

System wspomaganie decyzji oparty na AI w projektowaniu leków selektywnych działających na receptory GPCR

GPCRVS to wydajna i prosta usługa internetowa open-source, która jako system wspomaganie decyzji oparty na AI ma na celu ułatwienie testów fazy przedklinicznej dla leków ukierunkowanych na receptory GPCR wiążące peptydy i małe białka. GPCRVS przyspiesza projektowanie leków w 3 głównych obszarach: w przewidywaniu selektywności leku, w przewidywaniu skuteczności leku w oparciu o aproksymację energii wiązania (Autodock Vina), przyporządkowanie klasy aktywności (klasyfikator wieloklasowy DNNs w TensorFlow) i predykcję ustandaryzowanej aktywności biologicznej pChEMBL (regresor GBMs w LightGBM) i wreszcie w przewidywaniu sposobu wiązania leku z najważniejszymi resztami zaangażowanymi w interakcje lek-receptor.

GPCRVS ocenia nie tylko selektywność projektowanego leku względem podtypu receptora, ale dzięki implementacji receptorów z dwóch klas A i B brana jest również pod uwagę selektywność względem klasy receptora. Jest to szczególnie ważne w przypadku testowania związków peptydowych, które mogą się wiązać zarówno z receptorami z klasy A jak i B. Umożliwienie porównania wyników z wcześniej obliczonymi wynikami dla znanych związków aktywnych umożliwia priorytazację kandydatów na leki, co znacznie zmniejsza koszt i czas potrzebny na badania przesiewowe. Zaproponowano również innowacyjne podejście do wykorzystania zestawów danych treningowych zawierających ligandy peptydowe razem z typowymi zestawami danych treningowych zawierających związki małowcząsteczkowe. Umożliwiło to korzystanie ze znacznie większej liczby danych treningowych w tworzeniu modeli uczenia maszynowego.

Results for 140 patent ligands excluded from the GPCRVS or SwissTargetPrediction training sets:

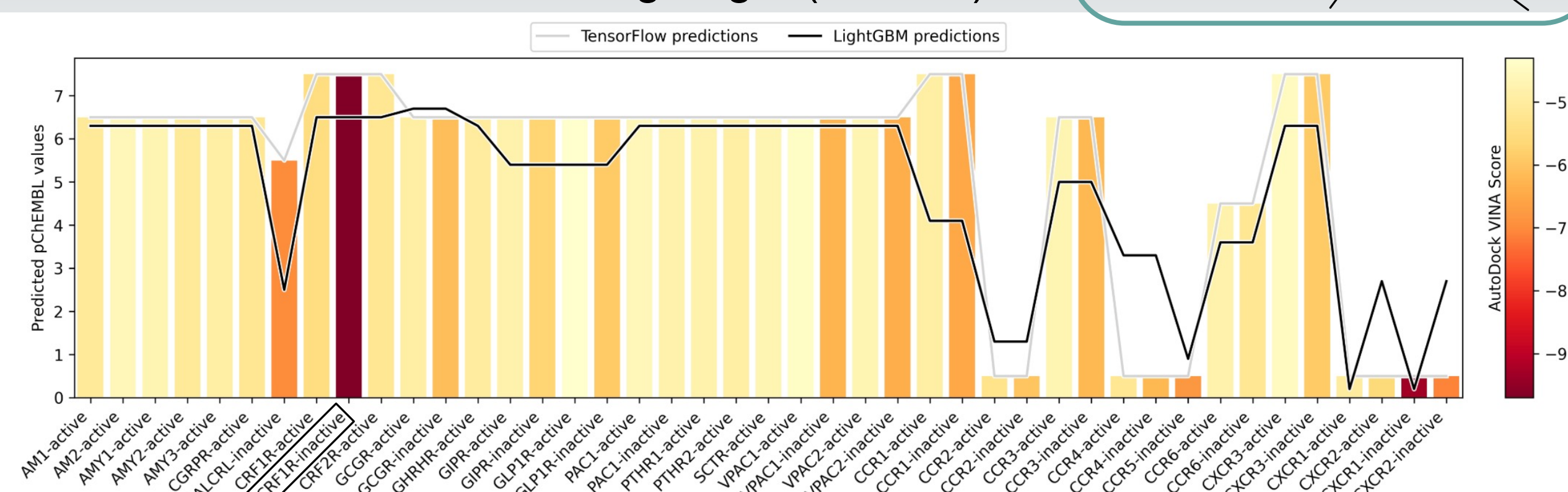
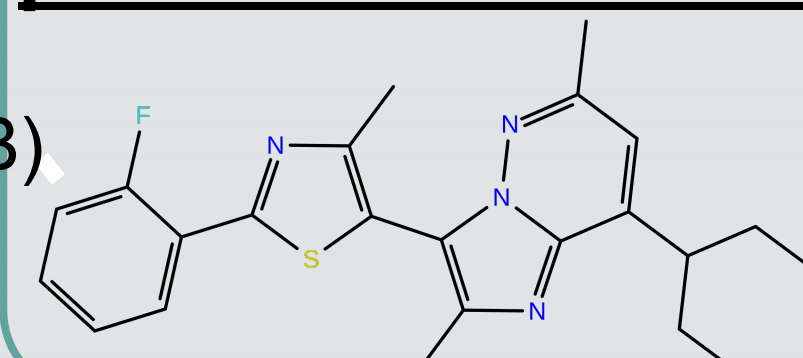
Method	Drug target prediction*		Drug target class prediction	
	orthosteric	allosteric	orthosteric	allosteric
GPCRVS - all classifiers	0.007	0.021	0.121	0.121
GPCRVS - at least 2 classifiers	0.207	0.171	0.407	0.393
GPCRVS - at least 1 classifier	0.321	0.250	0.357	0.421
GPCRVS - TF	0.229	0.271	0.464	0.493
GPCRVS - LightGBM	0.450	0.293	0.643	0.643
GPCRVS - Autodock Vina	0.079	0.093	0.429	0.436
SwissTargetPrediction		0.243		0.357

