



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## To explore drug space smarter: artificial intelligence in drug design for G protein-coupled receptors

Liu, X.

### Citation

Liu, X. (2022, February 15). *To explore drug space smarter: artificial intelligence in drug design for G protein-coupled receptors*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3274010>

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/1887/3274010>

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

## Samenvatting

In de afgelopen decennia is een verscheidenheid aan computationele methoden voor het ontdekken van geneesmiddelen ontwikkeld en in de praktijk toegepast. Optimalisatiemethoden worden gebruikt om moleculen te zoeken die op meerdere biologische doelen effect hebben. Met de accumulatie van gegevens en de ontwikkeling van methoden voor machinaal leren, zijn computationele methoden voor het ontwerpen van geneesmiddelen geleidelijk verschoven naar een nieuw paradigma. Vooral deep learning methoden zijn interessant geworden voor het ontwerpen van geneesmiddelen. In hoofdstuk 2 geef ik een korte beschrijving van twee verschillende de novo methoden, vergelijk ik hun toepassingsgebieden en bespreek ik hun mogelijke ontwikkeling in de toekomst.

Bij het ontdekken van geneesmiddelen is aangetoond dat terugkerende neurale netwerken (RNNs) een effectieve methode zijn om nieuwe chemische structuren in de vorm van SMILES te genereren. Liganden die met de huidige methoden zijn gegenereerd, hebben tot nu toe echter een relatief lage diversiteit opgeleverd. In Hoofdstuk 3 wordt een nieuwe methode (*DrugEx*) voorgesteld om de novo moleculen te ontwerpen die lijken op medicijnen. *DrugEx* is ook een RNN-model (generator) dat is getraind via een speciale verkenningsstrategie die is geïntegreerd in 'reinforcement learning'. Om te bewijzen dat onze methode werkt hebben we liganden ontworpen voor de A<sub>2A</sub>-receptor (A<sub>2A</sub>AR). Door de prestaties te vergelijken met andere gelijkwaardige methoden, werd bewezen dat kandidaat-moleculen ontworpen door *DrugEx* een grotere chemische diversiteit hadden en beter de chemische ruimte van bekende liganden bedekten dan de andere methoden.

Om het probleem van polyfarmacologie aan te pakken, is het *DrugEx*-algoritme bijgewerkt met multi-objectieve optimalisatie om moleculen te genereren voor meer dan één specifiek doelwit. Het concept van evolutionaire algoritmen werd samengevoegd met *DrugEx*. Tijdens de training van het model worden scores voor alle doelstellingen van de omgeving gebruikt om Pareto-rangen van de gegenereerde moleculen te construeren. Dit wordt

gedaan met GPU-versnelde niet-gedomineerde sortering en op Tanimoto gebaseerde algoritmen voor crowding-afstand. In Hoofdstuk 4 laten de resultaten moleculen met een divers voorspeld selectiviteitsprofiel naar meerdere doelwitten zien. Deze moleculen hebben een potentieel hoge werkzaamheid en lage toxiciteit.

Omdat het aantal potentieel geschikte moleculen met geneesmiddel-achtige kenmerken enorm is, start rationeel medicijn ontwerp vaak vanuit een al bekende farmaceutische structuur ('scaffold'). Vervolgens worden dan bijvoorbeeld substituenten toegevoegd of vervangen. Om de algemeenheid te verbeteren, werd *DrugEx* verder geüpdatet om de optie te bieden moleculen te baseren op meerdere ingegeven scaffolds. In Hoofdstuk 5 breidden we de architectuur van Transformer uit om moleculen als een netwerk te representeren. De codeerder van de netwerk Transformer ontvangt het inputnetwerk van meerdere scaffolds en de decodeerder produceert het molecuul als netwerk dat de gegeven scaffolds bevat. We trainden de generator met het 'reinforcement learning' model om het aantal actieve liganden te vergrootten. Ter bewijs hebben wij onze voorgestelde methoden vergeleken met op SMILES gebaseerde methoden om A<sub>2A</sub>AR liganden te ontwerpen. De resultaten lieten een hoge effectiviteit zien. Er werden namelijk 100% valide moleculen gegenereerd en de meesten hiervan hadden hoge voorspelde affiniteit voor de A<sub>2A</sub>AR met de gegeven scaffolds.

Op dit moment is er nog geen sprake van een brede adoptie van nieuwe de novo drug design technieken voor de ontwikkeling van geneesmiddelen. Om een betere samenwerking tussen experimentele en theoretische wetenschappers op te zetten is *GenUI* ontwikkeld. *GenUI* is een open-source web service dat dient als visualisatieplatform voor moleculaire generatoren, met daarnaast veel verschillende functies in de grafische interface. Als bewijs van principe is DrugEx geïntegreerd in *GenUI*. Hoofdstuk 6 laat de details zien omtrent *GenUI* en hoe deze software gebruikt kan worden om samenwerkingen te bevorderen tussen groepen die geïnteresseerd zijn in computer-geassisteerde geneesmiddelenontwikkeling.

In hoofdstuk 7 trek ik conclusies over mijn bijdragen aan de ontwikkeling van het veld van

computationele geneesmiddelenontwikkeling en deel ik mijn kijk op toekomstige toepassingen van AI in geneesmiddelenonderzoek. Met deze studies heb ik bijgedragen aan een uitgebreid onderzoek naar de toepassing van de meest moderne AI methodes om de novo medicijnmoleculen te ontwerpen voor biologische doelen. Deze studies laten de enorme kracht zien van het gebruik van AI methodes in geneesmiddelenontwikkeling.

