графов с поддержкой нескольких типов ребер. На каждом слое представление признаков узлов свертываются/распространяются в соответствии с:

$$\begin{aligned} \mathbf{h}_i^{(\ell+1)} &= f_s^{(\ell)}\left(\mathbf{h}_i^{(\ell)}, \mathbf{x}_i\right) + \sum_{j=1}^N \sum_{y=1}^Y \frac{\tilde{\mathbf{A}}_{ijy}}{|\mathcal{N}_i|} f_y^{(\ell)}\left(\mathbf{h}_j^{(\ell)}, \mathbf{x}_j\right), \\ \mathbf{h}_i^{(\ell+1)} &= \tanh\left(\mathbf{h}_i^{(\ell+1)}\right), \end{aligned} \quad (5)$$

где  $\mathbf{h}_i^{(\ell)}$  – сигнал узла  $i$  на уровне  $\ell$ , а  $f_s^{(\ell)}$  – функция линейного преобразования, которая действует как self-connection между слоями. Далее мы используем аффинную функцию, зависящую от типа ребра,  $f_s^{(\ell)}$  для каждого слоя.  $\mathcal{N}_i$  обозначает набор соседей для узла  $i$ . Коэффициент нормализации  $1/|\mathcal{N}_i|$  гарантирует, что активации находятся в одинаковом масштабе независимо от количества соседей. После нескольких уровней распространения с помощью графических сверток, следуя [20], мы объединяем вложения узлов в вектор представления на уровне графа в виде:

$$\mathbf{h}'_G = \sum_{v \in \mathcal{V}} \sigma \left( i \left( \mathbf{h}_v^{(L)}, \mathbf{x}_v \right) \right) \odot \tanh \left( j \left( \mathbf{h}_v^{(L)}, \mathbf{x}_v \right) \right), \quad (6)$$

$$\mathbf{h}_G = \tanh \mathbf{h}'_G,$$

где  $\sigma(x) = 1/(1 + \exp(-x))$  – логистическая сигмовидная функция,  $i$  и  $j$  – MLP с линейным выходным уровнем, а  $\odot$  обозначает поэлементное умножение. Затем  $\mathbf{h}_G$  представляющее собой векторное представление графа  $\mathcal{G}$ , далее обрабатывается MLP, чтобы получить скалярный выход на уровне графа  $\in (-\infty, +\infty)$  для дискриминатора и  $\in (0, 1)$  для сети поощрений.

Обе сети используют реляционный GCN-кодер (уравнение 5) с двумя уровнями 64,32 скрытых блоков, соответственно, для обработки входных графов. Затем вычисляется 128мерное представление на уровне графа (уравнение. 6), которое затем обрабатывается с помощью 2-слойного MLP размерностями 128, 1 и  $\tanh$  в качестве функции активации скрытого слоя. На выходе в сети поощрений также используют сигмоидную функцию активации. Результаты и обсуждение

В экспериментах авторы сравнивают MolGAN с установленными эталонными показателями с использованием базы данных по химическим веществам QM9 [24]. Вначале ищется наилучший компромисс между целями GAN и RL, затем сравниваем MolGAN с наиболее близкой моделью ORGAN [25], которая представляет собой последовательную генеративную модель, работающую на основе SMILES, оптимизирующую химические свойства как задачу RL. MolGAN также сравнивается с другими вариационными методами автоматического кодирования, такими как символьный [26, 27], а также с генеративной моделью на основе графов: GraphVAE [16].

Все эксперименты данного исследования проводились на тех же наборах данных, что и в базовой модели. Критериями оценки являются статистики: валидность, новизна и уникальность. Обучение проводили на оптимизаторе Adam со скоростью обучения  $10^{-3}$ , батчем размером 32, а для каждого параметра использовали поиск в таблице по показателям дропаута [28],  $\in \{0,0;0,1;0,25\}$ , а также по вариантам дискретизации. Результаты наилучшей модели зависели от того, для чего проводили оптимизацию (например, при оптимизации растворимости нужна модель с наивысшим показателем растворимости). Хотя использование WGAN должно было в некоторой степени предотвращать нежелательное поведение, такое как сбой режима [13], однако, данный вариант модели MolGAN также страдает от этой проблемы.

Для оптимизации задач в эксперименте были выбраны следующие цели, которые представляют качества, обычно необходимые для создания лекарств: сходство с лекарством (QED), растворимость ( $\log P$ ), синтезируемость (SA). Результаты представлены в таблице 1. Видно, что модели MolGAN всегда дают очень высокие результаты достоверности  $\geq 97\%$  в конце обучения. Более того, при всех настройках отдельных показателей модели MolGAN превосходят модели ORGAN по всем трем объективным показателям, для которых проводилась оптимизация.

**Таблица 1** MolGAN: неявная порождающая модель для малых молекулярных графов

Задача	Алгоритм	Valid (%)	Unique (%)	Time (h)	Diversity	QED	SA	log P
OED	ORGAN	88,0	69,4	9,6	0,5	0,52	0,32	0,3
	OR(W)GAN	85,0	8,2*	10,0	0,9	0,60	0,54	0,4
	Naive RL	97,0	54,0	9,3	0,8	0,57	0,53	0,5
	MolGAN	99,0	2,0	1,6	0,9	0,61	0,68	0,5
SA	MolGAN (QM9)	100,0	2,2	4,12	0,97	0,62	0,59	0,53
	ORGAN	96,0	45,9	8,6	0,9	0,51	0,83	0,4
	OR(W)GAN	97,0	30,7	9,6	1,0	0,20	0,75	0,8
	Naive RL	97,0	13,6	10,0	0,9	0,52	0,83	0,4
log P	MolGAN	99,0	2,1	1,0	0,7	0,52	0,90	0,6
	MolGAN (QM9)	100,0	2,1	2,4	0,9	0,53	0,95	0,6
	ORGAN	94,0	54,3	8,6	0,7	0,50	0,63	0,5
	OR(W)GAN	94,0	208,0	97	0,9	0,47	0,66	0,5
All Alternated	Naive RL	92,0	100,	10,0	0,7	0,49	0,70	0,7
	MolGAN	99,0	2,3	0,5	0,9	0,45	0,42	0,8
	MolGAN (QM9)	99,0	2,0	1,6	0,9	0,44	0,22	0,8
	ORGAN	96,0	97,2	10,	0,9	0,52	0,71	0,5
All Simultaneously	MolGAN	97,0	2,4	2,1	0,9	0,47	0,84	0,6
	MolGAN (QM9)	98,0	2,33	5,83	0,93	0,51	0,82	0,69