VINA Score: -9.9
TF Score: 7.5; medium-active
LightGBM Score: 6.5; medium-active

GPCRVS:

- correctly predicted drug target class (class B)
- correctly predicted drug target (CRF1R)

patent: CN101142217B

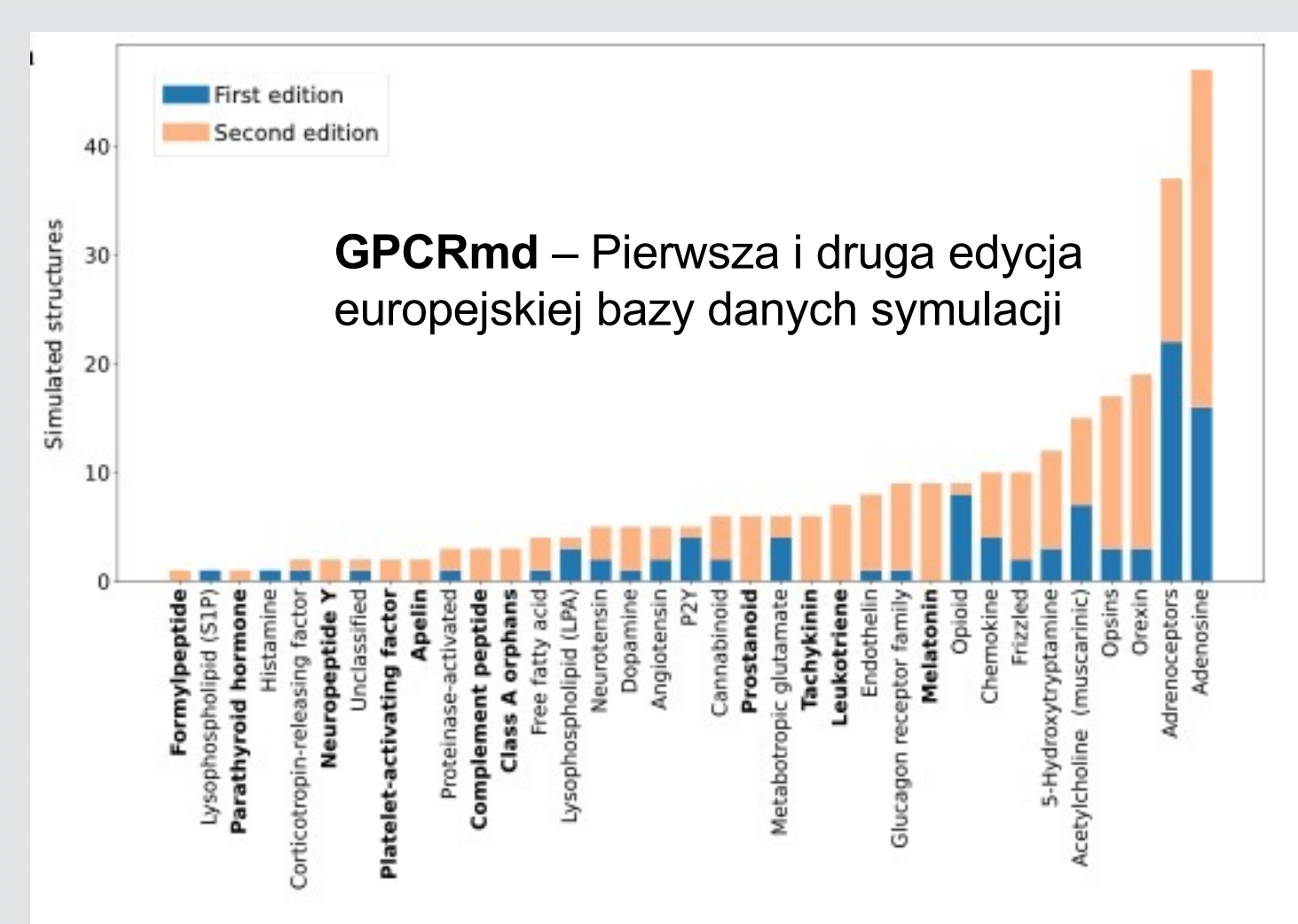


SwissTargetPrediction—incorrectly predicted drug target and drug target class

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Target Class	Probability*
Cannabinoid receptor 2	CNR2	P34972	CHEMBL253	Family A G protein-coupled receptor	0
Peroxisome proliferator-activated receptor delta	PPARδ	Q03181	CHEMBL3979	Nuclear receptor	0
Vasopressin V1a receptor	AVPR1A	P37288	CHEMBL1889	Family A G protein-coupled receptor	0

Latek, D.; Prajapati, K.; Dragan, P.; Merski, M.; Osial, P. GPCRVS - AI-driven Decision Support System for GPCR Virtual Screening. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26, 2160. <https://doi.org/10.3390/ijms26052160>

GPCRVS została zweryfikowana w oparciu o zbiór związków pochodzących z Google Patents, które nie są zawarte w jej zbiorach treningowych. Wyniki były porównywalne lub lepsze niż te otrzymane ze znanych web serwisów np. SwissTargetPrediction.



