



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

List of publications

van der Horst, E.; IJzerman, A. P. Computational Approaches to Fragment and Substructure Discovery and Evaluation. In *Fragment-Based Drug Discovery: A Practical Approach*, 1st ed.; Zartler, E.R., Shapiro, M.J., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, West Sussex, U.K., 2008; pp 199-222.

van der Horst, E.; Okuno, Y.; Bender, A.; IJzerman, A. P. Substructure Mining of GPCR Ligands Reveals Activity-Class Specific Functional Groups in an Unbiased Manner. *J. Chem. Inf. Model.* **2009**, *49*, 348-360.

van der Horst, E.; Peironcelly, J. E.; IJzerman, A. P.; Beukers, M.; Lane, J. R.; van Vlijmen, H. W. T.; Emmerich, M. T. M.; Okuno, Y.; Bender, A. A novel chemogenomics analysis of G protein-coupled receptors (GPCRs) and their ligands: a potential strategy for receptor de-orphanization. *BMC Bioinformatics* **2010**, *11*, 316.

van der Horst, E.; Peironcelly, J. E.; van Westen, G. J. P.; van den Hoven, O. O.; Galloway, W. R. J. D.; Spring, D. R.; Wegner, J. K.; van Vlijmen, H. W. T.; IJzerman, A. P.; Overington, J. P. Chemogenomics Approaches for Receptor Deorphanization and Extensions of the Chemogenomics Concept to Phenotypic Space. *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*, 1964-1977.

van der Horst, E.; van der Pijl, R.; Mulder-Krieger, T.; Bender, A.; IJzerman, A. P. Substructure-Based Virtual Screening for Adenosine A_{2A} Receptor Ligands. *ChemMedChem* **2011**, *6*, 2302-2311.

van der Horst, E.; Marqués-Gallego, P.; Mulder-Krieger, T.; van Veldhoven, J.; Kruisselbrink, J. W.; Aleman, A.; Emmerich, M. T. M.; Müller, C. E.; Brussee, J.; Bender, A.; IJzerman, A. P. Multi-Objective Evolutionary Design of Adenosine Receptor Ligands. [Submitted]

Doddareddy, M. R.; van Westen, G. J. P.; van der Horst, E.; Peironcelly, J. E.; Corthals, F.; IJzerman, A. P.; Emmerich, M. T. M.; Jenkins, J. L.; Bender, A. Chemogenomics: Looking at biology through the lens of chemistry. *Stat. Anal. Data Min.* **2009**, *2*, 149-160.

Kruisselbrink, J. W.; Emmerich, M. T. M.; Bäck, T.; Bender, A.; IJzerman, A. P.; van der Horst, E. Combining Aggregation with Pareto Optimization: A Case Study in Evolutionary Molecular Design. In *Evolutionary Multi-Criterion Optimization*; Lecture Notes in Computer Science; Springer Berlin / Heidelberg, 2009; Vol. 5467, pp 453-467.

Kruisselbrink, J. W.; Aleman, A.; Emmerich, M. T. M.; IJzerman, A. P.; Bender, A.; Bäck, T.; van der Horst, E. Enhancing search space diversity in multi-objective evolutionary drug molecule design using niching. In *Proceedings of the 11th Annual conference on Genetic and evolutionary computation*; ACM: Montreal, Québec, Canada, 2009; pp 217-224.

Kruisselbrink, J. W.; Bäck, T.; IJzerman, A. P.; van der Horst, E. Evolutionary algorithms for automated drug design towards target molecule properties. In *Proceedings of the 10th annual conference on Genetic and evolutionary computation*; ACM: Atlanta, GA, USA, 2008; pp 1555-1562.

Emmerich, M. T. M. ; Kruisselbrink, J. W.; van der Horst, E.; IJzerman, A. P.; Bender, A.; Bäck, T. Combined Interactive and Automated Adaptive Search for Molecular Design. In *Proceedings of Adaptive Computing in Design and Manufacture*, IPCC 2008; IEEE International, 2008.

Sanders, M. P. A.; Roumen, L.; van der Horst, E.; Lane, J. R.; Vischer, H. F.; van Offenbeek, J.; de Vries, H.; Verhoeven, S.; Chow, K. Y.; Verkaar, F.; Beukers, M. W.; McGuire, R.; Leurs, R.; IJzerman, A. P.; de Vlieg, J.; de Esch, I.; Zaman, G. J. R.; Klomp, J. P. G.; de Graaf, C.; Bender, A. A Prospective Cross-Screening Study on G Protein-Coupled Receptors: Lessons Learned in Virtual Compound Library Design [Manuscript in preparation, joint first author]

Curriculum Vitae

(Nederlands)

