

## AI-Driven Advances in Protein-Ligand Docking

Jae Hyun Kim\*, Chan-Hyuk Kwon\*\*, Sumi Lee\*\*\*, Min Woo Ha\*\*\*\*

\*Student, College of Pharmacy, Jeju National University, Jeju, Korea

\*\*Chief Physician, Seoul Shingil Rehabilitation Medicine Clinic, Seoul, Korea

\*\*\*Assistant professor, School of Pharmacy and Institute of New Drug Development,  
Jeonbuk National University, Jeonju, Korea\*\*\*\*Associate professor, College of Pharmacy and SynBioChem convergence Institute,  
Jeju National University, Jeju, Korea

## [Abstract]

In this paper, we review AI-based protein-ligand docking, highlighting its evolution from traditional techniques to modern approaches utilizing deep learning and diffusion models. Computer-Aided Drug Design (CADD) accelerates discovery, with docking central to pose prediction and virtual screening. Conventional workflows split pose sampling (GA/MC/MD) and scoring (force-field/empirical/knowledge-based), but suffer from receptor rigidity and binding-site dependence. AI mitigates these via CNN/GNN rescoring, learned site prediction, and generative models. Diffusion docking (DiffDock) denoises translation/rotation/torsions, boosting top-k accuracy. An EGFR-Gefitinib study (1M17) contrasts AutoDock Vina, GNINA, and DiffDock, motivating hybrid AI-physics pipelines.

▶ **Key words:** Computer-Aided Drug Design, Protein-Ligand Docking, Binding Site Prediction, AI-based Rescoring, Diffusion Model

## [요 약]

본 논문은 AI 기반 단백질-리간드 도킹의 진화를 전통적 기법에서 딥러닝 및 확산 모델로의 발전을 중심으로 검토한다. CADD에서 도킹은 포즈 예측·가상 스크리닝의 핵심으로, 전통적 도킹은 포즈 샘플링(GA/MC/MD)과 스코어링(힘장/경험/지식 기반)으로 구성되지만, 수용체 강제 가정과 결합 부위 의존성의 한계를 지닌다. AI는 CNN/GNN 리스코어링, 포켓 예측, 생성 모델로 이를 보완하며, 특히 확산 모델 기반 도킹(DiffDock)은 병진, 회전 및 비틀림을 노이즈 제거 과정으로 모델링하여 정확도를 높인다. EGFR-Gefitinib(1M17) 사례 분석은 Vina, GNINA 및 DiffDock의 차이를 보여주며, IFD-MD 및 FEP 등 AI-물리 하이브리드의 필요성을 제시한다.

▶ **주제어:** 계산 기반 신약 설계, 단백질-리간드 도킹, 결합 부위 예측, 인공지능(AI) 기반 리스코어링, 확산 모델

- First Author: Jae Hyun Kim, Corresponding Author: Sumi Lee, Min Woo Ha  
\*Jae Hyun Kim (positivebriller@gmail.com), College of Pharmacy, Jeju National University  
\*\*Chan-Hyuk Kwon (hope273@hotmail.com), Seoul Shingil Rehabilitation Medicine Clinic  
\*\*\*Sumi Lee (chsmath27@jbnu.ac.kr), School of Pharmacy and Institute of New Drug Development, Jeonbuk National University  
\*\*\*\*Min Woo Ha (minuha@jejunu.ac.kr), College of Pharmacy and SynBioChem convergence Institute, Jeju National University  
• Received: 2025. 09. 29, Revised: 2025. 10. 23, Accepted: 2025. 11. 10.

## I. Introduction

신약 개발 과정은 전통적으로 방대한 시간과 비용이 소요되는 복잡한 연구 단계의 연속으로, 후보 화합물의 발굴에서 임상 시험에 이르기까지 평균 10년 이상의 기간과 수십억 달러의 비용이 요구된다[1]. 이러한 비효율성을 극복하기 위한 전략으로 계산 기반 신약 설계(Computer-Aided Drug Design, CADD) 기법이 지난 수십 년간 비약적으로 발전해 왔다. CADD는 전산화된 분자 모델링(molecular modeling), 화학정보학(cheminformatics), 기계학습(machine learning), 그리고 분자동역학(molecular dynamics)과 같은 다양한 계산 기법을 활용하여 후보 물질 탐색 및 최적화를 가속화함으로써, 전통적인 실험 기반 접근법의 비용과 시간을 획기적으로 절감할 수 있다는 점에서 현대 신약 개발의 핵심 도구로 자리매김하였다[1].

CADD 접근법은 크게 구조 기반 약물 설계(Structure-Based Drug Design, SBDD)와 리간드 기반 약물 설계(Ligand-Based Drug Design, LBDD)로 구분된다[1]. 구조 기반 약물 설계는 표적 단백질의 결정 구조, NMR 구조, 혹은 고해상도 모델 구조에 기반하여 결합 부위를 규명하고 최적화된 리간드를 설계하는 전략이다. 반면, 리간드 기반 약물 설계는 표적 단백질의 3차원 구조 정보가 제한적이거나 부재할 경우, 이미 알려진 활성 화합물 집합체의 SAR(Structure-Activity Relationship) 및 QSAR(Quantitative Structure-Activity Relationship) 모델을 통해 새로운 화합물의 활성을 예측한다. 이 두 접근법은 상호 보완적 관계에 있으며, 실제 신약 개발 과정에서는 병행적으로 활용되는 경우가 많다. 특히 구조 기반 약물 설계의 핵심 기법으로는 단백질-리간드 복합체의 3차원 상호작용을 정량적으로 탐색할 수 있는 분자 도킹이 있다. 이는 단순한 결합 친화도 예측을 넘어, 가상 스크리닝 단계에서 수천~수백만 개의 화합물을 효율적으로 평가하고 신규 히트(hit) 화합물을 선별하는 데 중요한 역할을 담당한다[2]. 게다가 구조-활성 상관관계(SAR) 해석을 통한 리간드 최적화, 약물 재창출(drug repurposing) 및 다중 표적(multitarget) 약물 설계, 단백질-단백질 상호작용 억제 설계 등 다양한 응용 분야에서 핵심적 도구로 활용되고 있다.

## II. Conventional Protein-Ligand Docking

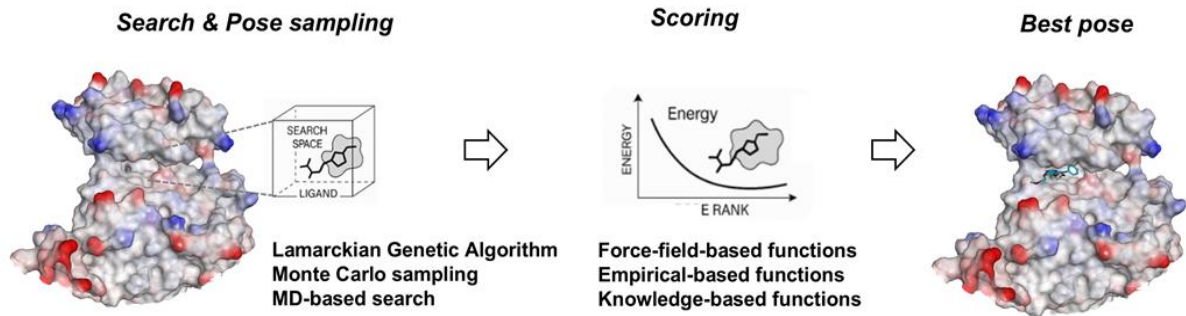
### 1. Pose sampling and Scoring

분자 도킹(molecular docking)은 특정 단백질 표적의 결합 부위(binding site)에 리간드가 어떻게 결합하는지를 계산적으로 예측하는 기법으로, 약물 설계 및 가상 스크리닝에서 핵심적인 역할을 한다. 분자 도킹의 첫 번째 목표는 리간드가 표적 단백질의 활성 포켓 내에서 취하는 가장 가능성 높은 결합 자세(binding pose)를 규명하는 것이다[3]. 또한 이 기법을 통해, 해당 자세가 반영하는 결합 친화도(binding affinity)를 추정함으로써, 후보 화합물의 상대적 활성을 예측하고 최적화 과정에 활용할 수 있다. 이러한 접근은 단백질-리간드 상호작용을 원자 수준에서 정량화할 수 있다는 점에서, 실험적 스크리닝 대비 높은 효율성과 비용 절감 효과를 제공한다.