Из таблицы 1 видно, что модели MolGAN дают очень высокие результаты достоверности ( $\geq 97\%$ ) в конце обучения, поскольку и здесь имеет место неявная оптимизация валидности. Более того, при всех настройках отдельных показателей модели MolGAN превосходят модели ORGAN по показателям валидности, а также по всем трем объективным показателям, для которых проводилась оптимизация. Обучение на полном наборе данных QM9 в течение меньшего количества эпох (в 10 раз) улучшает результаты практически по всем показателям. Во время обучения алгоритм рассматривает больше различных выборок, и, следовательно, может хорошо обучаться с гораздо меньшим количеством итераций. Более того, он может наблюдать молекулы с более разнообразными структурами и свойствами.

Интересные результаты были получены в сравнении MolGAN (на полном наборе данных QM9) с методами, основанными на вероятности, которые используют VAE (CharacterVAE [26], GrammarVAE [27], и GraphVAE [16]). Сравнение велось на метриках, которые измеряют только качество генеративного процесса, поскольку вероятность непосредственно в MolGAN не вычисляется, и не оптимизируются какие-либо конкретные химические свойства, кроме валидности.

Результаты представлены в таблице 2. Обучение на полном наборе данных QM9 (без оптимизации каких-либо показателей, кроме валидности) приводит к получению модели с более высокой оценкой уникальности. Хотя оценка уникальности MolGAN немного выше по сравнению с GrammarVAE, другие базовые показатели превосходят ее по этому показателю, в частности, показатели достоверности по сравнению с базовыми показателями, основанными на VAE.

**Таблица 2** Сравнение с различными алгоритмами в QM 9. Значения представлены в процентах. Базовые результаты взяты из работы [16].

Algorithm	Valid	Unique	Novel
CharacterVAE	10,3	67,5	90,0
GrammarVAE	60,2	9,3	80,9
GraphVAE	55,7	76,0	61,6
GraphVAE/imp	56,2	42,0	75,8
GraphVAE NoGM	81,0	24,1	61,0
MolGAN	<b>98,1</b>	<b>10,4</b>	<b>94,2</b>

Отобранные уникальные молекулы являются, в основном, новыми, на что указывает их количество,  $-97\%$ . Однако в алгоритмах из таблицы новизна составляет больше  $60\%$ , а в случае CharacterVAE даже  $\geq 90\%$ . Несмотря на то, что CharacterVAE может получить высокий балл за новизну, он уступает по валидности. MolGAN же имеет высокие баллы как за валидность, так и за новизну.

Таким образом, MolGAN, благодаря совместному обучению с помощью GAN и RL способна генерировать молекулярные графы с более высокой достоверностью и новизной, чем предыдущие сопоставимые генеративные модели на основе VAE, не требуя функции правдоподобия, зависящей от перестановок. MolGAN позволяет достичь более высоких показателей химических свойств (таких как растворимость), при этом время обучения сокращается как минимум в 5 раз.

Основным ограничением данной модификации MOLGAN, как и в двух других вышеописанных (базовая MOLGAN и L-MOLGAN) является подверженность коллапсу режимов: GAN и RL не позволяют получить разнообразные и неуникальные выходные данные, в результате чего модель стремится к решению, которое предполагает лишь небольшую вариабельность выборки. В конечном счете это приводит к образованию лишь небольшого количества различных молекул, если обучение не будет прекращено заблаговременно.

В заключение обзора представим новый подход к генерации малых молекул, в рамках модели MOLGAN, но основанную на использовании квантовых вычислений. Гибридная генерирующая связательная сеть с квантовым циклом для создания малых молекул [29].

Квантово-усовершенствованные GAN, с присущей им вероятностной природой, обладают умеренным преимуществом перед своими классическими аналогами, поскольку охватывают более широкое и разнообразное химическое пространство [30]. Однако сегодня возможности использования чисто квантовых алгоритмов ограничены. Поэтому гибридные алгоритмы могут найти разумное равновесие между высокой выразительностью современных квантовых симуляторов и стабильностью классических подходов. Изучение гибридных квантовых нейронных сетей (Hybrid Quantum Neural Networks, HQNNs) представляет собой конвергенцию классических архитектур глубокого обучения с алгоритмами квантового машинного обучения (QML) [31–35], в частности, с помощью параметризованных квантовых схем [36]. Этот подход использует сильные стороны классических и квантовых вычислений, создавая систему, способную эффективно обрабатывать большие наборы данных по сравнению с классическими архитектурами глубокого обучения [37, 38]. HQNNs продемонстрировали многообещающее применение в здравоохранении [39–41], химии [42, 43], энергетике [44], аэрокосмической промышленности [45] и классификации изображений [46, 47].

Включив циклический компонент в гибридный квантовый MolGAN (Hybrid Quantum HQ-MolGAN), где и генератор, и циклический компонент представлены с помощью HQNN [31], [48], авторам удалось стабилизировать процесс обучения для молекулярных выборок и улучшить ключевые показатели, а именно, увеличить до 30% показатель QED, улучшить показатели доступности синтеза (SA), растворимости и проницаемости соединения (logP).

В исследовании представлено несколько моделей для генерации низкомолекулярных соединений. Во-первых, - усовершенствованный классический MolGAN с уменьшенным вдвое количеством параметров, основанный на современной классической архитектуре MolGAN [14]. Во-вторых, - HQ-MolGAN, объединяющий классические и квантовые вычислительные подходы для расширения возможностей.

Авторы предлагают новый классический цикл MolGAN, включающий многопараметрическую функцию поощрения, основанную на принципах обучения с подкреплением, вдохновленную современным циклом MolGAN [49]. Инновационный HQ-Cycle-MolGAN, проверенный тщательными экспериментами с наборами данных Quantum Machine 9 (QM9) и PubChemQC 9 (PC9), демонстрирует, что модели, обученные на PC9, демонстрируют более высокие показатели logP, чем их аналоги на QM9. Отметим, что гибридные квантовые модели демонстрируют более высокую производительность, достигая самых высоких показателей QED, SA и logP, превосходя аналогичную гибридную модель генератора квантовой генерирующей состязательной сети с умеренным уменьшением мощности (QGAN-HG MR) из [30] и квантовую молекулярную генерирующую состязательную сеть (QuMolGAN) из [50], что подчеркивает эффективность предлагаемого подхода к генерации малых молекул.

