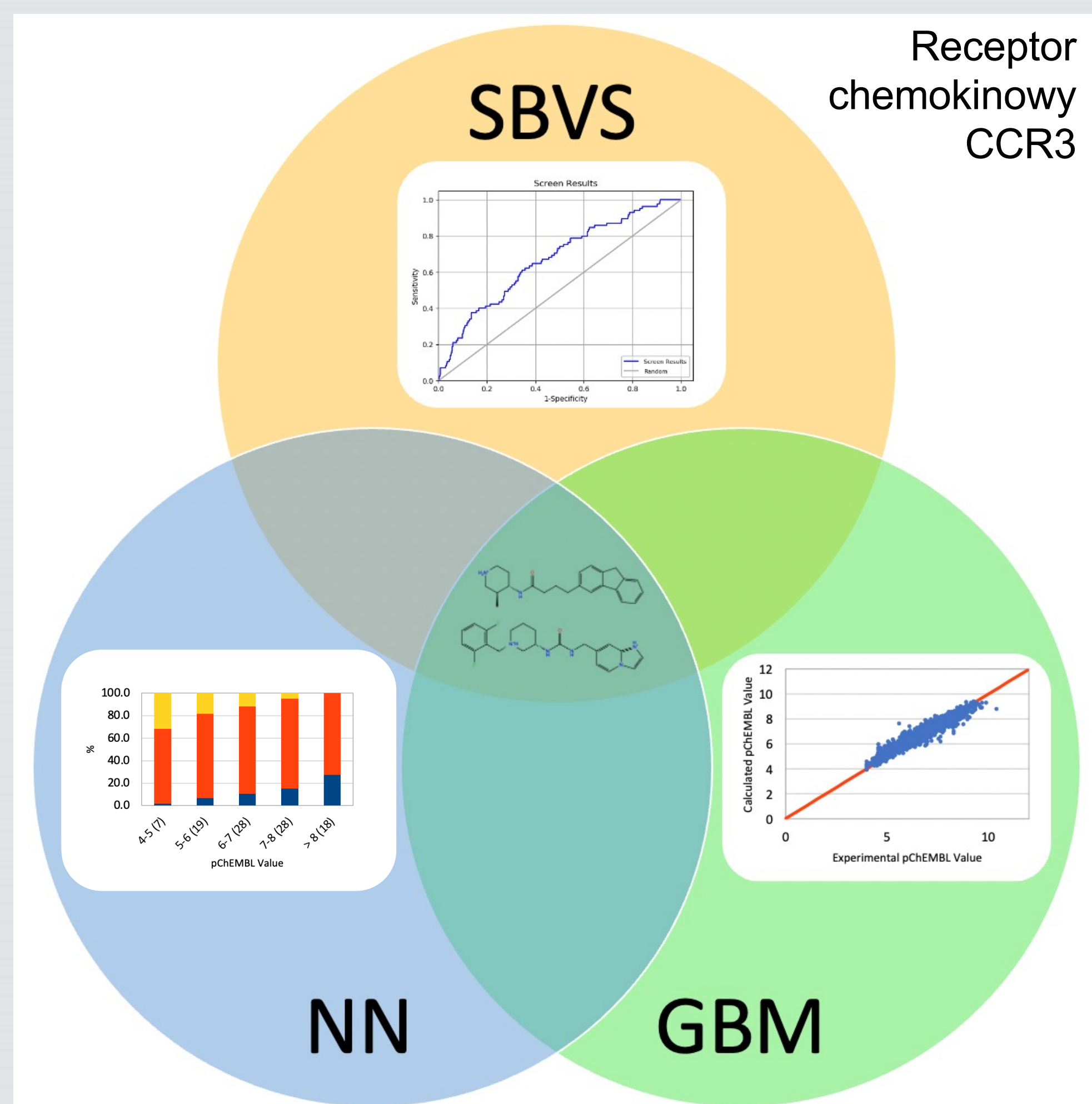