Eelke van der Horst werd geboren op 12 januari 1976 te Voorburg, en groeide op in Den Haag. Na het voltooien van het voorgezet onderwijs aan de Vrije School Den Haag (in 1996), begon hij zijn studie Bio-Farmaceutische Wetenschappen aan de Universiteit van Leiden, waar hij in 2003 zijn doctoraalexamen behaalde. Hij liep zijn eerste stage bij de vakgroep medische farmacologie onder begeleiding van Dr. B. Veldhuisen en Dr. E. Vreugdenhil. Zijn tweede stage vond plaats bij de vakgroep farmacochemie onder begeleiding van Dr. E.-W. Lameijer en Prof. Dr. A. P. IJzerman. Hier ontwikkelde hij een programma voor het berekenen en visualiseren van oppervlakteeigenschappen van (virtuele) moleculen. Dit programma helpt farmacochemici bij het voorspellen van passief membraantransport zoals dat plaatsvindt in de darmwand en bloed-hersen barrière. Na zijn afstuderen heeft hij bij twee innovatieve softwarebedrijven gewerkt, eerst bij SemLab B.V., een bedrijf dat actief is in de Life Sciences, en later bij CidruX Pharminformatics B.V., een bedrijf dat gespecialiseerd is in software voor geneesmiddelenonderzoek. Halverwege 2006 zette hij zijn wetenschappelijke carrière voort als Ph.D. student bij de vakgroep farmacochemie van de Leidse universiteit, onder begeleiding van Prof. Dr. A. P. IJzerman. Hier voerde hij, als deelnemer van het GPCR forum van het Nederlandse Top Instituut Farma (Project D1-105), het onderzoek uit dat is beschreven in dit proefschrift.

(English)

Eelke van der Horst was born in Voorburg on January 12th 1976 and grew up in The Hague, The Netherlands. After completing secondary education at the Vrije School Den Haag in 1996, he started his study Bio-Pharmaceutical Sciences at the University of Leiden, where he received his M.Sc. degree in 2003. He served his first internship at

the division of medical pharmacology under the supervision of Dr. B. Veldhuisen and Dr. E. Vreugdenhil. His second internship was conducted at the division of medicinal chemistry under the supervision of Dr. E.-W. Lammeijer and Prof. Dr. A. P. IJzerman, during which he developed an application to calculate and visualize surface area properties of (virtual) molecules. This application helps medicinal chemists predict passive transport over membranes such as the intestinal wall and blood-brain barrier. After his graduation, he worked at two innovative software companies, first at SemLab B.V., a company operating in the Life Sciences area, and later at CidruX Pharminformatics B.V., a company specialized in software for drug research. Starting half way 2006, he continued his academic career as a Ph.D. student in the division of medicinal chemistry, Leiden University, under supervision of Prof. Dr. A. P. IJzerman. During this period, he performed the research described in this thesis, as part of the GPCR forum of the Dutch Top Institute Pharma (Project D1-105).

Nawoord

De voorbereidingen voor het onderzoek beschreven in dit proefschrift zijn eigenlijk al op vroege leeftijd begonnen. Als kind had ik een klein laboratoriumpje op m'n kamer waar ik druk experimenteerde met fel gekleurde zouten, de sterkste zuren, en krachtigste explosies. Hierdoor zaten er geregeld gaten in mijn kleding, wat later voorkomen werd door het dragen van een labjas waar een tante de tekst "de verstrooide professor" op genaaid had. Ook mijn ooms droegen op een positieve manier bij aan mijn hobby door me te leren met welke chemicaliën je met gemak een heel plein onder de rook kon zetten. Het vereiste natuurlijk wel wat creativiteit om die chemicaliën ook te bemachtigen, maar ik had al snel door wat het beste excuus was om geen argwaan te wekken bij de winkelier. Zo zat ik uren in de bibliotheek, het Internet van die tijd, om de chemie te doorgronden. Vooral de structuurformules, met name die van farmacologisch actieve verbindingen, lieten me niet los; reden voor mijn toenmalige scheikundeleraar om farmacie als studierichting aan te raden. De magie van de structuur heeft me nooit meer verlaten en ik mag me gelukkig prijzen dat ik daar uiteindelijk een promotieonderzoek aan heb mogen wijden.