В архитектуре HQ-MolGAN ключевую роль играет вариационная квантовая схема (Variational Quantum Circuit, VQC), которая интегрирована в качестве начального уровня в генератор MolGAN. VQC работает путем кодирования вектора шума в  $N$  кубитов. После применения компонентов вращения и запутывания VQC выдает вектор распределения вероятностей, обозначаемый как  $p(0), \dots, p(2^N - 1)$ , где каждый компонент представляет вероятность соответствующего квантового состояния. Этот вектор с размерностью  $2^N$  подвергается процессу усечения, при котором сохраняются только  $2^N$  компонентов-Napcilla. Затем усеченный вектор подается в классические, полностью связанные слои, которые составляют оставшийся модуль генератора HQ-MolGAN. Были оценены две различные конфигурации VQC: слой простого вариационного повторяющегося кванта (Vanilla Variational Repetitive Quantum, VVRQ) [51] и слой экспоненциального кванта Фурье (Exponential Fourier Quantum, EFQ) [52]. Эти конфигурации предлагают различные подходы к преобразованию квантового состояния, что позволяет получить сравнительное представление об их эффективности в контексте генерации молекул. VVRQ включает измерение распределения вероятностей квантовых состояний кубитов. Эти измерения дают вектор вероятности, который инкапсулирует результирующее квантовое состояние после запутывания и вращения, отражая закодированную информацию из исходного вектора шума. На слое EFQ процесс кодирования данных четко характеризуется двухэтапным подходом, который потенциально может создать более разнообразное и сложное пространство квантовых состояний.

Модель HQ-Cycle-MolGAN привносит инновационный “циклический компонент” в устоявшуюся архитектуру MolGAN. Этот компонент разработан чтобы сделать процесс образования молекул реверсивным: он преобразует сгенерированные молекулярные образцы обратно в исходные векторы шума и оценивает точность этого

обратного преобразования. Этот метод, предложенный в [44] и [53], был признан особенно выгодным в области задач молекулярной оптимизации, поскольку играет важную роль в подавлении выработки неизоморфных генерирующих соединений в рамках гибридно-MolGAN структуры, что особенно важно при генерации небольших молекул.

Для классических моделей MolGAN архитектура генератора была упрощена за счет уменьшения количества параметров в каждом слое наполовину, в результате чего в генераторе было в общей сложности 157 570 параметров. Классические модели, включая как стандартную MolGAN, так и Cycle-MolGAN, прошли обучение в режиме 200 000 итераций с размером пакета из десяти выборок.

В отличие от этого, гибридные квантовые модели были подвергнуты более короткому обучению в 50 000 итераций. Размер набора для проверки был ограничен и включал либо 100 выборок при обучении на одном наборе данных, либо 250 выборок в случаях, когда использовалось несколько наборов данных. В моделях EFQ и VVRQ количество вспомогательных кубитов равно 2.

**Таблица 3** MolGAN и HQ-MolGAN

Model	Unique (%)	Valid (%)	Diversity	Druglikeness	Synthesizability	Solubility
MolGAN (QM9)	63,0	1,1	0,98	0,47	0,64	0,52
MolGAN (PC9)	39,9	14,6	0,96	0,51	0,38	0,80
MolGAN (Both Datasets)	46,2	3,7	0,99	0,53	0,42	0,68
HQ-MolGAN-VVRQ (QM9)	71,1	14,3	0,97	0,53	0,84	0,61
HQ-MolGAN-WRQ (PC9)	65,7	3,2	0,99	0,51	0,40	0,66
HQ MolGAN-VVRQ (Both Datasets)	68,8	11,5	0,98	0,52	0,63	0,75
HQ-MolGAN-EFQ (QM9)	45,8	5,4	0,99	0,50	0,37	0,79
HQ-MolGAN-EFQ (PC9)	53,8	3,9	0,97	0,62	0,39	0,75
HQ-MolGAN-EFQ (Both Datasets)	39,4	12,9	0,97	0,53	0,49	0,84
QGAN-HG MR	54,0	44,0	1,00	0,51	0,11	0,49
P2-QGAN-HG MR	41,0	52,0	1,00	0,49	0,12	0,62
QuMolGAN	5,4	42,94	1,00	0,57	0,76	0,44

Из таблицы 3 следует, что модель HQ-MolGAN-VVRQ, обученная на наборе данных QM9, достигает значения  $\log P$ , равного 0,84, модель HQ-MolGAN-EFQ, обученная на наборе данных PC9, дает значение QED, равное 0,62, а модель HQ-MolGAN-EFQ, обученная на обоих наборах данных, достигает значения SA равное 0,84.

Модель HQ-MolGAN-VVRQ больше создаёт выборок с более высокими показателями SA, что доказывает значения потерь дискриминатора этой модели (см.рис.4). В отличие от этого, модель HQ-MolGAN-EFQ демонстрирует превосходную производительность при достижении более высоких показателей QED и  $\log P$ .

HQ-Cycle-MolGAN показывает лучшую производительность по ключевым показателям, как показано в таблице 4. Стабилизирующие свойства компонента цикла помогают модели последовательно генерировать "ограниченные" образцы молекул. Примечательно, что оба варианта HQ-MolGAN, как VVRQ, так и EFQ, достигают значительных результатов с точки зрения  $\log P$  (0,93 и 0,94) и QED.