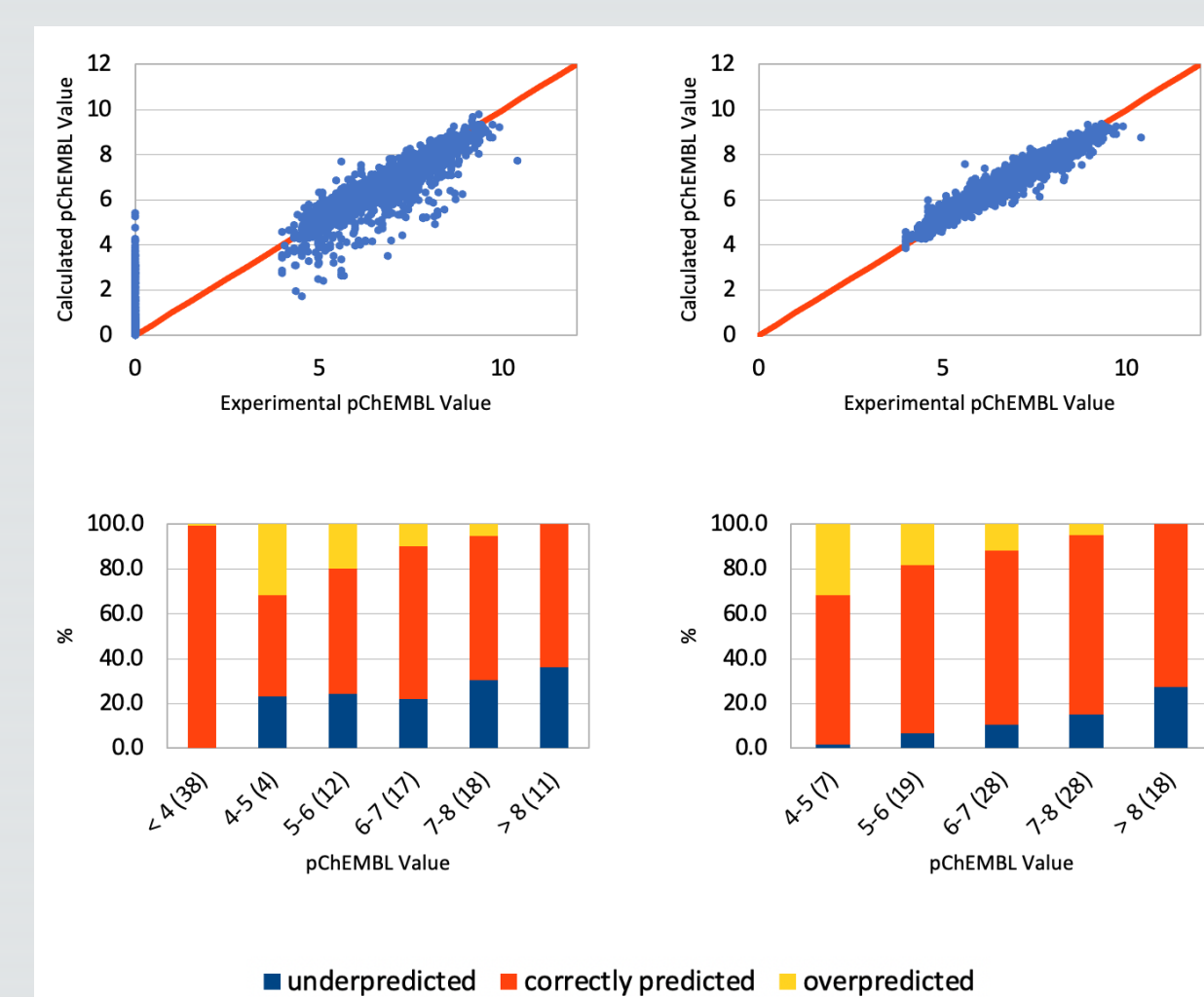