전통적인 분자 도킹은 크게 포즈 샘플링(pose sampling)과 스코어링(scoring)의 두 단계로 구분된다. 도킹의 첫 번째 단계는 리간드가 단백질 결합 부위에 결합할 수 있는 가능한 자세들을 생성하는 과정이다[4]. 리간드는 다수의 회전 가능한 단일 결합(rotatable bonds)을 포함하기 때문에, 이론적으로 수천에서 수만 가지의 입체 배열이 존재할 수 있다. 이러한 복잡한 자유도는 탐색 공간을 기하급수적으로 확장하기 때문에, 효율적인 전역 탐색(global optimization) 기법이 필요하다. 대표적인 알고리즘으로는 라마르크 유전 알고리즘(Lamarckian Genetic Algorithm), 몬테카를로 샘플링(Monte Carlo sampling), 분자동역학 기반 탐색(MD-based search) 등이 있다[5]. 유전 알고리즘은 진화 원리를 모방하여 세대별 돌연변이와 선택 과정을 통해 최적 해를 탐색하며, 몬테카를로 기법은 확률적 점프를 통해 국소 최소(local minima)를 벗어나 전역 최적화를 달성한다. 또한 분자동역학 기반 방법은 시간에 따른 원자 운동을 고려하여 리간드의 동적 거동을 물리적으로 정밀하게 반영할 수 있다.

포즈 샘플링을 통해 생성된 다수의 결합 자세는 스코어링 함수(scoring function)에 의해 평가된다[3]. 스코어링 함수는 리간드와 단백질 간 상호작용의 안정성을 정량화하여 가장 가능성이 높은 결합 모드를 선별하며, 크게 3가지 범주로 구분된다. 힘장 기반(force-field-based) 함수는 전기적 상호작용, 반데르발스(van der Waals), 수소 결합, 용매화 효과 등을 물리적 잠재함수(potential functions)로 근사한다. 경험적(empirical) 함수는 실험적 결합 자유 에너지 데이터에 맞추어 가중치를 조정된 회귀 모델 형태

## A. Conventional Protein-Ligand Docking



## B. AI-based Protein-Ligand Docking

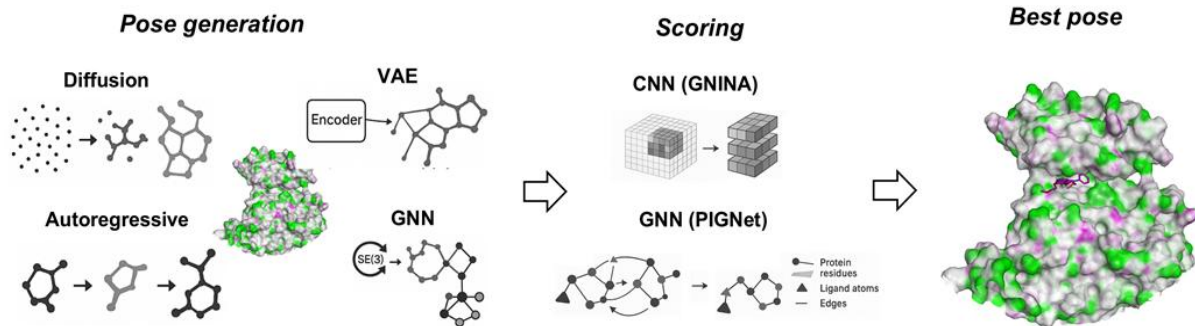


Fig. 1. Conventional vs AI-based protein-ligand docking

로, 계산 효율성이 높으나 보편적 적용성에 한계가 있다. 지식 기반(knowledge-based) 함수는 알려진 단백질-리간드 복합체의 통계적 분포를 활용하여 상호작용의 선호도를 추정하는 방식으로, 대규모 데이터베이스가 축적됨에 따라 정확성이 향상되고 있다. 그러나 실제 결합 친화도는 엔트로피 기여, 단백질의 유연성, 수분자 매개 상호작용, 이온 환경 등의 복잡한 요인에 의존하기 때문에, 기존 스코어링 함수만으로는 충분히 정확한 예측이 어렵다는 한계가 존재한다. 이에 따라 최근에는 기계학습(machine learning) 및 심층학습(deep learning)을 접목한 하이브리드 스코어링 접근법이 활발히 개발되고 있으며, 이는 전통적 함수가 포착하기 어려운 비선형적 패턴과 숨겨진 상호작용 특성을 보완할 수 있는 잠재력을 보인다[6].

## 2. Binding Site Prediction

분자 도킹의 성공 여부는 단백질 표적 내 리간드 결합 부위를 얼마나 정확히 정의할 수 있는가에 크게 좌우된다. 대부분의 리간드는 단백질 표면의 오목한 영역(concave pocket)이나 홈(groove)에 결합하는데, 이는 단순한 구조적 수용력뿐만 아니라 전하 분포와 소수성/친수성 특성의 상보성이 복합적으로 작용한 결과이다. 결합 부위를 잘못 지정할 경우, 생성되는 결합 자세와 스코어링 결과는 실제

생리적 결합 현상을 반영하지 못하며, 이는 가상 스크리닝(virtual screening)의 정확도 저하로 직결된다[7]. 따라서 결합 부위 예측(binding site prediction)은 구조 기반 약물 설계의 출발점이자 도킹 시뮬레이션의 전제 조건으로서 매우 중요한 단계이다. 결합 부위 예측은 특히 first-in-class 약물 개발과 같이 사전에 알려진 리간드 정보가 부족한 경우에 필수적이다. 반면, 단백질-리간드 공동 결정 구조(co-crystal structure)가 구명된 경우에는 상대적으로 단순하지만, 이 또한 결합 부위의 정확한 정의와 확장이 필요하다. 따라서 다양한 전통적 및 현대적 계산 기법들이 결합 부위 탐색에 활용되고 있으며, 이는 도킹 연구의 신뢰성을 확보하는 매우 중요하다.

리간드 결합 부위 예측에 주로 사용되는 전통적인 방법으로는 크게 3가지 있다. 먼저 기하학적(geometry-based) 접근법은 단백질 표면을 3차원 구조적으로 분석하여, 리간드가 수용될 수 있는 오목한 영역(pocket)이나 공동(cavity)을 탐지한다[8]. 대표적으로 구체 피팅(sphere fitting), 보로노이 다이어그램(Voronoi Diagram) 분할, 표면 곡률 분석과 같은 알고리즘이 사용된다. 이러한 방법은 계산 효율이 높고 단백질 구조 데이터만으로도 적용 가능하다는 장점이 있으나, 포켓의 물리화학적 특성까지는 충분히 반영하지 못하는 한계가 있다. 잘 알려진 도구로는

Fpocket, CavityPlus가 있으며, 이들은 단백질 표면의 볼륨과 접근성(accessibility)을 기반으로 잠재적 결합 부위를 자동으로 제시한다. 에너지 기반(energy-based) 방법은 단백질 표면에 가상의 탐침 분자(probe molecule)를 배치한 후, 이들의 결합 에너지를 계산하여 hotspot을 규명하는 방식이다. 이 방법은 소수성, 수소 결합, 정전기적 상호작용 등 결합 안정성을 직접적으로 반영할 수 있으며, 실제 리간드 결합 친화도를 더 잘 예측할 가능성이 있다. 예를 들면, FTMap은 다양한 소분자 탐침을 단백질 표면에 배치하여 hotspot 클러스터를 탐지하며, SiteMap (Schrödinger)은 단백질의 소수성 분포와 수소 결합 가능성을 정량화하여 결합 부위를 제안한다. 한편, 템플릿 기반(template-based) 접근법은 구조 데이터베이스(PDB 등)에 저장된 유사 단백질의 결합 부위를 참조하여 새로운 단백질의 잠재적 결합 부위를 추론하는 방식이다. 이는 특히 서열 및 구조적으로 보존된 단백질 패밀리에 유용하며, 진화적 유사성이 높은 단백질의 경우 매우 높은 신뢰성을 제공한다. 대표적 도구로는 COACH-D, GalaxySite 등이 있으며, 이들은 단백질-리간드 복합체의 공통 패턴을 활용하여 새로운 표적 단백질에서 유사한 포켓을 예측한다[7].