Таблица 4 MolGAN и HQ-Cycle-MolGAN с циклическим компонентом

Model	Unique (%)	Valid (%)	Diver sity	QED	SA	log P
Cycle-MolGAN (QM9)	86,3	0,7	1,00	0,47	0,37	0,46
Cycle-MolGAN (PC9)	67,8	3,2	0,98	0,48	0,27	0,52
Cycle-MolGAN (Both Datasets)	68,4	4,2	0,95	0,52	0,48	0,69
HQ-Cycle- MolGAN -VVRQ (QM9)	64,2	4,3	0,97	0,54	0,38	0,92
HQ-Cycle- MolGAN -VVRQ (PC9)	73,8	14,5	0,99	0,51	0,50	0,93
HQ-Cycle- MolGAN-WRQ (Both Datasets)	86,7	6,8	0,98	0,58	0,48	0,75
HQ Cycle- MolGAN FFQ (QM9)	66,9	5,8	0,98	0,55	0,33	0,69
HQ-Cycle- MolGAN -EFQ (PC9)	81,2	22,1	0,96	0,54	0,40	0,94
HQ-Cycle- MolGAN -EFQ (Both Datasets)	64,1	7,5	0,98	0,53	0,35	0,66

Из анализа таблиц 3 и 4 следует, что модели, включающие компонент цикла, производят большее количество уникальных соединений. Включение компонентов цикла обеспечивает более стабильный и плавный процесс обучения классическому MolGAN. Что касается HQ-MolGAN, то он быстро повышает свои изоморфные свойства, что можно увидеть в увеличении показателей уникальности моделей циклов.

Авторы наблюдали в экспериментах, что включение компонента HQ-Cycle не приводит к значительным улучшениям большинства желаемых показателей, за исключением заметного улучшения  $\log P$  в 0,95, полученного на HQ-Cycle-MolGAN-VVRQ, обученной на обоих наборах данных.

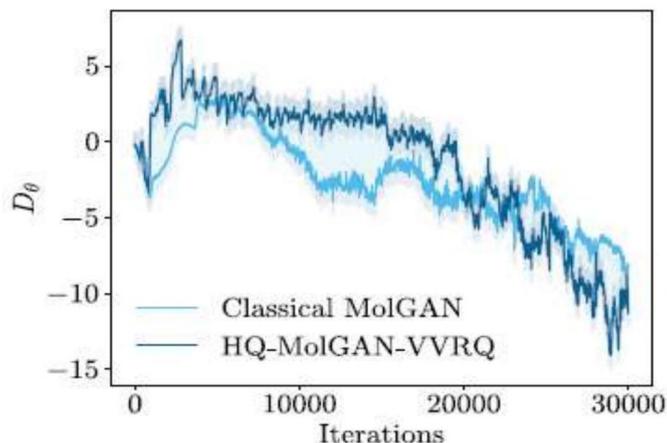


Рис. 4 Кривая потерь дискриминатора для классического MolGAN и HQ-MolGAN-VVRQ

Таким образом, подтверждается первоначальная гипотеза о том, что более точное получение уникальных молекул возможно даже при использовании сложных моделей, таких как HQ-Cycle-MolGAN-EFQ или HQ-Cycle-MolGAN-VVRQ. HQMolGAN, с уменьшенными вдвое уровнями генератора и обучением в четыре раза меньшему количеству итераций, превзошла классическую модель MolGAN и ее гибридные квантовые аналоги [30], [50] по QED, logP, SA и уникальности.

Модель HQ-MolGAN также была протестирована на предмет возможного использования на квантовых компьютерах. Используя шумные и идеальные симуляторы квантового компьютера IBM, обнаружили, что модель HQ-MolGAN устойчива к шуму: результаты моделирования с шумом оказались аналогичными результатам идеального моделирования без шума, что даёт представление о потенциале QML для создания малых молекул, подчеркивая преимущества гибридных квантово-классических подходов в разработке лекарств.

Полученные результаты подчеркивают важность использования квантово-усовершенствованных моделей для достижения улучшенных показателей в процессе молекулярной оптимизации.

## 4 Выводы

По сравнению с недавней последовательной моделью GAN для молекулярной генерации, основанной на SMILES, модели MolGAN позволяют достичь более высоких показателей химических свойств таких как, например, растворимость, при этом время обучения сокращается как минимум в 5 раз. Производительность MolGAN ухудшается при построении молекулярного графа с размером молекулы более девяти атомов из-за увеличения числа несвязных графов, что создает проблемы при разработке лекарств с большими молекулами. Решение этой проблемы найдено в дополнении MolGAN механизмом расширения молекулярного графа, который исправляет несвязные графы. Этот вариант базовой модели, -L-MolGAN увеличил количество построенных связных графов в наборе молекулярных данных ZINC-250k в 1,96 раза по сравнению с базовой MolGAN.

Введение циклического компонента в HQ-MolGAN, и особенно его гибридного квантового варианта, знаменует собой прогресс в обучении гибридным квантовым моделям. Эти модели не только повышают желаемый показатель уникальности, но и эффективно снижают вероятность возникновения состояния с высокой энтропией что является заметной проблемой в задачах создания молекул. Следовательно, эти модели имеют большие перспективы для применения в области разработки небольших лекарственных соединений, как для коммерческих, так и для научных целей в фармакологии. Результаты подчеркивают важность использования квантово-усовершенствованных моделей для достижения улучшенных показателей по основным показателям молекулярной оптимизации.

Заглядывая в будущее, мы особо выделяем потенциал гибридных QML-моделей для дальнейшего продвижения в области создания молекул с использованием гибридных квантовых моделей. Перспектива состоит в углублении и в совершенствовании архитектуры моделей, уделяя особое внимание оптимизации баланса между квантовыми и классическими компонентами. Это предполагает экспериментирование с различными конфигурациями и параметрами для повышения общей эффективности и точности моделей.