Systemy samouczące w projektowaniu leków o działaniu przeciwwirusowym i przeciwnowotworowym

Sieć neuronowa Keras/Tensorflow oraz algorytm wzmocnienia gradientowego drzew decyzyjnych LightGBM zostały użyte w klasyfikacji związków aktywnych receptorów chemokinowych. LightGBM zastosowano do symulacji powiązań struktura-aktywność w celu rozpoznawania agonizmu lub antagonizmu związków chemicznych oraz ich selektywności względem podtypów receptorów chemokinowych. Chemokiny (chemotaktyczne cytokiny) – endogenne agonisty tych receptorów są zaangażowane w szlaki sygnałowe związane z odpornością nieswoistą i powstawaniem stanów zapalnych w odpowiedzi na infekcje wirusowe lub bakteryjne. Dzięki połączeniu uczenia maszynowego (NN, GBM) ze skryningiem opartym na strukturze receptora CCR3 zaproponowano nowe związki blokujące jego aktywność o zastosowaniu przeciwnowotworowym.

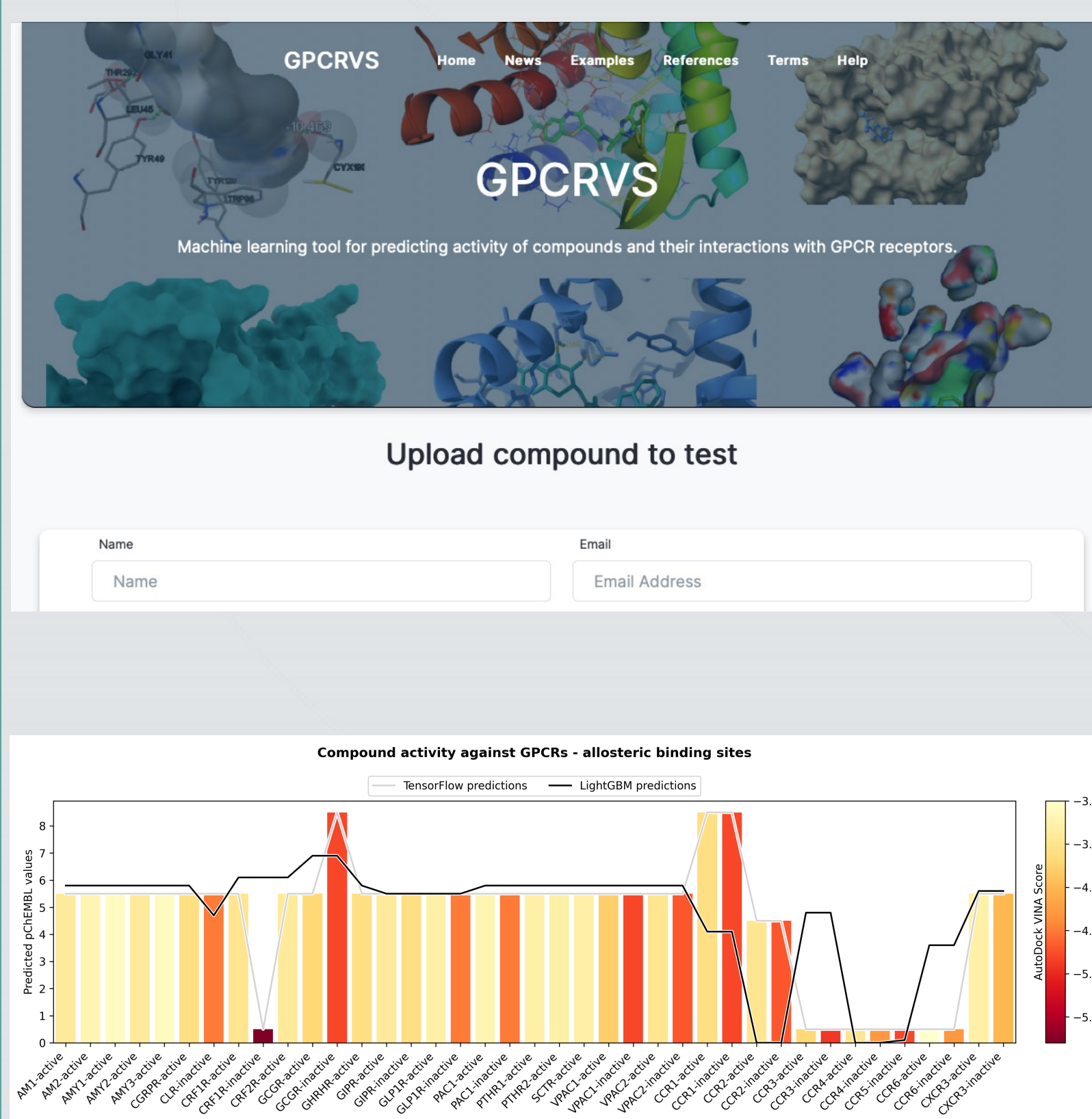


Receptor chemokinowy CCR2



Skryning wirtualny oparty na strukturze receptora (SBVS) w połączeniu z uczeniem maszynowym (Dragan et al. *Pharmaceutics* 2023, Dragan et al. *IJMS* 2023)