### 3. Limitations of Conventional Docking

전통적인 분자 도킹 기법은 계산적 단순화와 효율성을 확보하기 위해 대부분 단백질을 rigid body로 가정한다 [8]. 즉, 단백질의 주사슬(backbone)과 대부분의 측쇄(side chain)를 고정된 상태로 간주하고, 리간드만 회전 가능한 단일 결합(rotatable bond)을 통해 유연성을 부여 받는다. 그러나 실제 생체 환경에서 단백질은 리간드와 결합할 때 유도 적합(induced fit) 또는 선택 적합(conformational selection)과 같은 구조적 재배열을 겪는다. 이러한 단백질의 유연성은 리간드의 결합 친화도뿐만 아니라, 선택성(selectivity)과 특이성(specificity)에도 결정적 영향을 미친다. 이처럼, rigid-body 가정은 결과적으로 도킹의 정확도를 낮출 수 있으며, 특히 표적 단백질이 구조적으로 유연하거나, 결합 부위 주변의 잔기들이 리간드 결합에 따라 크게 재배열되는 경우 그 한계가 두드러진다. 이러한 문제를 해결하기 위해 다양한 보완적 접근법이 제안되었다. 유연성 도킹(flexible docking)은 특정 잔기 측쇄의 회전 자유도를 허용하여 국소적 구조 변화를 제한적으로 반영하는 방법이다[5]. 이보다 더 정밀한 전략으로는 분자동역학(Molecular Dynamics, MD) 시뮬레이션을 도입하여 단백질의 시간적 구조 변화를 모사하거나, 앙상블 도킹(ensemble docking)을 활용하여 여러 단백질 구조 스냅샷을 동시에 고려하는 방식이 있다[8,9]. 앙상블 도

킹은 conformational ensemble을 기반으로 하여 리간드가 다양한 단백질 상태와 상호작용할 가능성을 탐색할 수 있다는 점에서, rigid-body 가정의 한계를 완화하는 유용한 접근으로 평가된다. 그럼에도 불구하고, 계산 비용과 복잡성의 증가로 인해 이러한 기법들은 실험적 하이브리드 접근 또는 고성능 연산 자원과 결합해야만 현실적으로 적용 가능하다. 따라서 rigid-body 가정은 여전히 전통적 도킹의 본질적 한계로 남아 있으며, 이는 정확한 결합 친화도 예측과 리간드 최적화 과정에서 중요한 제약 요인으로 작용한다.

전통적 도킹의 또 다른 중요한 제약은 결합 부위에 대한 의존성이다[7,8]. 대부분의 도킹 시뮬레이션은 리간드가 결합할 수 있는 활성 부위나 포켓(pocket)이 사전에 정의되어 있다는 가정하에서 수행된다. 그러나 실제 신약 개발 초기 단계에서는 표적 단백질의 결합 부위가 명확히 규명되지 않은 경우가 많다. 이 한계를 극복하기 위해 기하학적 접근법, 에너지 기반 접근법 및 템플릿 기반 접근법과 같은 다양한 결합 부위 예측(binding site prediction) 기법들이 개발되었다[7]. 그러나, 이러한 접근법들은 대부분 단백질의 정적 구조(static structure)에 기반한다는 한계를 갖고 있다. 즉, 결합 부위가 리간드 결합에 따라 어떻게 변화하는지는 충분히 반영하지 못하며, 이로 인해 결합 부위 정의가 부정확하거나 부분적으로만 유효할 수 있다. 따라서 결합 부위 의존성은 rigid-body 가정과 더불어 전통적 도킹의 가장 큰 제약 요소로 꼽히며, 이는 도킹 결과의 신뢰성을 떨어뜨리는 핵심 원인 중 하나이다.

## III. AI-based Protein-Ligand Docking

### 1. Pose sampling and Scoring

전통적인 도킹 기법에서 포즈 샘플링은 유전 알고리즘, 몬테카를로 탐색, 분자동역학 기반 방법 등을 통해 수천에서 수만 개의 결합 자세를 생성하는 방식으로 수행되어 왔다[5]. 그러나 이러한 무작위 탐색 중심의 접근은 계산 비용이 크고, 국소 최적해(local minima)에 머무를 가능성이 높아 실제 생리적 결합 모드 재현에 종종 실패한다. 최근에는 머신러닝 및 딥러닝 기반 샘플링이 도입되어, 학습된 분포를 활용해 후보 포즈를 효율적으로 제안함으로써 탐색의 비효율을 완화하고 초기 품질을 높이는 경향을 보인다[10]. 예를 들면, 그래프 신경망(Graph Neural Network, GNN)은 단백질과 리간드를 원자 수준 그래프로 인코딩해 메시지 패싱으로 상호작용 패턴을 학습, 안정

적 후보 포즈의 생성을 돕는다[11]. 또한 확산(diffusion) 기반 접근은 초기 배치를 점진적으로 정제하는 방식으로 샘플링 효율을 향상시킨다[12].

스코어링 단계는 생성된 포즈 중 실제 결합 친화도를 가장 잘 반영하는 자세를 판별하는 핵심 과정이다. 전통적인 힘장 기반, 경험적 기반 및 지식 기반 스코어링 함수는 계산 효율성이 높지만, 엔트로피 기여, 용매 효과 및 단백질 유연성 등 복잡한 요인을 충분히 반영하지 못한다는 한계가 지적되어 왔다[13]. 이를 보완하기 위해 AI 기반 리스코어링이 도입되었으며, 대표적으로 GNINA는 단백질-리간드 복합체를 3D 격자로 변환해 CNN으로 결합 친화도를 평가한다[14]. 이 접근은 DUD-E, LIT-PCBA와 같은 decoy 세트에서 전통적 스코어링 함수 대비 유효 화합물의 조기 발견률(Enrichment Factor, EF)을 현저히 향상시켰다. 또한 PIGNet 등 GNN 스코어러는 CASF-2016 벤치마크에서 EF 약 19~20 수준의 스크리닝 성능을 보고하여 일부 기존 엔진 대비 향상을 보였다[15]. 이러한 결과는 딥러닝 기반 모델이 전통적 함수로는 포착하기 어려운 비선형적 상호작용과 숨겨진 구조-활성 패턴을 효과적으로 학습할 수 있음을 시사한다.

이처럼 AI 기반 포즈 샘플링과 리스코어링 기술의 결합은 가상 스크리닝 효율성에 획기적인 변화를 가져왔다. 전통적인 고처리량 가상 스크리닝(High-Throughput Virtual Screening, HTVS)은 수백만 개 이상의 화합물을 대상으로 도킹과 스코어링을 수행해야 하므로 막대한 계산 자원을 요구하였다. 이에 비해 AI 기반 접근은 학습된 모델을 통해 화합물 라이브러리 내에서 유효 후보(hit compound)와 decoy를 신속하고 정확하게 구분할 수 있어, 스크리닝의 효율성과 정확도를 동시에 개선한다. GNINA의 re-scoring 전략은 기존 도킹 엔진에서 생성된 포즈를 CNN 기반 점수로 재정렬하여, 실제 활성 화합물의 우선순위를 높이는 데 성공하였다[14]. 나아가 PIGNet과 GenScore는 처음부터 대규모 라이브러리를 대상으로 학습된 AI scoring framework를 적용함으로써, 전통적 방법론 대비 두 배 이상의 hit enrichment를 기록하였다[15,16]. 이러한 성과는 AI 기반 가상 스크리닝이 단순히 보조적 도구를 넘어, 대규모 화합물 공간 탐색에서 정확성과 계산 효율성을 동시에 확보할 수 있는 차세대 전략으로 부상하고 있음을 보여준다.