## Литература

- [1] *Hughes J.P., Rees S., Kalindjian S.B., Philpott K.L.* Principles of early drug discovery // *Brit. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 162, №6. – P. 1239-1249. – doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>.
- [2] *Wang F., Chen Y.T., Yang J.M., Akutsu T.* A novel graph convolutional neural network for predicting interaction sites on protein kinase inhibitors in phosphorylation // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12, №1. – Art. no. 229. – doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-04230-7>.
- [3] *Goodfellow I.J., et al.* Generative adversarial networks // *arXiv*. – 2014. – arXiv:1406.2661. – doi: <http://dx.doi.org/10.48550/arXiv.1406.2661>.
- [4] *Schmidt R.M.* Recurrent neural networks (RNNs): A gentle introduction and overview // *arXiv*. – 2019. – arXiv:1912.05911. – doi: <http://dx.doi.org/10.48550/arXiv.1912.05911>.
- [5] *Kingma D.P., Welling M.* An introduction to variational autoencoders // *Foundations and Trends in Mach. Learn.* – 2019. – Vol. 12, №4. – P. 307-392. – doi: <http://dx.doi.org/10.1561/22000000056>.
- [6] *Weininger D.* SMILES, a chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 1988. – Vol. 28, №1. – P. 31-36. – doi: <http://dx.doi.org/10.1021/ci00057a005>.
- [7] *De Cao N., Kipf T.* MolGAN: An implicit generative model for small molecular graphs // *arXiv*. – 2018. – arXiv:1805.11973. – URL: <https://arxiv.org/abs/1805.11973>.
- [8] *Arjovsky M., Chintala S., Bottou L.* Wasserstein GAN // *arXiv*. – 2017. – arXiv:1701.07875. – doi: <http://dx.doi.org/10.48550/arXiv.1701.07875>.
- [9] *Tsujimoto Y., Hiwa S., Nakamura Y., Oe Y., Hiroyasu T.* L-MolGAN: An improved implicit generative model for large molecular graphs // *ChemRxiv*. – 2021. – doi: <http://dx.doi.org/10.26434/chemrxiv.14569545.v2>.
- [10] *Bickerton G.R., Paolini G.V., Besnard J., Muresan S., Hopkins A.L.* Quantifying the chemical beauty of drugs // *Nat Chem.* – 2012. – Vol. 4, №2. – P. 90-98. – doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nchem.1243>.
- [11] *Irwin J.J., Sterling T., Mysinger M.M., Bolstad E.S., Coleman R.G.* ZINC: A free tool to discover chemistry for biology // *J. Chem. Inf. Model.* – 2012. – Vol. 52, №7. – P. 1757-1768. – doi: <http://dx.doi.org/10.1021/ci3001277>.
- [12] *Kingma D.P., Ba J.* Adam: A method for stochastic optimization // *arXiv*. – 2014. – arXiv:1412.6980. – URL: <https://arxiv.org/abs/1412.6980>.
- [13] *Salimans T., Goodfellow I., Zaremba W., Cheung V., Radford A., Chen X.* Improved techniques for training GANs // *arXiv*. – 2016. – arXiv:1606.03498. – URL: <https://arxiv.org/abs/1606.03498>.
- [14] *De Cao N., Kipf T.* MolGAN: An implicit generative model for small molecular graphs // *arXiv*. – 2018. – arXiv:1805.11973v2. – URL: <https://arxiv.org/abs/1805.11973v2>.
- [15] *Li Y., Vinyals O., Dyer C., Pascanu R., Battaglia P.* Learning deep generative models of graphs // *arXiv*. – 2018. – arXiv:1803.03324. – URL: <https://arxiv.org/abs/1803.03324>.
- [16] *Simonovsky M., Komodakis N.* GraphVAE: Towards generation of small graphs using variational autoencoders // *arXiv*. – 2018. – arXiv:1802.03480. – URL: <https://arxiv.org/abs/1802.03480>.
- [17] *Bruna J., Zaremba W., Szlam A., LeCun Y.* Spectral networks and locally connected networks on graphs // *arXiv*. – 2013. – arXiv:1312.6203. – URL: <http://arxiv.org/abs/1312.6203>.

- [18] *Duvenaud D., Maclaurin D., Aguilera-Iparraguirre J., Gómez-Bombarelli R., Hirzel T., et al.* Convolutional networks on graphs for learning molecular fingerprints // Advances in Neural Information Processing Systems 28 (NIPS 2015). – 2015. – URL: <https://proceedings.neurips.cc/paper/2015/hash/f9be311e65d81a9ad8150a60844bb94c-Abstract.html>.
- [19] *Kipf T.N., Welling M.* Semi-supervised classification with graph convolutional networks // 5th International Conference on Learning Representations (ICLR). – 2017. – URL: <https://openreview.net/forum?id=SJU4ayYgl>.
- [20] *Li Y., Tarlow D., Brockschmidt M., Zemel R.S.* Gated graph sequence neural networks // arXiv. – 2015. – arXiv:1511.05493. – URL: <http://arxiv.org/abs/1511.05493>.
- [21] *Gulrajani I., Ahmed F., Arjovsky M., Dumoulin V., Courville A.C.* Improved training of Wasserstein GANs // Advances in Neural Information Processing Systems 30 (NIPS 2017). – 2017. – URL: <https://proceedings.neurips.cc/paper/2017/hash/892c3b1c6dcd52936e27cbd0ff683d6-Abstract>.
- [22] *Silver D., Lever G., Heess N., Degris T., Wierstra D., Riedmiller M.A.* Deterministic policy gradient algorithms // Proceedings of the 31st International Conference on Machine Learning. – 2014. – URL: <http://proceedings.mlr.press/v32/silver14.html>.
- [23] *Schlichtkrull M., Kipf T., Bloem P., van den Berg R., Titov I., Welling M.* Modeling relational data with graph convolutional networks // arXiv. – 2017. – arXiv:1703.06103. – URL: <https://arxiv.org/abs/1703.06103>.
- [24] *Ramakrishnan R., Dral P.O., Rupp M., von Lilienfeld O.A.* Quantum chemistry structures and properties of 134 kilo molecules // Sci. Data. – 2014. – Vol. 1. – Art. no. 140022. – doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sdata.2014.22>.
- [25] *Guimaraes G.L., Sanchez-Lengeling B., Farias P.L.C., Aspuru-Guzik A.* Objective-reinforced generative adversarial networks (ORGAN) for sequence generation models // arXiv. – 2017. – arXiv:1705.10843. – URL: <https://arxiv.org/abs/1705.10843>.
- [26] *Gómez-Bombarelli R., Wei J.N., Duvenaud D., Hernández-Lobato J.M., et al.* Automatic chemical design using a data-driven continuous representation of molecules // ACS Central Science. – 2018. – Vol. 4, № 2. – P. 268-276. – doi: <http://dx.doi.org/10.1021/acscentsci.7b00572>.
- [27] *Kusner M.J., Paige B., Hernández-Lobato J.M.* Grammar variational autoencoder // Proceedings of the 34th International Conference on Machine Learning. – 2017. – URL: <http://proceedings.mlr.press/v70/kusner17a.html>.
- [28] *Srivastava N., Hinton G., Krizhevsky A., Sutskever I., Salakhutdinov R.* Dropout: A simple way to prevent neural networks from overfitting // J. Mach. Learn. Res.. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 1929-1958.
- [29] *Sagingalieva A., Mansell C., Zhiganov D., Shete V., Pflitsch M., Melnikov A.* Hybrid Quantum Cycle Generative Adversarial Network for Small Molecule Generation // IEEE Trans. Quantum Eng.. – 2024. – Vol. 5. – P. 2500514. – doi: <http://dx.doi.org/10.48550/arXiv.2402.00014>.
- [30] *Li J., Topaloglu R.O., Ghosh S.* Quantum generative models for small molecule drug discovery // IEEE Trans. Quantum Eng.. – 2021. – Vol. 2. – Art. no. 3103308. – URL: <https://doi.org/10.1109/TQE.2021.3104804>.
- [31] *Melnikov A., Kordzanganeh M., Alodjants A., Lee R.K.* Quantum machine learning: From physics to software engineering // Adv. Phys.: X. – 2023. – Vol. 8, № 1. – Art. no. 2165452. – doi: <http://dx.doi.org/10.1080/23746149.2023.2165452>.

