# PhaMOS

Revolutionizing Drug Design: Optimizing Algorithms for Structure-Based Pharmacophore Modeling

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Programm / Ausschreibung** | Dissertationen FH OÖ, Dissertationsprogramm FH OÖ, Dissertationsprogramm der FH OÖ 2024 | **Status** | laufend |
| **Projektstart** | 01.10.2024 | **Projektende** | 30.09.2027 |
| **Zeitraum** | 2024 - 2027 | **Projektlaufzeit** | 36 Monate |
| **Keywords** | Pharmakophormodellierung;Bioinformatik;Heuristische Optimierung;Arzneimittelforschung | | |

## Projektbeschreibung

Die Entwicklung neuer Medikamente, speziell für neu entdeckte Krankheiten, ist eine der größten Herausforderungen in der Pharmakologie.
Ein zentraler Aspekt ist das computergestützte Arzneimitteldesign, einschließlich Pharmakophormodellen und virtuellem Screening. Beim virtuellen Screening werden potenzielle Arzneimittel durch Durchsuchung einer Datenbank mit chemischen Verbindungen ermittelt. Pharmakophormodelle, technische 3D-Repräsentationen der chemischen Interaktionen zwischen Protein und dem darin bindenden Molekül, dienen im virtuellen Screening als Filter. Ziel der Filterung ist, die Zahl der potenziellen Arzneimittel einzuschränken, damit die Zahl der Substanzen, deren Aktivität bestimmt werden muss, reduziert wird.
Pharmakophormodelle müssen so optimiert werden, dass sie beim virtuellen Screening eine hohe Anzahl an aktiven und gleichzeitig wenig inaktive Substanzen herausfiltern.
Derzeit ist es mit bestehender Software nicht möglich, automatisch Modelle zu erstellen, die dieses Ziel erreichen. Es müssen noch immer händisch Optimierungen durchgeführt werden, was einen zeitlichen Aufwand von durchschnittlich vier Wochen pro Modell bedeutet. Dies liegt an der großen Vielfalt an Änderungen, die am Modell vorgenommen werden können; immerhin spannt sich für Forscher*innen ein Suchraum von mehreren Millionen Möglichkeiten auf, um ein Modell zu optimieren.
Ziel dieses Projekts ist die Entwicklung von neuen, innovativen Algorithmen für die automatisierte Optimierung von Pharmakophormodellen. Diese Algorithmen sollen auf heuristischen Ansätzen basieren, die den Suchraum effizient durchsuchen und so optimale Modelle generieren, ohne auf manuelle Anpassungen angewiesen zu sein. Dadurch soll es möglich sein, zeiteffizienter und ressourcenschonender neue Medikamente zu entwickeln.
Zusätzlich werden die entwickelten Algorithmen mit bestehender Software für die Pharmakophormodellierung verglichen sowie im Rahmen einer Fallstudie (durchgeführt an der PMU Salzburg) eingesetzt, wodurch die Fortschritte und Anwendbarkeit der neuen Algorithmen demonstriert werden soll. Die Ergebnisse sollen auf internationalen Fachkonferenzen sowie in wissenschaftlichen Journalen in den Bereichen Bio- und Chemoinformatik veröffentlicht werden.
Durch die Ergebnisse dieses Projekts soll nicht nur die Medikamentenentwicklung und dadurch die Bekämpfung von Krankheiten beschleunigt werden. Zusätzlich soll sich durch den hohen Grad an technologischer Vorarbeit bei der

Arzneimittelforschung eine massive Einsparung von Laborressourcen ergeben und dadurch Zeit und Energie eingespart werden.
Das Dissertationsprojekt von Katharina Munk (BSc in Bioinformatik, aktuell MSc-Abschluss Data Science) wird an der Bioinformatik Forschungsgruppe Hagenberg gemeinsam mit der Forschungsgruppe von Frau Dr. Schuster (PMU Salzburg) und Herr Dr. Langer (Universität Wien) durchgeführt. Die Gruppe von Dr. Schuster bringt umfangreiche Erfahrung in der manuellen Optimierung von Pharmakophormodellen mit und wird die Ergebnisse im experimentellen Umfeld testen, während Dr. Langers Team auf computergestütztes Wirkstoffdesign spezialisiert ist. Das Dissertationsstudium wird an der PMU Salzburg absolviert.
Das Projekt verspricht einen signifikanten Beitrag zur Effizienzsteigerung in der pharmazeutischen Forschung zu leisten, indem es die Lücke zwischen der aktuellen Notwendigkeit manueller Interventionen und dem Potenzial einer vollautomatisierten Wirkstoffentdeckung schließt.

## Abstract

The development of new drugs for any disease is one of the hardest challenges in pharmaceutical research. Newly discovered diseases require new, tailored therapeutics. There is no doubt that drug development plays a huge role in fighting diseases.
An important area of modern drug research is computer-aided drug design using pharmacophore models and virtual screening. Virtual screening involves identifying new potential drugs by searching a database of chemical compounds. Pharmacophore models are the technical 3D representation of the chemical interactions between a protein and the molecule that binds to it and serve as a filter in virtual screening. The goal of this filtering is to limit the number of potential drugs to such an extent that the number of substances, whose activity needs to be determined, is reduced.
Pharmacophore models must be optimized so that during virtual screening they filter out the highest possible number of active substances and at the same time as few inactive ones as possible. It is currently not possible with existing software to automatically create models that achieve this goal. These optimizations are still carried out manually, which takes an average of four weeks per model. This is due to the wide variety of changes that can be made to the model; After all, there is a search space of several million possibilities for researchers to optimize a model.
The aim of this dissertation project is to develop new, innovative algorithms for the automated optimization of pharmacophore models. These algorithms are intended to be based on heuristic approaches that efficiently search the search space and thus generate optimal models without relying on traditional manual adjustments. This should make it possible to develop new medications in a more time-efficient and resource-saving manner.
In addition, the algorithms developed in this project will be compared with existing software for pharmacophore modeling and used in a case study (carried out at the PMU Salzburg), which will demonstrate the progress and applicability of these newly developed algorithms. The results (the developed algorithms and optimized models) will be published at international conferences and in scientific journals in the fields of bio- and cheminformatics.
The results of this project are not only intended to accelerate drug development and thus the fight against diseases. Additionally, the high level of technological preparatory work in drug research should result in massive savings in laboratory resources, saving time and energy.
The dissertation project of Katharina Munk (BSc in bioinformatics, final stage of MSc studies in data science ) will be carried out at the Hagenberg Bioinformatics Research Group together with the research group of Dr. Schuster at the PMU Salzburg and Dr. Thierry Langer from the University of Vienna. The group of Dr. Schuster has extensive experience in manual optimization of pharmacophore models and will test the results in experimental settings, while Dr. Langer's team is

specialized in computer-aided drug design. The dissertation programme is completed at the PMU Salzburg.
The project will make a significant contribution to increasing efficiency in pharmaceutical research by closing the gap between the current need for manual interventions and the potential of fully automated optimizations of drug development.

## Projektpartner

- FH OÖ Forschungs & Entwicklungs GmbH