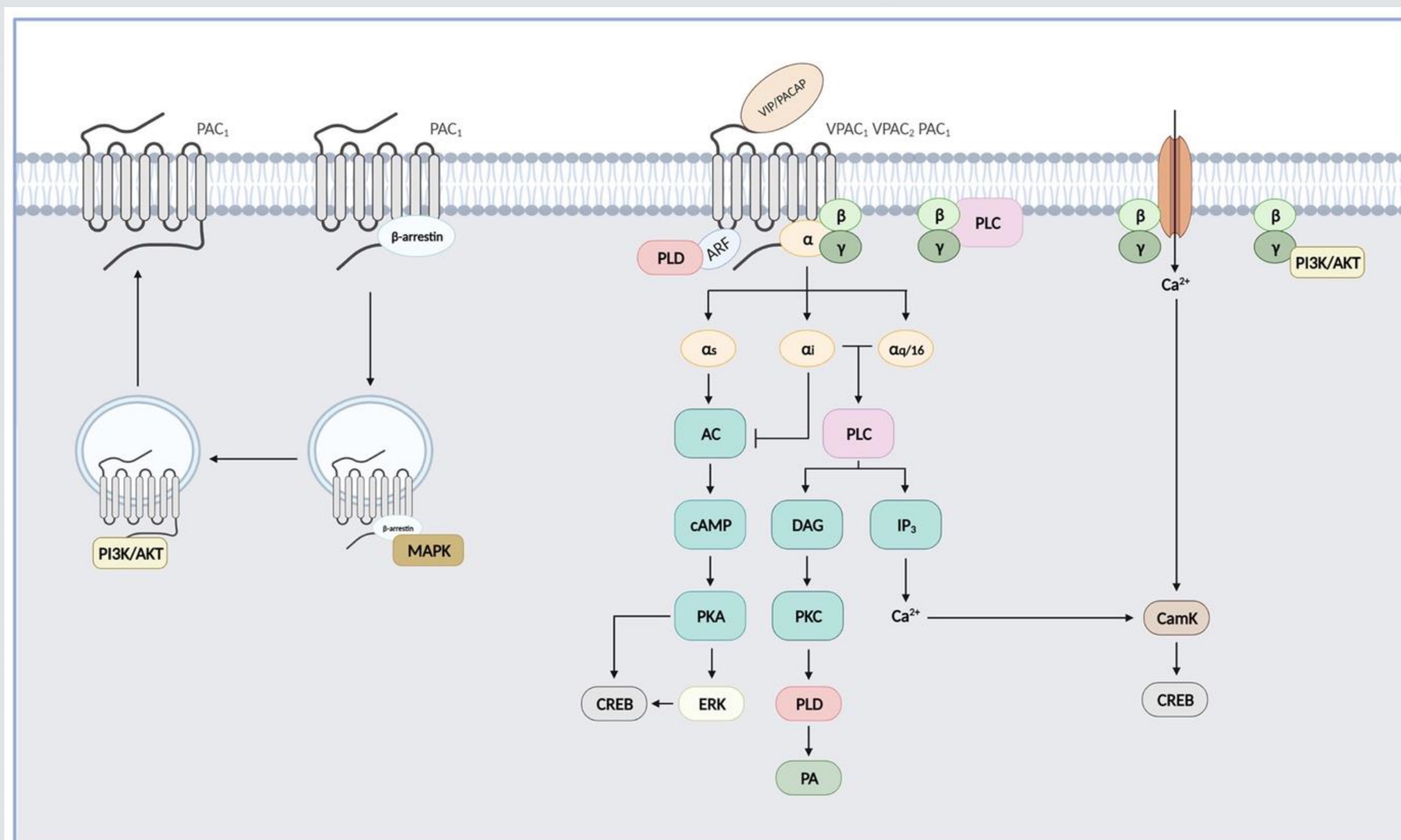
Wykorzystanie metod uczenia maszynowego (sieci neuronowe, LightGBM) w badaniu aktywności ligandów na przykładzie receptorów GPCR za pośrednictwem aplikacji webowej GPCRVS