- [32] *Jerbi S., Fiderer L.J., Nautrup H.P., Kübler J.M., Briegel H.J., Dunjko V.* Quantum machine learning beyond kernel methods // *Nature Commun.* – 2023. – Vol. 14, №1. – Art. no. 517. – doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-023-36159-y>.
- [33] *Pérez-Salinas A., Draškić R., Tura J., Dunjko V.* Shallow quantum circuits for deeper problems // *Phys. Rev. A.* – 2023. – Vol. 108. – Art. no. 062423. – doi: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevA.108.062423>.
- [34] *Simon C., Gyurik C.M., Dunjko V.* High dimensional quantum machine learning with small quantum computers // *Quantum.* – 2023. – Vol. 7. – Art. no. 1078. – doi: <http://dx.doi.org/10.22331/q-2023-08-09-1078>.
- [35] *Kordzanganeh M., Kosichkina D., Melnikov A.* Parallel hybrid networks: An interplay between quantum and classical neural networks // *Intell. Comput.* – 2023. – Vol. 2. – Art. no. 0028. – doi: <http://dx.doi.org/10.34133/icomputing.0028>.
- [36] *Senokosov A., Sedykh A., Sagingalieva A., Kyriacou B., Melnikov A.* Quantum machine learning for image classification // *Mach. Learn.: Sci. Technol.* – 2024. – Vol. 5, №1. – Art. no. 015040. – doi: <http://dx.doi.org/10.1088/2632-2153/ad2aef>.
- [37] *Li Y., Zhou R.G., Xu R., Luo J., Hu W.* A quantum deep convolutional neural network for image recognition // *Quantum Sci. Technol.* – 2020. – Vol. 5, №4. – Art. no. 044003. – doi: <http://dx.doi.org/10.1088/2058-9565/ab9f93>.
- [38] *Mitarai K., Negoro M., Kitagawa M., Fujii K.* Quantum circuit learning // *Phys. Rev. A.* – 2018. – Vol. 98, №3. – Art. no. 032309. – doi: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevA.98.032309>.
- [39] *Houssein E.H., Abohashima Z., Elhoseny M., Mohamed W.M.* Hybrid quantum-classical convolutional neural network model for COVID-19 prediction using chest X-ray images // *J. Comput. Des. Eng.* – 2022. – Vol. 9, №2. – P. 343-363. – doi: <http://dx.doi.org/10.1093/jcde/qwac003>.
- [40] *Lusnig L., et al.* Hybrid quantum image classification and federated learning for hepatic steatosis diagnosis // *Diagnostics.* – 2024. – Vol. 14, №5. – Art. no. 558. – doi: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics14050558>.
- [41] *Jain P., Ganguly S.* Hybrid quantum generative adversarial networks for molecular simulation and drug discovery // *arXiv.* – 2022. – arXiv:2212.07826. – doi: <http://dx.doi.org/10.48550/arXiv.2212.07826>.
- [42] *Sedykh A., Podapaka M., Sagingalieva A., Pinto K., Pflitsch M., Melnikov A.* Hybrid quantum physics-informed neural networks for simulating computational fluid dynamics in complex shapes // *Mach. Learn.: Sci. Technol.* – 2024. – Vol. 5, №2. – Art. no. 025045. – doi: <http://dx.doi.org/10.1088/2632-2153/ad43b2>.
- [43] *Kurkin A., Hegemann J., Kordzanganeh M., Melnikov A.* Forecasting the steam mass flow in a powerplant using the parallel hybrid network // *arXiv.* – 2023. – arXiv:2307.09483. – doi: <http://dx.doi.org/10.48550/arXiv.2307.09483>.
- [44] *Sagingalieva A., et al.* Photovoltaic power forecasting using quantum machine learning // *arXiv.* – 2023. – arXiv:2312.16379. – doi: <http://dx.doi.org/10.48550/arXiv.2312.16379>.
- [45] *Rainjonneau S., et al.* Quantum algorithms applied to satellite mission planning for earth observation // *IEEE J. Sel. Topics Appl. Earth Observ. Remote Sens.* – 2023. – Vol. 16. – P. 7062-7075. – doi: <http://dx.doi.org/10.1109/JSTARS.2023.3287154>.
- [46] *Sagingalieva A., et al.* Hybrid quantum ResNet for car classification and its hyperparameter optimization // *Quantum Mach. Intell.* – 2023. – Vol. 5, №2. – Art. no. 38. – doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s42484-023-00123-2>.