## 2. Binding Site Prediction

AI 기술은 결합 부위 예측에도 활발히 응용되고 있다. 전통적인 기하학적, 에너지 기반, 템플릿 기반 접근법이

정적 구조(static structure)에 의존하는 반면, 최신 머신러닝 및 딥러닝 기법은 구조적, 서열적 및 표면적 정보를 통합적으로 학습하여 보다 정밀한 예측을 가능하게 한다. 예를 들어, PUPResNet은 단백질을 3차원 격자 형태로 변환한 뒤 합성곱 신경망(CNN)을 적용하여 결합 포켓의 위치와 크기를 학습하고, 포켓 중심과 실제 리간드 중심 간 거리 기반 지표를 통해 높은 정확도를 보여주었다. 또 다른 예로, MaSIF 계열 기법은 단백질 표면을 그래프 또는 메시 형태로 표현하고, 그래프 신경망(GNN) 또는 PointNet 아키텍처를 활용하여 전하 분포, 곡률, 소수성 패턴 등 결합 hotspot 특성을 효과적으로 추출한다. 최근에는 단백질 구조 예측의 혁신을 이끈 AlphaFold2 기반 도구도 결합 부위 예측에 적용되고 있다. 대표적으로 AF2Bind는 서열 기반 정보와 AlphaFold2의 구조 모델을 결합하여, 알려진 결합 부위가 없는 단백질에서도 잠재적 결합 가능성을 제시한다. 이러한 접근은 de novo drug design이나 first-in-class 표적 탐색에 특히 유용하다. AI 기반 결합 부위 예측은 단순히 포켓 탐지 정확도를 향상시키는 것을 넘어, blind docking 시나리오에서 도킹 결과의 신뢰도를 높이고, 잠재적 allosteric site 탐색에도 활용될 수 있다. 이는 전통적 기법이 가진 binding site dependency 문제를 완화할 수 있는 잠재력을 보여준다.

## 3. Generative Approaches in AI-based Docking

전통적인 도킹은 단백질 표적의 포켓 내부에서 가능한 모든 리간드 포즈를 무작위적으로 탐색한 뒤, 스코어링 함수를 통해 최적 자세를 선별하는 순차적 과정에 의존한다[8]. 그러나 최근에는 생성 모델(generative model)을 활용하여 학습된 데이터 분포를 기반으로, 단백질-리간드 복합체에서 생리학적으로 타당한 포즈를 직접적으로 생성하는 접근이 주목받고 있다. 이는 탐색 공간을 크게 축소함과 동시에, 더 높은 정확도의 포즈 예측을 가능하게 한다. 대표적으로 diffusion-based docking이 있으며, 특히 DiffDock은 리간드의 병진(translation), 회전(rotation), 비틀림 각(torsion angle)을 확산(diffusion) 과정으로 모델링하여 점진적으로 포즈를 정제(refinement)한다[12]. 이를 통해 기존의 탐색 알고리즘이 수천 번 이상의 반복 계산을 거쳐야만 도출할 수 있는 포즈를 더 효율적으로 생성할 수 있으며, blind docking 시나리오에서도 유의미한 성능을 보인다. 한편 Variational Autoencoder (VAE)는 단백질-리간드 복합체의 구조적 특징을 저차원 잠재 공간(latent space)에 인코딩하고, 해당 공간에서 새로운 포즈를 샘플링하는 방식으로 작동한다. 이를 통해 다양한 화학

적 구조와 포즈를 포괄할 수 있으며, 데이터 기반의 일반화 성능을 확보할 수 있다. 게다가 autoregressive 모델과 reinforcement learning (RL) 기반 접근도 도킹에 응용되고 있다. Autoregressive 모델은 결합 자세를 좌표 단위로 단계적으로 생성하여, 구조적으로 일관된 포즈를 구축할 수 있다. RL 기반 접근은 docking score 또는 결합 친화도를 보상 신호로 활용하여, 탐색 과정에서 점진적으로 리간드의 위치와 방향을 최적화한다[17]. 이러한 생성 모델들은 필요에 따라 내장 신뢰도/보상으로 자체 랭크를 제공하거나, AI 스코어러(GNINA-GNN) 또는 물리 기반 리파인과 결합해 최종 포즈 선택의 견고성을 높일 수 있다. 결과적으로, data-driven generation은 전통적 search-and-score를 보완하고 대체하며, 대규모 라이브러리와 정보가 제한된 신규 표적 모두에서 효율적 초기 후보 발굴을 가능케 하는 차세대 전략으로 부상하고 있다.

#### 4. Hybrid AI-Physics Approaches

AI 기반 도킹의 발전은 전통적 물리 기반 기법과의 하이브리드 전략(hybrid approach)을 통해 더욱 강화되고 있다. AI는 대규모 데이터에서 학습된 패턴을 바탕으로 빠른 예측을 제공하지만, 단백질 유연성, 엔트로피 기여, 용매 효과와 같은 세부적인 물리적 요인까지 완벽히 반영하기에는 여전히 한계가 있다[18]. 반면, 자유에너지 섭동(Free Energy Perturbation, FEP), 분자동역학(Molecular Dynamics, MD), MM/GBSA 계산 등 전통적인 물리 기반 방법은 정확성은 뛰어나지만 계산 비용이 매우 크다[19,20]. 따라서 최근 연구에서는 AI의 고속 예측과 물리 기반 계산의 정밀성을 결합하여, 효율성과 정확성을 동시에 확보하려는 시도가 활발하다. 한 가지 대표적인 전략은 AI 기반 도킹 또는 가상 스크리닝으로 수백만 개의 화합물 중 상위 0.1~1%의 후보를 빠르게 선별한 후, 이들에 대해 FEP 계산을 적용하여 결합 자유에너지( $\Delta G$ )를 정밀하게 추정하는 방식이다[21]. 이렇게 하면 전체 라이브러리의 물리 계산을 수행하는 데 요구되는 막대한 자원을 절감하면서도, 최종 후보군에서는 높은 신뢰도의 친화도 예측을 확보할 수 있다. 또 다른 하이브리드 접근은 Induced Fit Docking-Molecular Dynamics (IFD-MD) 워크플로우와 AI 기반 모델의 결합이다[19]. AI가 예측한 초기 포즈를 IFD-MD 시뮬레이션으로 정제함으로써, rigid-body assumption에 따른 구조적 제약을 완화하고 단백질 유연성을 현실적으로 반영할 수 있다. 이 과정에서 AI는 포즈의 초기 조건을 고속으로 제시하고, 물리 기반 방법은 결합 친화도와 안정성에 대한 세밀한 평가를 담당

한다. 이러한 Hybrid AI-Physics Approaches는 신약 탐색 파이프라인의 상호 보완적 단계로 자리매김할 수 있다[16]. 즉, AI는 coarse-grained 수준에서 효율적이고 빠른 선별을 제공하고, 물리 기반 기법은 fine-grained 수준에서 정밀한 에너지 평가와 유효성 검증을 수행하는 방식이다. 이러한 다층적 접근은 AI 기반 도킹의 한계를 보완하고, 실제 약물 개발 과정에서의 적용 가능성을 크게 높이는 중요한 연구 방향으로 평가된다.