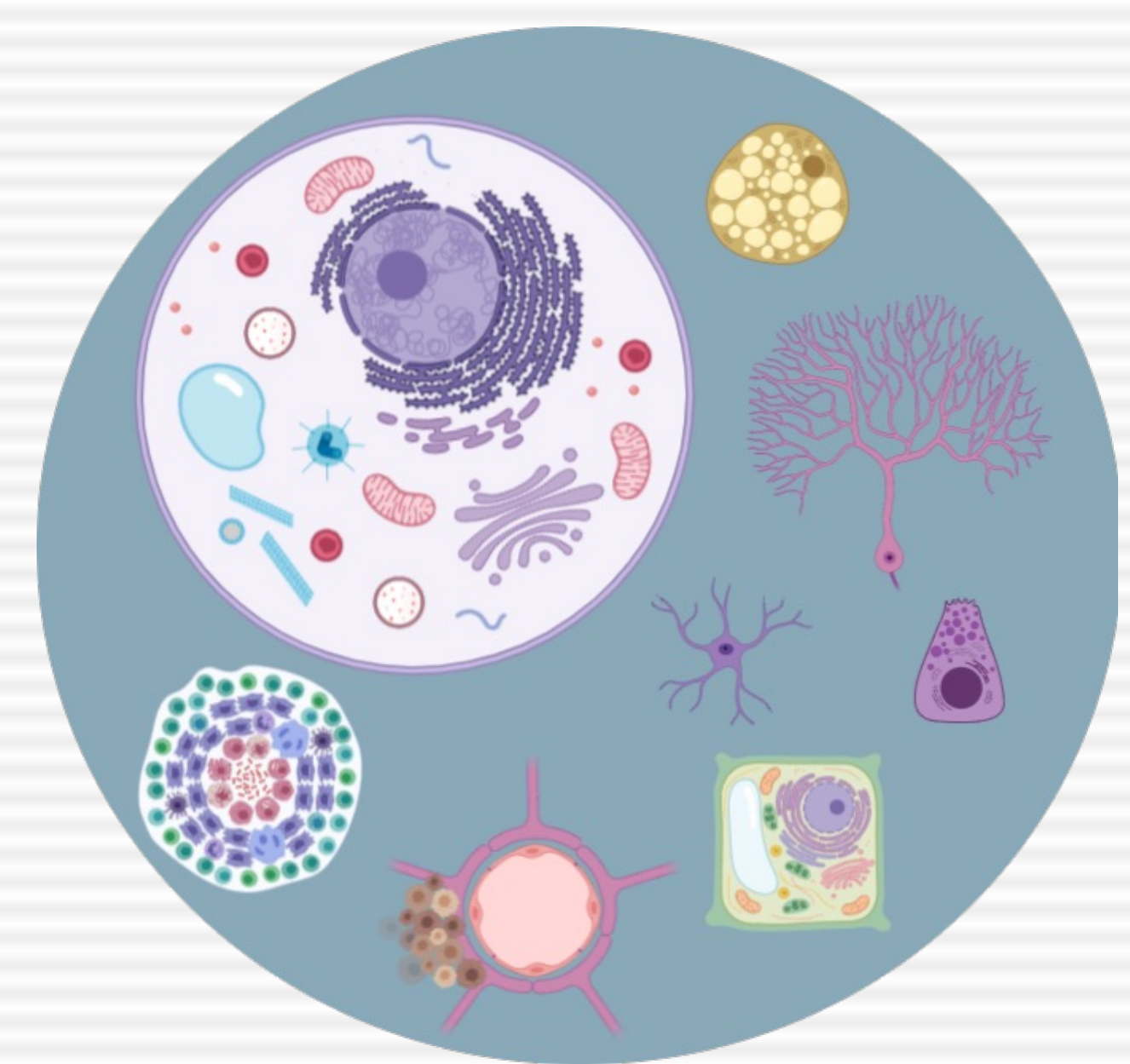
Receptory sprzężone z białkiem G (GPCR) stanowią największą i najczęściej stosowaną rodzinę celów farmakologicznych. Dopiero niedawno liczba struktur receptorów GPCR, zarówno w ich aktywnych, jak i nieaktywnych konformacjach, wraz z ich aktywnymi ligandami stała się wystarczająca do kompleksowego zastosowania uczenia maszynowego w systemach decyzyjnych przewidujących aktywności różnych związków. GPCRVS, wydajny system uczenia maszynowego do oceny online aktywności ligandów względem różnych typów receptorów GPCR. GPCRVS ocenia związki (małocząsteczkowe/peptydy) pod względem zakresu ich aktywności (słaboaktywny/silnieaktywny), wpływu farmakologicznego na receptor (aktywacja/inhibicja), oraz sposobu wiązania. Klasyfikacja wieloklasowa w GPCRVS, obsługująca niekompletne i rozmyte dane biologiczne, została zweryfikowana na zestawach danych treningowych i walidacyjnych opracowanych dla receptorów GPCR klasy B [3] oraz receptorów chemokinowych CC i CXC [1, 2].