- [47] *Landman J., et al.* Quantum methods for neural networks and application to medical image classification // *Quantum.* – 2022. – Vol. 6. – Art. no. 881. – doi: <http://dx.doi.org/10.22331/q-2022-12-22-881>.
- [48] *Perelshtein M., et al.* Practical application-specific advantage through hybrid quantum computing // *arXiv.* – 2022. – arXiv:2205.04858. – doi: <http://dx.doi.org/10.48550/arXiv.2205.04858>.
- [49] *Maziarka L., Pocha A., Kaczmarczyk J., Rataj K., Danel T., Warchoł M.* Mol-CycleGAN: A generative model for molecular optimization // *J. Cheminform.* – 2020. – Vol. 12. – Art. no. 1. – doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13321-019-0404-1>.
- [50] *Kao P.Y., et al.* Exploring the advantages of quantum generative adversarial networks in generative chemistry // *J. Chem. Inf. Model.* – 2023. – Vol. 63, № 11. – P. 3307-3318. – doi: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jcim.3c00562>.
- [51] *Kordzanganeh M., et al.* Benchmarking simulated and physical quantum processing units using quantum and hybrid algorithms // *Adv. Quantum Technol.* – 2023. – Vol. 6, № 8. – Art. no. 2300043. – doi: <http://dx.doi.org/10.1002/qute.202300043>.
- [52] *Kordzanganeh M., Sekatski P., Fedichkin L., Melnikov A.* An exponentially-growing family of universal quantum circuits // *Mach. Learn.: Sci. Technol.* – 2023. – Vol. 4, № 3. – Art. no. 035036. – doi: <http://dx.doi.org/10.1088/2632-2153/ace757>.
- [53] *Zhu J.Y., Park T., Isola P., Efros A.A.* Unpaired image-to-image translation using cycle-consistent adversarial networks // *Proc. IEEE Int. Conf. Comput. Vis.* – 2017. – P. 2242-2251. – doi: <http://dx.doi.org/10.1109/ICCV.2017.244>.

UDC 004.85:615.015.11

## GRAPH GENERATION WITH A PRESCRIBED STRUCTURE: FROM DEEP NEURAL NETWORKS TO QUANTUM MODELS (A CASE STUDY OF NOVEL DRUG DESIGN)

\**Adilova F.T., Davronov R.R.*

\*[fatadilova@gmail.com](mailto:fatadilova@gmail.com)

V.I.Romanovskiy Institute of mathematics, AS RUz,  
9, University street, Tashkent, 100174 Uzbekistan.

The discovery of new chemical compounds with specified properties is a challenging problem in drug development. Many studies encode molecules as string representations derived from molecular graphs; however, this approach is computationally expensive and does not readily extend to general (non-molecular) graphs. Advances in graph deep learning make it possible to train generative models directly on graph representations, avoiding costly search in the discrete and extremely large space of chemical structures. MolGAN is a family of implicit models for generating small molecular graphs that combines generative adversarial networks (GANs) with reinforcement learning (RL) to produce molecules with target chemical properties. This review considers four variants: the baseline MolGAN (up to 9 atoms), Large MolGAN (up to 20 atoms) with a graph-expansion mechanism that reduces the generation of disconnected graphs, a MolGAN variant based on WGAN as a more stable alternative to standard GAN training, and a hybrid MolGAN incorporating quantum computing modules. The paper describes the model architectures, compares

their performance on established benchmarks, and discusses limitations and directions for future research.

**Keywords:** reinforcement learning, WGAN, implicit generative models, graph connectivity enforcement, quantum–classical hybrid models, molecular design, molecule generation benchmarks.

**Citation:** Adilova F.T., Davronov R.R. 2026. Graph generation with a prescribed structure: from deep neural networks to quantum models (a case study of novel drug design). *Problems of Computational and Applied Mathematics*. 1(71): 123-142.

**DOI:** [https://doi.org/10.71310/pcam.1\\_71.2026.11](https://doi.org/10.71310/pcam.1_71.2026.11)

# HISOBLASH VA AMALIY МАТЕМАТИКА MUAMMOLARI

ПРОБЛЕМЫ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЙ  
И ПРИКЛАДНОЙ МАТЕМАТИКИ  
PROBLEMS OF COMPUTATIONAL  
AND APPLIED MATHEMATICS



# ПРОБЛЕМЫ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЙ И ПРИКЛАДНОЙ МАТЕМАТИКИ

№ 1(71) 2026

Журнал основан в 2015 году.

Издается 6 раз в год.

**Учредитель:**

Научно-исследовательский институт развития цифровых технологий и  
искусственного интеллекта.

**Главный редактор:**

Равшанов Н.

**Заместители главного редактора:**

Арипов М.М., Шадиметов Х.М., Ахмедов Д.Д.

**Ответственный секретарь:**

Убайдуллаев М.Ш.

**Редакционный совет:**

Азамов А.А., Алоев Р.Д., Амиргалиев Е.Н. (Казахстан), Арушанов М.Л.,  
Бурнашев В.Ф., Джумаёзов У.З., Загребина С.А. (Россия), Задорин А.И. (Россия),  
Игнатъев Н.А., Ильин В.П. (Россия), Иманкулов Т.С. (Казахстан),  
Исмагилов И.И. (Россия), Кабанихин С.И. (Россия), Карачик В.В. (Россия),  
Курбонов Н.М., Маматов Н.С., Мирзаев Н.М., Мухамадиев А.Ш., Назирова Э.Ш.,  
Нормуродов Ч.Б., Нуралиев Ф.М., Опанасенко В.Н. (Украина),  
Расулмухамедов М.М., Садуллаева Ш.А., Старовойтов В.В. (Беларусь),  
Хаётов А.Р., Халджигитов А., Хамдамов Р.Х., Хужаев И.К., Хужаеров Б.Х.,  
Эшмаматова Д.Б., Дустмуродова Ш.Ж., Чье Ен Ун (Россия),  
Шабозов М.Ш. (Таджикистан), Dimov I. (Болгария), Li Y. (США),  
Mascagni M. (США), Min A. (Германия), Singh M. (Южная Корея).

Журнал зарегистрирован в Агентстве информации и массовых коммуникаций при  
Администрации Президента Республики Узбекистан.

Свидетельство №0856 от 5 августа 2015 года.

**ISSN 2181-8460, eISSN 2181-046X**

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

За точность фактов и достоверность информации ответственность несут авторы.

**Адрес редакции:**

100125, г. Ташкент, м-в. Буз-2, 17А.

Тел.: +(998) 71 263-41-98.

Э-почта: journals@airi.uz.

Веб-сайт: <https://journals.airi.uz>.

**Дизайн и вёрстка:**

Шарипов Х.Д.

Отпечатано в типографии НИИ РЦТИИ.

Подписано в печать 25.02.2026 г.

Формат 60x84 1/8. Заказ №1. Тираж 100 экз.