#### 5. Diffusion-based Docking

Diffusion 기반 도킹은 전통적인 도킹을 탐색에서 생성으로 재정의한다는 점에서 근본적인 전환을 이끈다. 기존 도킹 알고리즘은 방대한 탐색 공간을 전역 최적화 기법으로 샅샅이 탐색한 뒤, 스코어링 함수로 후보 포즈를 선별하는 순차적 구조에 의존하였다[8]. 반면, DiffDock을 비롯한 확산 모델(diffusion model) 기반 접근은 이 과정을 거꾸로 수행한다. 즉, 리간드의 병진, 회전, 내부 비틀림 각도를 무작위 분포에서 출발시킨 뒤, 학습된 네트워크가 단계적으로 이를 정제(refine)하면서 결합 포즈를 생성한다[12]. 이 과정에서 모델은 단백질 표면의 기하학적·화학적 제약을 조건부 정보로 활용하여, 실제 생리학적으로 타당한 결합 모드로 수렴한다. 특히 DiffDock은 SE(3)-equivariant architecture를 도입하여 3차원 회전·병진 변환에 대해 물리적으로 일관된 예측을 보장한다. 또한 단순히 포즈를 생성하는 것에 그치지 않고, confidence model을 통해 각 포즈의 신뢰도까지 동시에 산출한다는 점이 특징이다[12]. 이러한 특성은 전통적인 도킹에서 요구되는 수천 번의 반복 탐색 과정을 대체하며, blind docking 시나리오에서도 별도의 결합 부위 지정 없이 포켓을 자동적으로 식별할 수 있는 가능성을 제공한다[11]. 실제로 DiffDock의 성능은 여러 벤치마크에서 실험적으로 검증되었다. PDBBind 데이터 세트를 기준으로, DiffDock은 Top-1 성공률(RMSD < 2 Å)에서 38%를 기록하며, 이는 기존 탐색 기반 도킹 알고리즘(약 23%)이나 이전 딥러닝 모델(약 20%)보다 현저히 우수한 성과다[12]. Top-5 기준으로는 60% 이상을 달성하여, 상위 후보 내에 실제 결합 모드를 포함할 확률이 크게 향상되었음을 보여주었다. 또한 cross-docking 시나리오(결합된 리간드와 다른 구조를 기반으로 포즈를 예측하는 상황)에서도 DiffDock은 기존 접근 대비 일관된 우위를 보였다[22]. 이는 모델이 단순히 훈련 데이터에 과적합(overfitting)한 것이 아니라, 실제 약물 탐색 환경에서 발생할 수 있는 구조적 다양성과 일반화 문제를 효과적으로 다루고 있음을 시

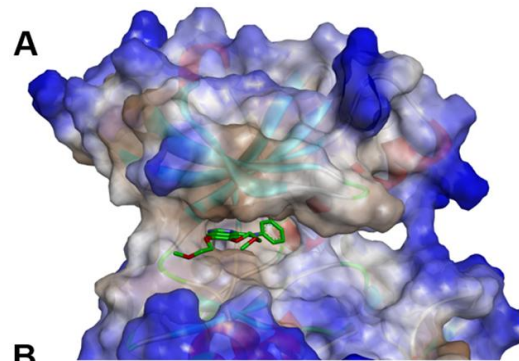
사한다. 특히, 대규모 화합물 라이브러리에 적용했을 때도 계산 효율성을 유지하면서 hit identification 성능을 보장할 수 있어, 신약개발 초기 단계의 가상 스크리닝 파이프라인에서 큰 잠재력을 보여준다.

## 6. Case Study: EGFR-Gefitinib Docking

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)는 세포 증식과 생존을 조절하는 receptor tyrosine kinase로, 비소세포폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC) 환자에서 종종 돌연변이와 과발현이 관찰되는 주요 암 유발 인자이다[23]. Gefitinib은 EGFR의 ATP 결합 부위를 표적으로 하는 1세대 저분자 타이로신 키나아제 억제제(TKI)로, 임상적으로 널리 사용되고 있다. 따라서 EGFR-Gefitinib 복합체는 전통적 도킹 기법과 최신 AI 기반 도킹 기법을 비교 및 분석하기에 적합한 모델 시스템으로 간주된다. 본 사례 연구에서는 EGFR kinase domain (PDB ID: 1M17)과 Gefitinib (PubChem CID: 123631)을 대상으로, 결합 부위 예측, 전통적 도킹, AI 기반 리스코어링, 그리고 확산 모델 기반 도킹을 순차적으로 적용하여 결과를 비교하였다[24]. 본 EGFR-Gefitinib 도킹 사례는 직접 수행한 예시로, AutoDock Vina (ver. 1.2.3), GNINA (ver. 1.0), DiffDock (ICLR 2023 release)을 이용하여 수행하였다. 각 도킹의 중심 좌표, 격자 크기 및 검색 파라미터는 원 논문에 준하여 설정하였다[12,14,25].

### 6.1 Binding Site Identification

도킹 시뮬레이션의 전제 조건은 리간드가 결합하는 포켓을 정확히 규명하는 것이다. 본 연구에서는 Fpocket (geometry 기반)과 GalaxySite (template 기반)를 적용하여 EGFR kinase domain의 잠재적 결합 부위를 탐지하였다[7]. Crystal 구조에서의 binding site 중심(21.697, 0.303, 52.093)은 실제 결합된 리간드의 무게중심(CoM)을 기준으로 정의하였다. 이에 비해, fpocket은 알파 스피어 기반의 포켓 중심(27.411, 1.706, 51.778)을, GalaxySite는 템플릿 기반 예측 리간드의 포켓 중심(23.286, 4.018, 51.872)을 출력하였으므로, 정의상 차이가 존재한다. 그럼에도 두 방법이 제시한 중심은 Crystal 좌표와 각각 5.9 Å(fpocket), 4.0 Å(GalaxySite) 차이를 보여 실제 결합 부위를 타겟팅하기에 충분히 근접하였다[24]. 이러한 결과는 geometry 기반 탐색과 template 기반 예측이 모두 실험적으로 규명된 결합 부위와 충분히 일치함을 뒷받침한다 (Fig. 2).



	Binding site 중심 좌표(x, y, z)
Crystal (1M17)	21.697, 0.303, 52.093
Fpocket	27.411, 1.706, 51.778
GalaxySite	23.286, 4.018, 51.872

Fig. 2. Binding-site identification for EGFR kinase (PDB 1M17). (A) Surface view of the EGFR kinase with the co-crystallized ligand (green); (B) Comparison of binding-site centers (x, y, z); Crystal (CoM of bound ligand); Fpocket ( $\alpha$ -sphere geometric center): (27.411, 1.706, 51.778, 5.9 Å); GalaxySite (template-pose center): (23.286, 4.018, 51.872, 4.0 Å).

### 6.2 Conventional Docking with AutoDock Vina

결합 부위가 정의된 후, AutoDock Vina를 이용해 Gefitinib을 도킹하였다. Vina의 전역 탐색 알고리즘은 리간드의 병진, 회전, 비틀림 자유도를 탐색하여 수천 개의 포즈를 생성한 뒤, 경험적 scoring function을 적용하여 순위를 매겼다[25]. Best 포즈의 binding affinity는 -6.9 kcal/mol로 계산되었으며, EGFR-Gefitinib 복합체 결정 구조와 매우 유사한 상호작용을 보여주었다. 먼저 quinazoline core는 hinge region (Met769)의 주사슬 NH와 수소 결합을 형성하였다. 또한 aniline group은 소수성 포켓 깊숙이 삽입되어 Ala719, Leu764, Leu820과 안정적인 소수성 상호작용을 형성하였다. 도킹된 포즈를 시각적으로 비교했을 때, best 포즈는 결정 구조에서 관찰되는 결합 모드와 잘 일치하였으나, false 포즈는 유사한 결합 에너지(-6.6 kcal/mol)를 기록했음에도 불구하고 orientation이 크게 틀어져 pocket 안의 실제 결합 부위에서 벗어나는 양상을 보였다. 이러한 결과는 전통적 scoring function이 포즈의 품질을 충분히 구별하지 못한다는 한계를 잘 보여준다[13].