Projektowanie selektywnych allosterycznych modulatorów aktywności receptorów GPCR klasy B

Polipeptyd aktywujący cyklazę adenylanową przysadki (PACAP) oraz wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP) to dwa neuropeptydy, które biorą udział w regulacji wydzielania wewnętrznego, motoryki jelit oraz funkcjonowania układu odpornościowego. W ich działaniu biologicznym pośredniczą trzy receptory o nazwach VPAC1, VPAC2 i PAC1, które należą do receptorów GPCR klasy B. Receptory VIP i PACAP zostały zidentyfikowane jako potencjalne cele terapeutyczne w leczeniu przewlekłego zapalenia, chorób neurodegeneracyjnych i nowotworów. Jednak farmakologiczne zastosowanie endogennych ligandów dla tych receptorów jest ograniczone przez ich brak specyficzności (PACAP wiąże się z wysokim powinowactwem z receptorami VPAC1, VPAC2 i PAC1, podczas gdy VIP rozpoznaje zarówno receptory VPAC1 jak i VPAC2), słabą biodostępność i krótki okres półtrwania. Dlatego też opracowanie niepeptydowych małych cząsteczek lub specyficznych stabilizowanych ligandów peptydowych jest istotne dla ich wykorzystania w farmakoterapii. Podobieństwo strukturalne i sekwencyjne między receptorami VIP i PACAP jest główną przyczyną trudności w projektowaniu skutecznych i selektywnych związków, które mogłyby być stosowane jako terapeutyki.



Ścieżki sygnałowe receptorów neuropeptydów VIP i PACAP (Langer et al. *Biomedicines* 2022)



Laboratorium Modelowania Procesów Komórkowych

<http://dlatek.chem.uw.edu.pl>

Rekrutacja:

