



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Proteins in harmony: Tuning selectivity in early drug discovery

Burggraaff, L.

Citation

Burggraaff, L. (2020, October 21). *Proteins in harmony: Tuning selectivity in early drug discovery*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/136965>

Version: 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/1887/136965>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/136965> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Burggraaff, L.

Title: Proteins in harmony: Tuning selectivity in early drug discovery

Issue date: 2020-10-21

Samenvatting

De bijdrage van computers in de medicijnontwikkeling wordt steeds belangrijker naarmate de computer capaciteit verhoogt en de vraag naar nieuwe en betere medicijnen groter wordt. Door gebruik te maken van computers kan de tijd dat het kost om een medicijn te ontwikkelen aanzienlijk ingekort worden. Bovendien werkt het inzetten van computers en rekenmodellen kostenbesparend omdat er minder uitgegeven wordt aan labmiddelen en mankracht. Dit proefschrift beschrijft hoe computermodellen gebruikt kunnen worden in het medicijnontwikkelingsproces. Hierbij wordt specifiek ingegaan op het modeleren van de selectiviteit van potentiële medicijnen. Deze selectiviteit geeft tevens een indicatie van de toxiciteit van de desbetreffende kandidaat-medicijnen.

Het concept betreffende selectiviteit in de medicijnontwikkeling is toegelicht in **Hoofdstuk 1**. In dit hoofdstuk worden algemene begrippen in de medicijnontwikkeling nader uitgelegd en wordt tevens het gebruik van computers hierin toegelicht. Bovendien wordt het belang van het verkrijgen van selectiviteit aangekaart.

Hoofdstuk 2 gaat in op computertechnieken die kunnen worden toegepast in het ontwikkelen van nieuwe medicijnen waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen modellen gebaseerd op ‘compounds’ en modellen gebaseerd op eiwitstructuren. De toepassing van beide soorten modellen wordt beschreven in het kader van het voorspellen van potentiële ‘target’ eiwitten – eiwitten waar kandidaat-medicijnen aan zouden kunnen binden. Verder worden de vereisten en beperkingen van de technieken toegelicht waardoor de lezer inzicht krijgt in de toepasbaarheid van de verschillende modellen.

Een aantal technieken uit **Hoofdstuk 2** worden vervolgens toegepast in **Hoofdstuk 3, 4, en 5**. Hoewel **Hoofdstuk 3** is gelimiteerd tot het gebruik van statistische modellen waarbij enkel gebruikt wordt gemaakt van ‘compound’ informatie, beschrijven **Hoofdstuk 4 en 5** beide een casus waarin zowel statische modellen als eiwitstructuur-gebaseerde modellen worden toegepast.

Door in **Hoofdstuk 3** gebruik te maken van ‘machine learning’ konden er nieuwe remmers gevonden worden voor het transporteiwit SGLT1, een interessant eiwit in de behandeling van diabetes type II. De sleutel tot succes in dit hoofdstuk was het aanvullen van de model ‘training’ dataset met een selectie van zeer diverse compounds. Door diverse compounds toe te voegen kon de toepasbaarheid van het machine learning model worden vergroot, wat resulteerde in chemisch nieuwe SGLT1 remmers.

Machine learning werd ook toegepast in **Hoofdstuk 4**. In tegenstelling tot **Hoofdstuk 3** werd het hier niet gebruikt om de bioactiviteit van compounds te voorspellen, maar werd het ingezet om het verschil in bioactiviteit, en dus de selectiviteit, tussen twee eiwitten te modelleren. Het machine learning model werd succesvol toegepast om de selectiviteit te voorspellen tussen de A_1 en A_{2A} adenosine receptoren. Echter, omdat het selectiviteitsmodel niet in staat is inactieve compounds af te vangen, werden A_1 en A_{2A} adenosine structuurmodellen gebruikt om deze eruit te filteren.



Hoofdstuk 5 gebruikt een alternatieve combinatie van machine learning en eiwitstructuurmodellen. Er werd een workflow ontwikkeld waarbij machine learning, structuurmodellen en bindingspose metadynamica werden ingezet om kinase blokkers te vinden. Verschillende machine learning modellen werden toegepast om enerzijds compounds te filteren en anderzijds om compounds te rangschikken. In tegenstelling tot **Hoofdstuk 4** waarbij structuurmodellen werden gebruikt om compounds te filteren, werden de structuurmodellen in dit geval gebruikt om de compounds te ordenen. Door deze techniek te combineren met bindingpose metadynamica konden de compounds nog nauwkeuriger gerangschikt worden. Tenslotte werd de score van de machine learning voorspelling gecombineerd met de score van de structuurmodellen om nieuwe RET kinase blokkers te selecteren.

Een onderwerp dat belangrijk is om in acht te nemen in het modelleren van selectiviteit is de bindingplaats van een compound op een eiwit. Sommige eiwitten bevatten meerdere bindingsplaatsen waarop vaak chemisch diverse compounds kunnen binden. **Hoofdstuk 6** gaat op dit onderwerp in en laat zien dat voorspellingen nauwkeuriger worden wanneer de bindingplaatsinformatie in de modellen worden meegenomen. Bovendien laat dit hoofdstuk zien dat het mogelijk is om de bindingplaats op een eiwit voor compounds te voorspellen als de training dataset toereikend is.

Het afsluitende hoofdstuk, **Hoofdstuk 7**, beschrijft de belangrijkste conclusies van dit proefschrift. Er wordt aandacht besteed aan de conclusies met betrekking op de toepasbaarheid van selectiviteitsmodellen in verschillende situaties. Verder worden de mogelijkheden en beperkingen van computermodellen in het algemeen toegelicht, waarbij met name de hoeveelheid beschikbare data en datakwaliteit aan bod komen.