### 6.3 AI-based Re-scoring with GNINA

전통적 도킹의 한계를 보완하기 위해, 도출된 포즈들을 GNINA의 CNN 기반 scoring function으로 재평가하였다. GNINA는 단백질-리간드 복합체를 3차원 격자(grid)로 변환하여 각 voxel에 화학적 특징을 인코딩한 뒤,

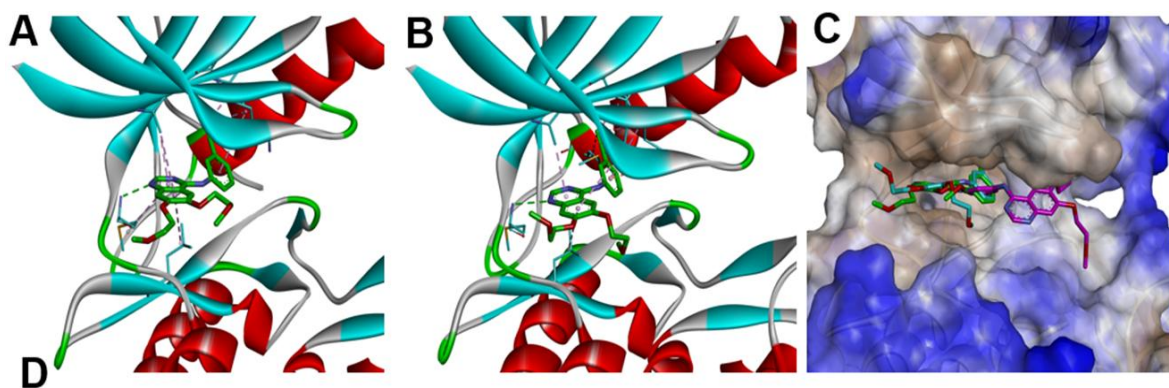
convolutional neural network를 통해 포즈의 타당성과 binding affinity를 예측한다[14]. 분석 결과, Gefitinib의 최적 포즈는  $-7.1$  kcal/mol로 평가되어 Vina 결과와 일관된 안정성을 보였으며, 동시에 GNINA에서도 높은 CNNscore (0.856)와 유리한 CNN affinity (6.9)로 확인되었다. 반면 잘못된 orientation을 가진 포즈는 유사한 Vina 점수( $-6.7$  kcal/mol)를 기록했음에도 불구하고 GNINA에서는 낮은 CNNscore (0.024)와 불리한 CNN affinity (4.8)로 평가되었다. 이러한 결과는 GNINA가 전통적 scoring function의 한계를 보완하여 false positive를 줄이고, 실제 결합 모드와 유사한 포즈를 더 정확하게 구별할 수 있음을 보여준다(Fig. 3). 즉, GNINA는 sampling은 기존 탐색 알고리즘에 의존하지만, scoring 단계에서 AI 기반 모델을 접목함으로써 도킹 정확성을 향상시킨 대표적 사례라 할 수 있다.

#### 6.4 Diffusion-based Docking with DiffDock

DiffDock은 리간드의 병진, 회전 및 비틀림 각을 노이즈 상태에서 출발시킨 뒤 단계적 확산(denoising) 과정을 통해 포즈를 생성한다[12]. 이 과정에서 단백질 표면의 기하학적 특성과 화학적 특성이 조건부 입력으로 활용되며, 생성된 포즈는 별도의 scoring function 대신 내장된 confidence model에 의해 평가된다. EGFR-Gefitinib 복합체에서 DiffDock은 Top-1 RMSD =  $0.95$  Å로 결정 구조와 거의 동일한 포즈를 성공적으로 생성하였다

[12,21,25]. Quinazoline core는 Met769에 수소 결합을 형성하였고, aniline group은 소수성 포켓인 Ala719, Lys721, Leu764, Leu820에 안정적으로 위치하였다. 흥미롭게도, 동일한 시스템에 대해 AutoDock Vina와 DiffDock의 Top-5 결과를 비교했을 때 RMSD 분포에서 뚜렷한 차이가 나타났다. Vina의 경우 Top-5 중 RMSD가  $1.65$  Å로 양호한 포즈도 있었으나, 나머지 후보들은  $1.70\sim 8.14$  Å으로 편차가 컸다. 반면 DiffDock은 모든 Top-5 후보가  $0.83\sim 0.95$  Å 범위에 위치하여 결정 구조와 거의 일치하는 포즈를 안정적으로 재현하였다. 즉, DiffDock은 단일 후보뿐 아니라 상위 다섯 후보군 전반에서 RMSD <  $2.0$  Å 성공률이 100%를 기록하였으며, 이는 Vina의 성공률(약 20-40%)보다 월등히 높았다. 이러한 결과는 DiffDock이 확산 기반 생성 모델을 통해 단백질 결합 부위의 기하학적 및 화학적 제약을 더 충실히 반영함으로써, 전통적 탐색 기반 알고리즘보다 실제 결합 모드를 높은 확률로 정확히 재현할 수 있음을 보여준다.

EGFR-Gefitinib 사례는 전통적 도킹에서 AI 기반 접근, 나아가 확산 모델 기반 도킹으로의 패러다임 전환을 잘 보여준다. Vina는 전통적 탐색 기반 접근으로 실제 결합 양상을 잘 재현하지만 false positive가 존재하였다. GNINA의 경우 sampling은 Vina에 의존하되, CNN 기반 scoring으로 예측 신뢰도를 개선하였다. DiffDock은 sampling과 scoring을 통합한 생성 모델로, 포즈 생성의 효율성과 정확성을 동시에 향상시켰다. 이 비교는 AI 기반



Ligand	Vina	GNINA		
	Affinity (kcal/mol)	Affinity (kcal/mol)	CNN score	CNN affinity
Best pose	-6.9	-7.1	0.86	6.9
False pose	-6.6	-6.7	0.02	4.8

Fig. 3. Docking and AI re-scoring of Gefitinib in EGFR (PDB 1M17) (A) Crystal binding mode of Gefitinib; (B) Best Vina pose; (C) Crystal ligand (green), best pose (cyan), and a misoriented false pose (magenta) superposed within the pocket; (D) Binding affinity (Vina) and CNN re-scoring (GNINA) for best vs. false poses. The binding mode was visualized by discovery studio visualizer.

도킹이 단순히 전통적 방법을 보완하는 수준을 넘어, 탐색-스코어링 분리 패러다임에서 생성 모델 기반 통합 패러다임으로 진화하고 있음을 실증적으로 보여준다. 나아가 이러한 접근은 향후 blind docking, allosteric site 탐색, 대규모 화합물 라이브러리 가상 스크리닝 등 실제 신약개발 환경에서 큰 잠재력을 가질 것으로 기대된다.

#### IV. Conclusions

본 고찰은 전통적 단백질-리간드 도킹의 방법론과 한계를 체계적으로 정리하고, 딥러닝 및 생성 모델을 축으로 한 AI 기반 도킹의 진화를 개념, 알고리즘 및 응용 측면에서 종합적으로 고찰하였다. 전통적 도킹은 포즈 샘플링과 스코어링의 분리된 구조를 통해 높은 계산 효율을 확보해 왔으나, 수용체 강제 가정과 결합 부위 의존성, 그리고 엔트로피·용매·유연성 반영의 부족으로 인해 친화도 예측과 가상 스크리닝의 신뢰성에 구조적 제약을 드러냈다. 이에 반해 AI 기반 접근은 리스코어링을 통한 비선형 상호작용 학습 및 decoy 억제, AI 기반 결합 부위 예측을 통한 blind/semiblind 시나리오 지원, 생성 모델(특히 확산 모델)을 통한 데이터 기반 포즈 생성으로, 탐색 효율과

Top-k 재현성을 동시에 향상시켰다. EGFR-Gefitinib 사례 연구는 이러한 전환을 실증적으로 보여준다. AutoDock Vina는 hinge 영역 수소 결합과 소수성 포켓 상호작용을 재현했으나, 일부 오배향 포즈와 거짓 양성 위험성을 보여주었다. GNINA의 CNN 리스코어링은 활성/비활성 구분의 선택성을 높여 랭킹 신뢰성을 개선하였고, DiffDock은 포즈 생성과 신뢰도 추정을 통합하여 Top-k 성공률의 향상을 제시했다. 이로써 도킹은 탐색-평가의 분리형 패러다임에서 데이터 기반 생성-통합 평가의 패러다임으로 이행하고 있음을 확인하였다.

