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).

中文总结

近些年来，已经有多种多样的用于药物发现的计算方法被提出并在实践中应用。传统上，药物设计总是被视为离散的化学空间中的优化组合问题，即利用优化方法来寻找能满足多个目标新药分子。随着数据的积累和机器学习方法的发展，药物设计中的计算方法逐渐发展出了一种新的范式，即深度学习方法大量应用于药物设计之中。 在**第二章**中，我写了一篇综述来简要描述了两种不同种类方法，比较了它们的应用范围，并讨论了它们未来可能的发展。

在药物发现中，循环神经网络 (RNN) 已被证明是一种以 SMILES 形式生成新化学结构的有效方法。然而，迄今为止的方法产生的化合提供的多样性相对较低。在**第三章**中，我提出了一种设计新药物分子的新方法 (***DrugEx***)。***DrugEx*** 也是一个 RNN 模型（生成器），在强化学习中通过的特殊的探索策略进行训练。作为案例研究，我们应用该方法来设计针对腺苷 A_{2A} 受体 ($A_{2A}AR$) 的配体。通过与其他方法的性能比较证明， ***DrugEx*** 设计的候选分子具有更大的化学多样性，并且与现有的方法相比，能更好地覆盖了已知化合物的化学空间。

为了解决多靶点药理学问题，***DrugEx*** 算法更新为多目标优化，以生成针对多个特定目标的药物分子。在该方法中，进化算法的概念被整合到 ***DrugEx*** 中。在训练步骤中，预测器提供的所有目标的分数，并用于构建生成分子的 Pareto 排序。在这里，我们通过 GPU 加速来改进“非支配排序”（non-dominant sorting) 和基于 Tanimoto 的“拥挤距离” (cowding distance) 算法。在**第四章**中，其应用结果证明了生成的化合物对多个目标具有不同的预测选择性，具有高效和低毒性的潜力。

由于寻找可行的类药物分子的化学空间是巨大的，合理的药物设计往往从已知的骨架作为要优化的药物核心开始，例如添加或修改取侧链基团。为了提高其通用性，DrugEx 进一步更新，使其具有基于给定的包含多个分子片段的骨架来设计分子的能力。在**第五章**中，我们扩展了 Transformer 的架构，将每个分子作为图结构处理。在基于图的 Transformer 中，编码器接收包含多个片段的骨架作为输入，其解码器输出包含基于给定骨架的图结构的分子。另外，我们也在强化学习框架下训练这个

生成器，以增加活性配体的数量。我们将提出的方法与基于 SMILES 的方法通过设计 $A_{2A}AR$ 配体来比较其性能。结果证明，其生成的分子 100% 为效分子，并且其中绝大多数包含给定的骨架，并被预测为具有 $A_{2A}AR$ 高亲和力。

到目前为止，在药物发现领域广泛采用的药物设计技术仍然落后于最近的发展。为了在不同的实验和计算科学家群体之间建立密切合作，***GenUI*** 被开发为一个可视化软件平台，可以在功能丰富的图形用户界面中集成分子生成器。 ***GenUI*** 是一个开源网络服务，并且 ***DrugEx*** 被作为案例而整合在其中。在**第六章**中，我们详细地描述了 ***GenUI*** 各种细节，并用以展示如何促进对计算机辅助药物研发感兴趣的不同社区之间的协作。

在**第七章**中，我对关于我对计算药物设计发展的贡献进行总结，并提供对人工智能如何进一步应用于药物研发的看法。通过这些研究，我对如何应用最新的人工智能方法来为生物靶点设计新药分子做出了综合的研究。这些研究突出了人工智能方法在药物发现中的未来可能的决定性力量。