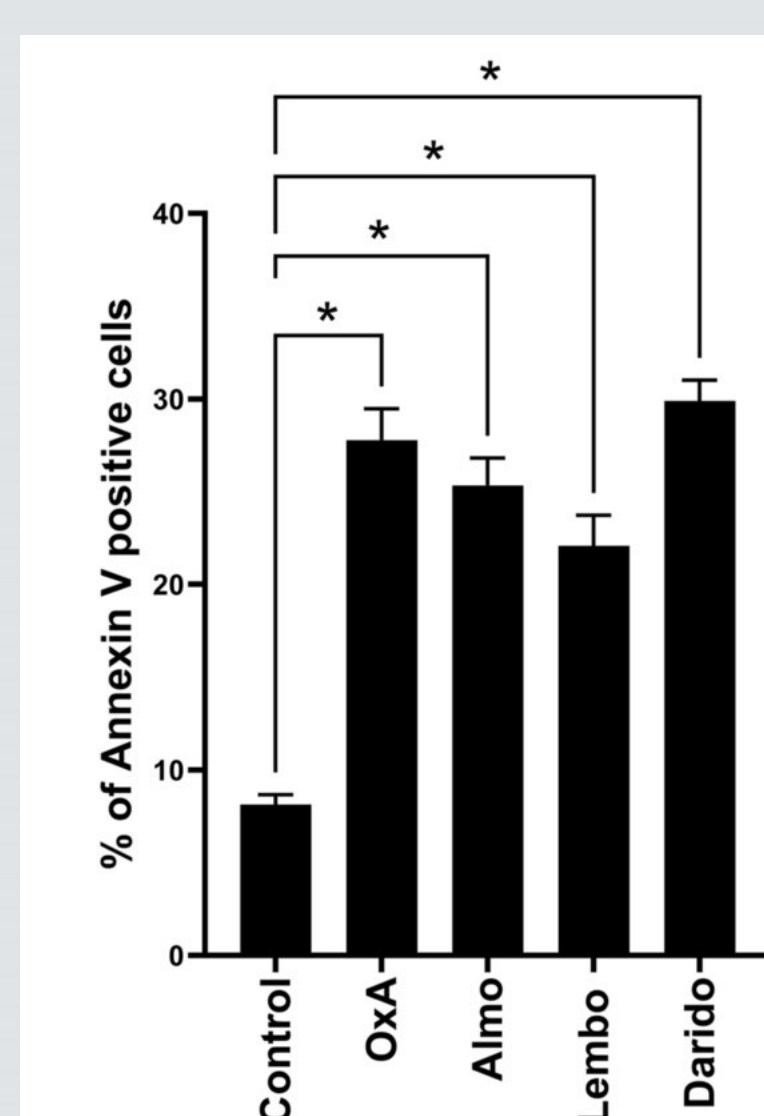
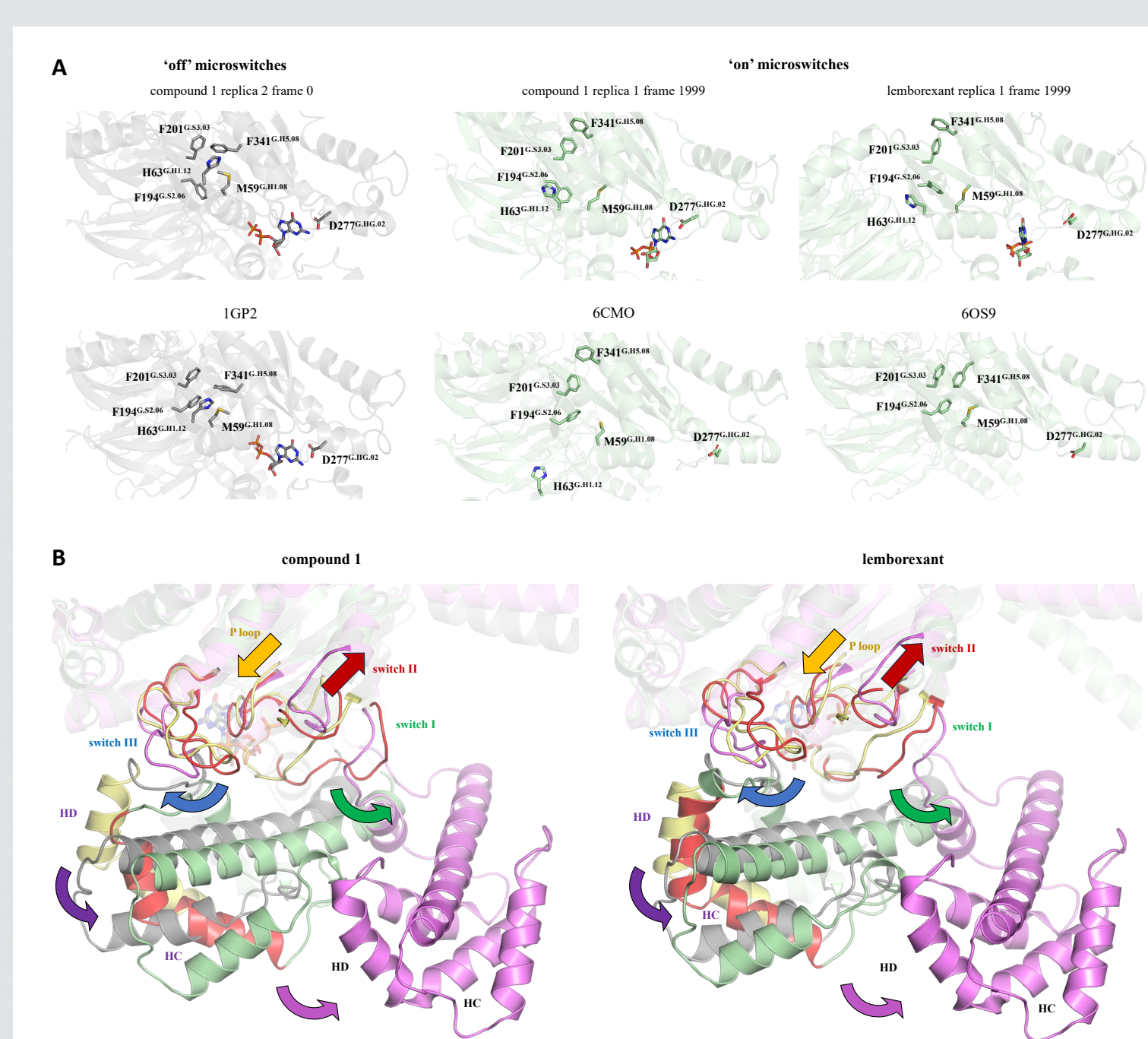
Wpływ ligandów receptorów beta-adrenergicznych na stany zapalne

Receptory beta-adrenergiczne uczestniczą w modulacji odpowiedzi zapalnych. Zarówno agonisci, jak i antagonisci tych receptorów są stosowani w leczeniu wielu chorób układu sercowo-naczyniowego i zaobserwowano, że dodatkowo pełnią rolę ochronną lub szkodliwą w zależności od rodzaju tkanki. Antagonisci β-AR są stosowani w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, ale mogą nasilać stany zapalne w zaburzeniach neurodegeneracyjnych. Dwaj antagonisci β-AR, karwedilol i nebiwolol, mogą osłabiać powstawanie inflammasomu NLRP3. Udowodniono, że wiele agonistów β-AR pośredniczy w przekazywaniu sygnałów przeciwzapalnych, szczególnie w odniesieniu do tłumienia odpowiedzi zapalnej makrofagów lub zapewniania ochrony w przypadku niedotlenienia. Aktywacja receptorów beta-adrenergicznych może być jednak mieczem obosiecznym, ponieważ ich nadmierna aktywacja może prowadzić do stanów zapalnych mięśnia sercowego.

