



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Drugs, structures, fragments : substructure-based approaches to GPCR drug discovery and design

Horst, E. van der

Citation

Horst, E. van der. (2012, May 31). *Drugs, structures, fragments : substructure-based approaches to GPCR drug discovery and design*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/19038>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/19038>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/19038> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Horst, Eelke van der

Title: Drugs, structures, fragments : substructure-based approaches to GPCR drug discovery and design

Date: 2012-05-31

Samenvatting

Dit proefschrift gaat over cheminformatica, en de invloed ervan op geneesmiddelenonderzoek.

In **hoofdstuk 1** worden de onderwerpen behandeld die in dit proefschrift aan bod komen. Enkele gedachten over geneesmiddelen op zich, het ontdekken van nieuwe geneesmiddelen, en hoe de ontwikkelingen op het gebied van de informatica nieuwe mogelijkheden bieden, worden naar voren gebracht. Aspecten van de chemische ruimte, zowel de reële als de virtuele, werden toegelicht. We introduceerden ook het rijk van verbindingen en hun aangrijpingspunten, met de nadruk op de belangrijkste aangrijpingspunten van vandaag de dag: de zogenaamde G-eiwit-gekoppelde receptoren (GPCR's).

In **hoofdstuk 2** wordt een aantal computationele strategieën bekeken voor het splitsen van moleculen in sets van atomen, resulterend in fragmenten van verschillende aard. De reden voor het doen van dergelijke, vaak computationeel intensieve, experimenten is de overvloed aan informatie die dergelijke analyses oplevert. Virtuele en bestaande collecties van chemische moleculen kunnen geanalyseerd worden op diversiteit en / of gelijkenis. Daarnaast kunnen de 'synthetische gewoonten' van farmacochemici worden onderzocht. Verder kunnen de aanwezigheid of gekoppelde aanwezigheid van fragmenten nieuwe richtingen suggereren voor het bewandelen van de chemische ruimte. Fragmenten die mogelijk gekoppeld zijn aan bijwerkingen kunnen ook worden geïdentificeerd. Dit kan de geneesmiddelenonderzoeker helpen met het ontwerpen van veiliger of meer selectieve kandidaatgeneesmiddelen. Omgekeerd kunnen ook de gewenste activiteiten worden gekoppeld aan fragmenten, wat weer een beslissende factor kan zijn in een farmacochemisch traject. Met het grote aantal HTS campagnes dat wordt uitgevoerd en de daaruit voortvloeiende gegevens die in toenemende mate ter beschikking worden gesteld in het publieke domein, is te verwachten dat steeds meer specifieke datasets beschikbaar komen voor op fragmenten gebaseerd

onderzoek. Geneesmiddelenontwerp gebaseerd op regels en/of kennis zal daar zeker van profiteren.

In **hoofdstuk 3**, analyseerden we de veel voorkomende structurele kenmerken die het onderscheid maken tussen liganden die binden met G-eiwit-gekoppelde receptoren (GPCR's) en die dat niet doen. In de meeste gevallen resulteerde het gebruik van speciale chemische representaties tot de meest significante substructuren. Substructuren die kenmerkend zijn voor de controleset weerspiegelen reacties die waarschijnlijk zijn gebruikt om deze set te maken. Alkaanamine substructuren werden als het belangrijkste geïdentificeerd voor de GPCR liganden, zoals bijvoorbeeld de butylamine substructuur, vaak gekoppeld aan een aromatisch systeem. Hiërarchische analyse van specifieke GPCR's resulteerde in bekende motieven evenals nieuwe substructuren, zoals bijvoorbeeld imidazol-achtige substructuren die gebruikelijk zijn in histamine receptor liganden.