이처럼, AI 기반 도킹은 전통적 기법의 보완을 넘어, 신약 탐색 파이프라인의 중심 플랫폼으로 부상하고 있다. 그러나 이러한 AI 기반 도킹 모델들은 여전히 몇 가지 한계를 지닌다. DiffDock과 같은 확산 모델은 학습 데이터의 분포에 강하게 의존하기 때문에, 훈련되지 않은 단백질 계열에서는 일반화 성능이 저하될 수 있다. 또한 생성된 포즈 중 일부는 화학적으로 불합리하거나 물리적으로 비현실적인 결합 형태를 포함할 수 있다. GNINA의 CNN 기반 리스코어링 역시 입력 포즈 품질에 민감하여, 초기 도킹 단계에서 sampling 다양성이 충분히 확보되지 않으면 정확한 예측이 어렵다. 따라서 향후 연구에서는 AI 모델의 학습 데이터 편향을 줄이고, 물리 기반 에너지 항과의 하

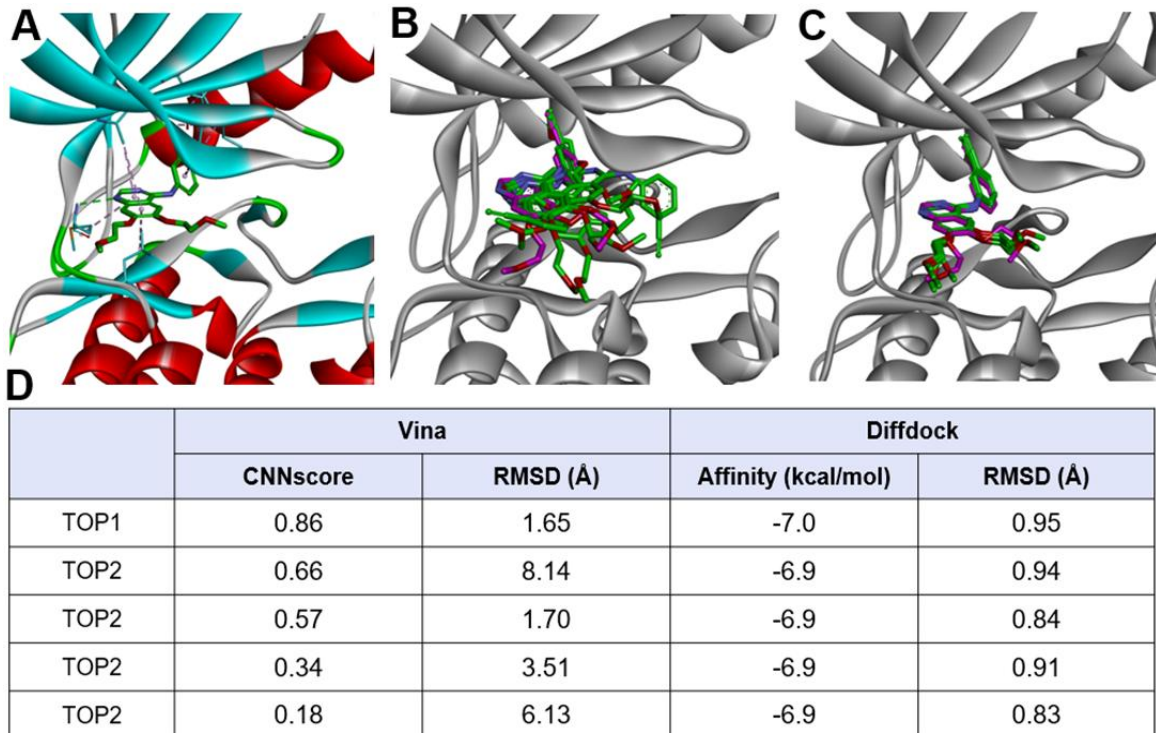


Fig. 4. AutoDock Vina vs. DiffDock on EGFR-Gefitinib (PDB 1M17) (A) Top-1 docking mode from DiffDock (B) Overlay of Vina Top-5 poses (green) with the crystal ligand (magenta); (C) Overlay of DiffDock Top-5 poses (green) with the crystal ligand (magenta); (D) Top-5 poses (Vina vs. DiffDock): Binding affinity & RMSD to crystal (Å). The binding mode was visualized by discovery studio visualizer.

이브리드 평가를 통해 예측의 재현성과 설명 가능성을 향상시킬 필요가 있다.

한편, 리스쿠어링-포켓 예측-생성 도킹-하이브리드 정밀 평가로 이어지는 다층 통합 파이프라인은 초기 히트 발굴의 정확도와 속도를 동시에 향상시키며, 변이 표적, 알로스테릭 조절 부위 및 다중 표적 설계 등 고난도 과제에도 적용 가능성을 확장한다. 궁극적으로, AI 기반 모델의 속도와 물리 기반 계산의 정밀성을 결합하는 하이브리드 AI 접근은 예측의 신뢰성과 해석 가능성을 동시에 강화하는 핵심 전략으로 자리매김할 것이다. 이러한 통합 패러다임은 전통적 물리 모델이 제공하는 과학적 타당성을 유지하면서도, AI가 제공하는 탐색 효율성과 범용성을 극대화하여 신약 탐색의 정확도와 재현성을 높이는 방향으로 발전해야 한다. 향후 연구에서는 유연성 인식형 생성 모델, 실험-시뮬레이션 데이터 융합 학습, 정밀 물리 계산과의 페루프 최적화를 통해 남은 한계를 순차적으로 해소함으로써, AI 도킹의 재현성, 일반화 및 설명 가능성을 고도화해야 한다. 이러한 진화는 구조 기반 약물 설계의 생산성을 근본적으로 끌어올려, 더 빠르고 정확한 혁신 신약 창출에 기여할 것으로 기대된다.

## ACKNOWLEDGEMENT

This research was supported by 1) Basic Science Research Program to Research Institute for Basic Sciences (RIBS) of Jeju National University through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (RS2019-NR040080) and 2) the Regional Innovation System & Education(RISE) program through the Jeju RISE center, funded by the Ministry of Education(MOE) and the Jeju Special Self-Governing Province, Republic of Korea.(2025-RISE-17-001).