Bij het tot stand komen van dit proefschrift zijn een aantal mensen betrokken die ik hierbij expliciet wil bedanken. Allereerst de chemici, Hans, Jaco, Maris, en Patricia die verantwoordelijk waren voor de selectie en synthese van de nieuwe liganden beschreven in hoofdstuk 6. Above all, I would like to thank Patricia for her massive effort in synthesizing the compounds. Patricia, I am really grateful for your substantial contribution to the last research chapter. If you ever need a cheminformatician, just let me know. Omdat cheminformatics alleen maar kan bestaan bij de gratie van het experiment en de data die dit oplevert, zou ik ook graag de mens *achter* de affiniteitswaarde willen bedanken: Thea, Henk, en Rianne, bedankt voor jullie noeste arbeid. Ook wil ik hierbij mijn begeleiders, Ad en Andreas, bedanken: Ad, bedankt voor de academische sturing, wijsheid en vooral geduld, en Andreas, thanks for your

guidance and for boosting my (chem)informatics skills. Herman, jij ook bedankt voor je feedback en nuttige suggesties. Verder wil ik alle (oud) collega's van de vakgroep bedanken voor de koffiepauzes, lab-weekenden, VTBTBRL, Sinterklaasvieringen, en Bollywood avonden. Alle stagestudenten (waarvan sommigen nu zelf promotieonderzoek doen), Johannes, Frans, Jelle, Julio, Marysa, en Rianne, bedankt dat ik jullie heb mogen begeleiden; ik hoop dat het voor jullie net zo leerzaam was als voor mij. Verder gaat mijn dank uit naar alle collega's van TI-Pharma, voor de inspirerende samenwerking de afgelopen jaren. Die samenwerking was eigenlijk zo hecht, dat het soms moeilijk te zeggen was wie nou bij de vakgroep hoorde en wie van buiten kwam (waarvoor ook TI-Pharma bedankt). Mijn beide paranimfjes, Annelien en Miriam, enorm bedankt voor jullie tijd en ondersteuning tijdens de laatste meters naar de finish.

Voor mijn vrienden: bedankt voor jullie geduld bij uitzitten van die eeuwige drie weken waarna ik weer tijd zou hebben om te socializen. Jeroen, bedankt voor je inspiratie waardoor elk IT-probleem een uitdaging werd. Ten slotte mijn familieleden, die altijd trouw naast de zijlijn staan te supporten, en die me vaak hebben moeten missen ten behoeve van een paragraaf in een wetenschappelijk artikel: bedankt voor jullie niet-aflatende steun door de jaren heen. Ik weet dat het soms een mysterie is wat ik nou doe, waarom ik het maar blijf doen, en vooral waarom het zo onbegrijpelijk lang duurt. Als laatste, voor mijn vriendinnetje, Xuan: baobei, bedankt voor al je geduld en steun, en voor al die avonden dat je me met m'n computer hebt moeten delen.

Abbreviations

[¹²⁵ I]AB-MECA	[¹²⁵ I]4-aminobenzyl-5'-N-methylcarboxamidoadenosine
[³ H]DPCPX	[³ H] 1,3-dipropyl-8-cyclopentylxanthine
[³ H]PSB11	[³ H]8-Ethyl-4-methyl-2-phenyl-(8R)-4,5,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[2,1-i]-purin-5-one
[³ H]PSB603	[³ H] 8-[4-[4-(4-Chlorophenyl) piperazine-1-sulfonyl]phenyl]-1-propylxanthine
7-TM, 7TM	Seven transmembrane
A ₁ (A _{2A} /A _{2B} /A ₃)	Adenosine A ₁ (resp. A _{2A} /A _{2B} /A ₃) Receptor
AR	
ADMET	Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity
AUC	Area Under the Curve
BSA	Bovine serum albumin
CHAPS	3-[(3-Cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate
ChEBI	Chemical Entities of Biological Interest
CHO cells	Chinese hamster ovary cells
CPA	N ⁶ -cyclopentyladenosine
DMSO	Dimethylsulfoxide
DPCPX	1,3-dipropyl-8-cyclopentylxanthine
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic acid
EC ₅₀	Half-maximal effective concentration (potency)
ECFP_2/4/6	Extended Connectivity Fingerprints (with diameter 2, 4, or 6)
ECR	Elaborate Chemical Representation
FCFP_2/4/6	Functional-class Fingerprints (with diameter 2, 4, or 6)
Gaston	GrAph, Sequences and Tree extractiON algorithm
GLIDA	GPCR Ligand Database
GPCR	G protein-coupled receptor
HEK293 cells	Human Embryonic Kidney 293 cells
HTS	High-throughput screening
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration (affinity)
IGPD	Imidazole glycerol-phosphate dehydrase
K _i	Equilibrium inhibition constant (absolute affinity)
LE	Ligand Efficiency
logP	Logarithm of the Partition coefficient
logS	Logarithm of the calculated Solubility
MOE	Multi-Objective Evolution
NECA	5'-N-ethylcarboxamidoadenosine
ROC	Receiver Operator Characteristic
SMILES	Simplified Molecular-Input Line-Entry Specification
SVN	Support Vector Machine
ZINC	Zinc Is Not Commercial

Abbreviations

ZM241385 (4-(2-[7-amino-2(furyl {1,2,4}-triazolo {2,3-a {1,3,5}triazin 5-yl-aminoethyl)phenol