In **hoofdstuk 4** hebben we de sequentie-gebaseerde classificatie van receptoren vergeleken met een ligand-gebaseerde classificatie van dezelfde groep van receptoren. Tegelijkertijd hebben we de mogelijkheid onderzocht om sequentieovereenkomst te gebruiken als voorspeller voor ligand-interacties, iets dat de zoektocht naar liganden voor wees-receptoren ten goede komt. We presenteerden een GPCR classificatie die uitsluitend gebaseerd is op liganden van deze GPCRs, als aanvulling op de sequentie-gebaseerde fylogenetische classificaties van deze receptoren. Receptoren werden hiërarchisch ingedeeld in fylogenetische bomen, voor zowel de sequentie ruimte als de ligand (substructuur) ruimte. De algemene organisatie van de sequentie-gebaseerde boom en substructuur-gebaseerde boom was vergelijkbaar. De overeenkomsten en verschillen met de traditionele, op de sequentie gebaseerde classificaties werden onderzocht: onze ligand-gebaseerde classificatie legde relaties tussen GPCR's bloot die niet uit de sequentie-gebaseerde classificatie naar voren kwamen. Dit kan licht werpen op mogelijke kruis-reactiviteit van GPCR liganden en zal het ontwerpen van nieuwe liganden met het gewenste activiteitsprofiel ten goede komen. Daarnaast hebben we de ligand-gebaseerde classificatie gekoppeld aan een ligand-gerichte sequentie-

gebaseerde classificatie beschreven in de literatuur en hebben zo het potentieel van deze methode bewezen voor de-orphanization van GPCR's.

In **hoofdstuk 5** werd een virtuele ligand-gebaseerde screening methode ontworpen en geëvalueerd voor de ontdekking van nieuwe A_{2A} adenosine receptor (AR) liganden. Een aantal screening-modellen werd gebouwd door middel van het afleiden van de onderscheidende structurele kenmerken van de geselecteerde sets van A_{2A} AR antagonisten, de zogenaamde frequente substructuur mining (zie ook **hoofdstuk 3**). Het beste model (statistisch gezien) werd vervolgens op grote schaal toegepast voor virtuele screening van een chemische bibliotheek van een commerciële leverancier. Dit resulteerde in de selectie van 36 kandidaten die gekocht en getest werden. Van de geselecteerde kandidaten, remden acht verbindingen de radioligand binding op A_{2A} AR bij 10 uM significant, wat overeenkomt met een "hit rate" van 22%. Deze hit rate is ongeveer vergelijkbaar met recente target-gebaseerde virtuele screening studies, terwijl beide benaderingen nieuwe, niet-overlappende sets van liganden opleveren.

In **hoofdstuk 6** wordt de ontwikkeling van een nieuwe multi-objective evolutionaire (MOE) *de novo* design methode gepresenteerd alsmede de toepassing ervan voor het ontdekken van nieuwe antagonisten voor de menselijke A₁ AR. Deze methode bestaat uit verschillende iteratieve cycli van structuurgeneratie, -evaluatie en -selectie. We pasten een evolutionair algoritme toe (de zogenaamde Molecule Commander) om kandidaat-A₁ AR antagonisten te genereren, die vervolgens aan meerdere criteria en doelstellingen werden getoetst, zoals hoge (voorspelde) affiniteit en selectiviteit voor de receptor en goede ADMET eigenschappen. Er werd een farmacofoormodel gemaakt voor de A₁-AR dat moest dienen als doel voor evolutie. We hebben uiteindelijk een enorme collectie van 3946 unieke verbindingen gegenereerd en hebben daaruit chemische scaffolds afgeleid. Zes daarvan zijn geselecteerd voor chemische synthese en het testen op activiteit op de adenosine receptor subtypes; twee daarvan waren actief met (sub)micromolaire activiteit. Om onze evolutionaire ontwerpmethode verder te onderzoeken, hebben we systematisch modificaties uitgevoerd op een van deze twee kandidaten. We bereikten een verhoogde affiniteit met aanzienlijke

selectiviteit op A₁ AR in vergelijking met de andere adenosine receptor subtypes, door middel van het vervangen van groepen gebonden aan de molecuulkern.

In **hoofdstuk 7** kwamen we tot algemene conclusies van mijn onderzoek en de toekomstperspectieven die ik voorzie. Cheminformatica was het leidende principe in dit proefschrift. Het leidde tot het vinden van actieve moleculen uit databases, het verkrijgen van suggesties voor de-orphanization procedures, en het stond centraal bij het geautomatiseerd ontwerpen van nieuwe chemische entiteiten, iets waarmee het zijn waarde bevestigt voor geneesmiddelenonderzoek. Voor de toekomst lijkt een meer 'open' benadering van geneesmiddelenonderzoek noodzakelijk, omdat oude paradigma's niet meer toereikend zijn om voldoende nieuwe geneesmiddelen op te leveren voor de huidige medische behoeften.