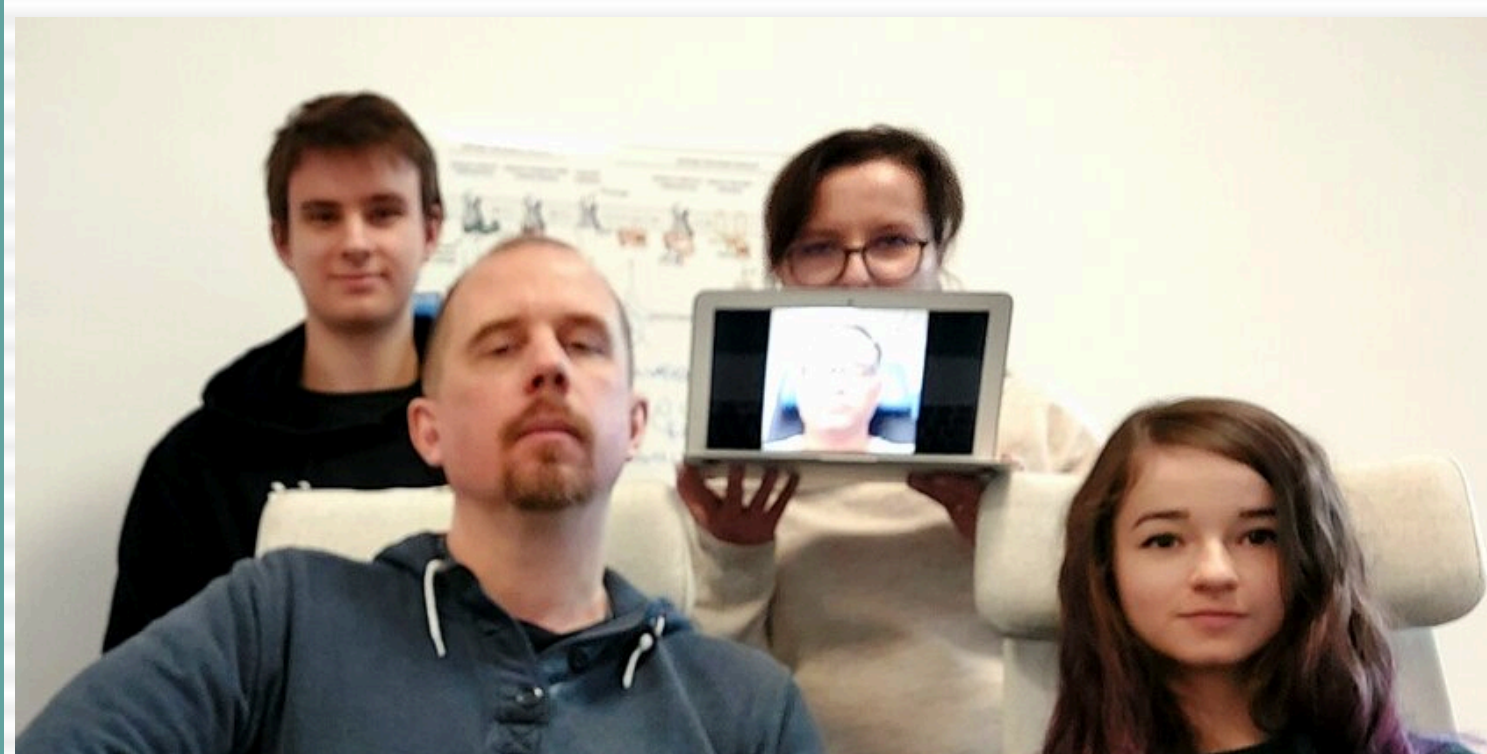
dlatek@chem.uw.edu.pl

Skład:

- ❖ dr hab. Dorota Latek
- ❖ mgr Paulina Dragan
- ❖ dr Matthew Merski
- ❖ mgr Kavita Joshi

Byli pracownicy:

- ❖ dr Swapnil Sanmukh (obecnie: Université Clermont Auvergne, Francja)
- ❖ dr Alessandro Atzei (obecnie: Department of Life and Environmental Science | University of Cagliari, Włochy)
- ❖ dr Mikołaj Mizera (obecnie: *Ardigen - Artificial Intelligence & Bioinformatics for Precision Medicine*)



Finansowanie:

OPUS NCN nr 2020/39/B/NZ2/00584

Systemy samouczące w projektowaniu związków modulujących aktywację receptorów GPCR



- ❖ D. Latek, K. Prajapati, M. Merski, P. Dragan, P. Osial, **GPCRVS – a machine learning system for GPCR virtual screening**, submitted.
- ❖ V. Gratio, P. Dragan, L. Garcia, L. Saveanu, P. Nicole, T. Voisin, D. Latek, A. Couvineau, **The bioavailability of the orexin receptor type 1 (OX1R) in colon cancer: A two-sided nature of antagonistic ligands resulting from partial dissociation of Gq**, *British Journal of Pharmacology*, after first round of review.
- ❖ P. Dragan, V. Gratio, T. Voisin, A. Couvineau, D. Latek, **Gq Activation Mediated by Orexin Receptor Type 2 and a Classical Non-peptide Agonist or Lemborexant Observed by Molecular Dynamics**, submitted.
- ❖ P. Dragan, K. Joshi, A. Atzei, D. Latek, **Keras/TensorFlow in Drug Design for Immunity Disorders**, *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 15009.
- ❖ P. Dragan, M. Merski, S. Wisniewski, S.G. Sanmukh, D. Latek, **Chemokine Receptors - Structure-Based Virtual Screening Assisted by Machine Learning**, *Pharmaceutics* 2023, 15(2), 516
- ❖ SG Sanmukh, N Jose dos Santos, C Nascimento Barquilha, M de Carvalho, P Pintor dos Reis, FK Delella, HF Carvalho, D Latek, T Feher, SL Felisbino. *Oncol Lett* 25.2 (2023): 86.

Institucje współpracujące:

- ❖ INSERM, Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), Université de Paris, Francja
- ❖ Université Clermont Auvergne, Francja
- ❖ Magyar Tudományos Akadémia, Węgry