# PROBLEMS OF COMPUTATIONAL AND APPLIED MATHEMATICS

**No. 1(71) 2026**

The journal was established in 2015.  
6 issues are published per year.

**Founder:**

Digital Technologies and Artificial Intelligence Development Research Institute.

**Editor-in-Chief:**

Ravshanov N.

**Deputy Editors:**

Aripov M.M., Shadimetov Kh.M., Akhmedov D.D.

**Executive Secretary:**

Ubaydullaev M.Sh.

**Editorial Council:**

Azamov A.A., Alov R.D., Amirgaliev E.N. (Kazakhstan), Arushanov M.L.,  
Burnashev V.F., Djumayozov U.Z., Zagrebina S.A. (Russia), Zadorin A.I. (Russia),  
Ignatiev N.A., Ilyin V.P. (Russia), Imankulov T.S. (Kazakhstan), Ismagilov I.I. (Russia),  
Kabanikhin S.I. (Russia), Karachik V.V. (Russia), Kurbonov N.M., Mamatov N.S.,  
Mirzaev N.M., Mukhamadiev A.Sh., Nazirova E.Sh., Normurodov Ch.B., Nuraliev F.M.,  
Opanasenko V.N. (Ukraine), Sadullaeva Sh.A., Starovoitov V.V. (Belarus),  
Khayotov A.R., Khaldjigitov A., Khamdamov R.Kh., Khujaev I.K., Khujayorov B.Kh.,  
Eshmamatova D.B., Dustmurodova Sh.J., Chye En Un (Russia),  
Shabozov M.Sh. (Tajikistan), Dimov I. (Bulgaria), Li Y. (USA), Mascagni M. (USA),  
Min A. (Germany), Singh M. (South Korea).

The journal is registered by Agency of Information and Mass Communications under the  
Administration of the President of the Republic of Uzbekistan.

Certificate of Registration No. 0856 of 5 August 2015.

**ISSN 2181-8460, eISSN 2181-046X**

At a reprint of materials the reference to the journal is obligatory.  
Authors are responsible for the accuracy of the facts and reliability of the information.

**Address:**

100125, Tashkent, Buz-2, 17A.

Tel.: +(998) 71 263-41-98.

E-mail: [journals@airi.uz](mailto:journals@airi.uz).

Web-site: <https://journals.airi.uz>.

**Layout design:**

Sharipov Kh.D.

DTAIRI printing office.

Signed for print 25.02.2026

Format 60x84 1/8. Order No. 1. Print run of 100 copies.

# Содержание

<i>Равшанов Н., Насруллаев П., Боборахимов Б.</i> Математическое моделирование рассеивания вредных веществ, выбрасываемых в атмосферу в условиях сложной городской среды . . . . .	5
<i>Яхшибаев Д.С.</i> Возникновение явления упругого возврата при нестационарном течении реологически сложной жидкости в плоском канале в рамках модели Oldroyd-B	16
<i>Равшанов Н., Боборахимов Б.И., Бердиёров Ш.Ш.</i> Численное моделирование процессов фильтрации и транспорта в цилиндрическом пористом фильтре с использованием метода конечных объемов . . . .	28
<i>Зарипова А.Р.</i> Свойства решений систем уравнений теплопроводности, связанных с нелинейными граничными условиями . . . . .	43
<i>Курбонов Н., Боборахимов Б., Хажназарова Д., Муродуллаев Б.</i> Моделирование процесса геофильтрации и анализ движения воды на орошаемых земельных участках . . . . .	57
<i>Джумаёзов У.З., Рахмонова Р.А., Абдирахмонова М.Н.</i> Численное моделирование плоских упругопластических задач в деформациях	71
<i>Мухсинов Е.М., Хакимов Р.И.</i> О разрешимости задачи преследования для дифференциальных игр с дробными производными Хильфера . . . . .	82
<i>Азамов С.С., Бекмуродова Д.Б.</i> Нахождение экстремальной функции функционала погрешности в пространстве периодических функций . . . . .	94
<i>Далабаев У. Хасанова Д.</i> Решение задачи Дирихле методом перемещаемого узла . . . . .	103
<i>Муродов С.К.</i> Численное моделирование краевой задачи для двухпараметрического сингулярно возмущённого дифференциального уравнения с использованием спектрально-сеточного метода . . . . .	113
<i>Адылова Ф.Т., Давронов Р.Р.</i> Генерации графов заданной структуры: от глубоких нейронных сетей к квантовым моделям (на примере создания новых лекарств) . . . . .	123

# Contents

<i>Ravshanov N., Nasrullaev P., Boborakhimov B.</i> Mathematical modeling of the dispersion of harmful substances released into the atmosphere in complex urban environments . . . . .	5
<i>Yakhshibaev D.S.</i> The occurrence of the phenomenon of elastic return during unsteady flow of a rheologically complex fluid in a flat channel within the Oldroyd-B model . . . . .	16
<i>Ravshanov N., Boborakhimov B.I., Berdiyev Sh.Sh.</i> Numerical modeling of filtration and transport processes in a cylindrical porous filter using the finite volume method . . . . .	28
<i>Zaripova A.R.</i> Properties of solutions to systems of heat conduction equations with nonlinear boundary conditions . . . . .	43
<i>Kurbonov N., Boborakhimov B., Khaknazarova D., Murodullaev B.</i> Numerical modeling of the geofiltration process on irrigated lands taking into account physical factors . . . . .	57
<i>Djumayozov U.Z., Rakhmonova R.A., Abdirakhmonova M.N.</i> Numerical Modeling of Plane Elastoplastic Problems in Strains . . . . .	71
<i>Mukhsinov E.M., Hakimov R.I.</i> On the solvability of the pursuit problem for differential games with fractional Hilfer derivatives . . . . .	82
<i>Azamov S.S., Bekmurodova D.B.</i> Finding the extremum of the error functional in the space of periodic functions . . . . .	94
<i>Dalabaev U. Khasanova D.</i> Solution of the Dirichlet problem by the moving node method . . . . .	103
<i>Murodov S.K.</i> Numerical modeling of the boundary value problem for a two-parameter singularly perturbed differential equation using the spectral-grid method . . . . .	113
<i>Adilova F.T., Davronov R.R.</i> Graph generation with a prescribed structure: from deep neural networks to quantum models (a case study of novel drug design) . . . . .	123