## REFERENCES

- [1] J. Vamathevan, D. Clark, P. Czodrowski, I. Dunham, E. Ferran, G. Lee, B. Li, A. Madabhushi, P. Shah, M. Spitzer, and S. Zhao, "Applications of machine learning in drug discovery and development," *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 18, No. 6, pp. 463-477, April 2019. DOI: 10.1038/s41573-019-0024-5
- [2] N. S. Pagadala, K. Syed, and J. Tuszynski, "Software for molecular docking: a review. *Biophysical Reviews*, Vol. 9, No. 2, pp. 91-102, January 2017. DOI: 10.1007/s12551-016-0247-1
- [3] D. B. Kitchen, H. Decornez, J. R. Furr, and J. Bajorath, "Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications," *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 3, No. 11, pp. 935-949, November 2004. DOI: 10.1038/nrd1549
- [4] P. Suriana, and R. O. Dror, "Enhancing Ligand Pose Sampling for Molecular Docking." *arXiv*, arXiv:2312.00191, November 2023. DOI: 10.48550/arXiv.2312.00191
- [5] G. M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M. F. Sanner, R. K. Belew, D. S. Goodsell, and A. J. Olson, "AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility," *Journal of Computational Chemistry*, Vol. 30, No. 16, pp. 2785-2791, December 2009. DOI: 10.1002/jcc.21256
- [6] J. Jiménez, M. Skalic, G. Martinez-Rosell, and G. De Fabritiis, "KDEEP: Protein-ligand absolute binding affinity prediction via 3D-convolutional neural networks," *Journal of Chemical Information and Modeling*, Vol. 58, No. 2, pp. 287-296, January 2018. DOI: 10.1021/acs.jcim.7b00650
- [7] V. Le Guilloux, P. Schmidtke, and P. Tuffery, "Fpocket: An open source platform for ligand pocket detection," *BMC Bioinformatics*, Vol. 10, No. 1, Article number. 168, June 2009. DOI: 10.1186/1471-2105-10-168
- [8] S. T. Teague, "Implications of protein flexibility for drug discovery," *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 2, No. 7, pp. 527-541, July 2003. DOI: 10.1038/nrd1129
- [9] S. A. Hollingsworth, and R. O. Dror, "Molecular dynamics simulation for all," *Neuron*, Vol. 99, No. 6, pp. 1129-1143, September 2018. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.08.011
- [10] M. Ragoza, J. Hochuli, E. Idrobo, J. Sunseri, and D. R. Koes, "Protein-ligand scoring with convolutional neural networks," *Journal of Chemical Information and Modeling*, Vol. 57, No. 4, pp. 942-957, April 2017. DOI: 10.1021/acs.jcim.6b00740
- [11] H. Stärk, O. Ganea, L. Pattanaik, R. Barzilay, and T. Jaakkola, "EquiBind: Geometric deep learning for drug binding structure prediction," 39th International Conference on Machine Learning (ICML 2022), *arXiv:2202.05146*, February 2022. DOI: 10.48550/arXiv.2202.05146
- [12] G. Corso, H. Stärk, B. Jing, R. Barzilay, and T. Jaakkola, "DiffDock: Diffusion steps, twists, and turns for molecular docking," *International Conference on Learning Representations (ICLR 2023)*, *arXiv:2210.01776*, October 2022, DOI: 10.48550/arXiv.2210.01776
- [13] G. L. Warren, C. W. Andrews, A-M. Capelli, B. Clarke, J. LaLonde, M. H. Lambert, M. Lindvall, N. Nevins, S. F. Semus, S. Senger, G. Tedesco, I. D. Wall, J. M. Woolven, C. E. Peishoff, and M. S. Head, "A critical assessment of docking programs

- and scoring functions,” *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 49, No. 20, pp. 5912–5931, August 2006, DOI: 10.1021/jm050362n
- [14] A. T. McNutt, P. Francoeur, R. Aggarwal, T. Masuda, R. Meli, M. Ragoza, J. Sunseri, and D. R. Koes, “GNINA 1.0: molecular docking with deep learning,” *Journal of Cheminformatics*, Vol. 13, No. 1, Article number 43, June 2021, DOI:10.1186/s13321-021-00522-2
- [15] S. Moon, W. Zhung, S. Yang, J. Lim, and W. Y. Kim, “PIGNet: a physics-informed deep learning model toward generalized drug–target interaction predictions,” *Chemical Science*, Vol. 13, No. 13, pp. 3661–3673, February 2022. DOI: 10.1039/D1SC06946B
- [16] R. Meli, G. M. Morris, and P. C. Biggin, “Scoring Functions for Protein-Ligand Binding Affinity Prediction Using Structure-Based Deep Learning: A Review,” *Frontiers in Bioinformatics*, Vol. 2, pp. 885983, June 2022. DOI: 10.3389/fbinf.2022.885983
- [17] M. Popova, O. Isayev, and A. Tropsha, “Deep reinforcement learning for de novo drug design,” *Science Advances*, Vol. 4, No. 7, pp. eaap7885, July 2018. DOI: 10.1126/sciadv.aap7885
- [18] J. Jumper, R. Evans, A. Pritzel, T. Green, M. Figurnov, O. Ronneberger, K. Tunyasuvunakool, R. Bates, A. Židek, A. Potapenko, A. Bridgland, C. Meyer, S. A. A. Kohl, A. J. Ballard, A. Cowie, B. Romera-Paredes, S. Nikolov, R. Jain, J. Adler, T. Back, S. Petersen, D. Reiman, E. Clancy, M. Zielinski, M. Steinegger, M. Pacholska, T. Berghammer, S. Bodenstein, D. Silver, O. Vinyals, A. W. Senior, K. Kavukcuoglu, P. Kohli, and D. Hassabis, “Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold,” *Nature*, Vol. 596, No. 7873, pp. 583–589, July 2021. DOI: 10.1038/s41586-021-03819-2
- [19] L. Wang, Y. Wu, Y. Deng, B. Kim, L. Pierce, G. Krilov, D. Lupyan, S. Robinson, M. K. Dahlgren, J. Greenwood, D. L. Romero, C. Masse, J. L. Knight, T. Steinbrecher, T. Beuming, W. Damm, E. Harder, W. Sherman, M. Brewer, R. Wester, M. Murcko, L. Frye, R. Farid, T. Lin, D. L. Mobley, W. L. Jorgensen, B. J. Berne, R. A. Friesner, and R. Abel, “Accurate and reliable prediction of relative ligand binding potency in prospective drug discovery by way of a modern free-energy calculation protocol and force field,” *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 137, No. 7, pp. 2695–2703, January 2015. DOI: 10.1021/ja512751q
- [20] S. Genheden S, and U. Ryde, “The MM/PBSA and MM/GBSA methods to estimate ligand-binding affinities,” *Expert Opinion on Drug Discovery*, Vol. 10, No. 5, pp. 449–461, April 2015. DOI: 10.1517/17460441.2015.1032936
- [21] R. Abel, L. Wang, E. D. Harder, B. J. Berne, and R. A. Friesner, “Advancing drug discovery through enhanced free energy calculations,” *Accounts of Chemical Research*, Vol. 50, No. 7, pp. 1625–163, July 2017. DOI: 10.1021/acs.accounts.7b00083
- [22] J. Zhu, Z. Gu, J. Pei, and L. Lai, “DiffBindFR: an SE(3) equivariant network for flexible protein–ligand docking,” *Chemical Science*, Vol. 15, No. 21, pp. 7926–7942, April 2024. DOI: 10.1039/D3SC06803J
- [23] S. V. Sharma, D. W. Bell, J. Settleman, and D. A. Haber, “Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer,” *Nature Reviews Cancer*, Vol. 7, No. 3, pp. 169–181, March 2007. DOI: 10.1038/nrc2088
- [24] J. Stamos, M. Sliwkowski, and C. Eigenbrot, “Structure of the epidermal growth factor receptor kinase domain alone and in complex with a 4-anilinoquinazoline inhibitor,” *Journal of Biological Chemistry*, Vol. 277, No. 48, pp. 46265–46272, August 2002. DOI: 10.1074/jbc.M207135200
- [25] O. Trott, and A. J. Olson, “AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading,” *Journal of Computational Chemistry*, Vol. 31, No. 2, pp. 455–461, January 2010. DOI: 10.1002/jcc.21334

## Authors



Jae Hyun Kim is in the final semester of the pharmacy curriculum at Jeju National University and is expected to become a clinical pharmacist and pharmaceutical scientist starting in 2026.

He has a keen interest and proficiency in utilizing AI tools based on chemistry.



Chan-Hyuk Kwon is a medical doctor who graduated from Seoul National University, School of Medicine in Korea and has a Ph.D in Clinical Pharmacology. Since 2022, he has been running a rehabilitation medicine clinic

in Seoul and studying rehabilitation and pharmacology.



Sumi Lee received her Ph.D. in Medicinal Chemistry from the Ernest Mario School of Pharmacy at Rutgers, The State University of New Jersey, in 2020. She is currently an assistant professor at the School of Pharmacy,

Jeonbuk National University. Her research focuses on AI-driven discovery and optimization of novel therapeutics, including small-molecule drug candidates and PROTAC-based modalities.



Min Woo Ha received Ph.D. in Pharmaceutical Synthetic Chemistry from Seoul National University, College of Pharmacy in Korea. She is an associate professor at the College of Pharmacy, Jeju National University, Korea.

As a member of PSK (The Pharmaceutical Society of Korea), KSOS (The Korean Society of Organic Synthesis), and KSIEC (The Korean Society of Industrial and Engineering Chemistry), she is expanding her research scope into the fields of pharmaceuticals and engineering chemistry through the design and preparation of potential organic materials.