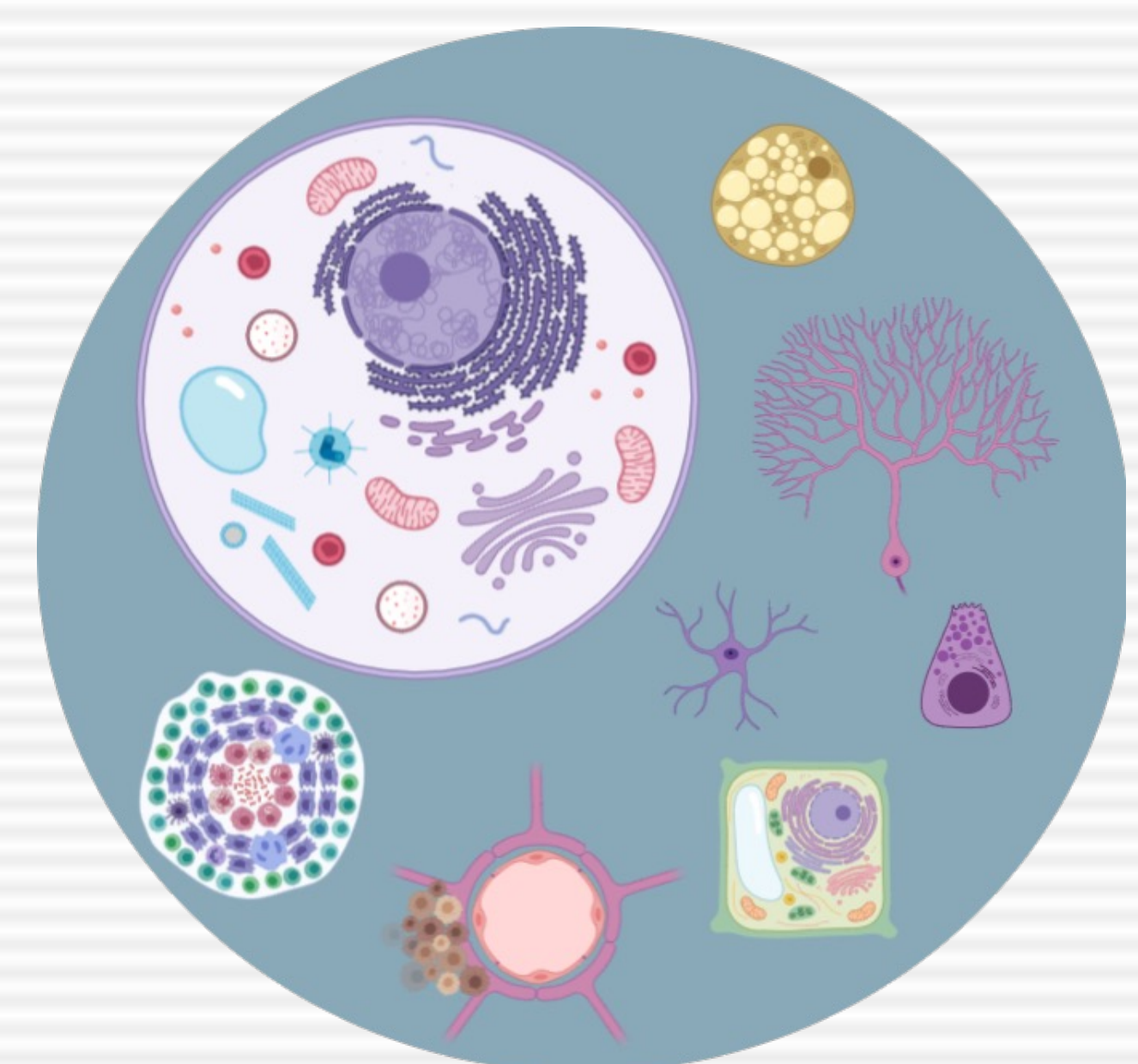
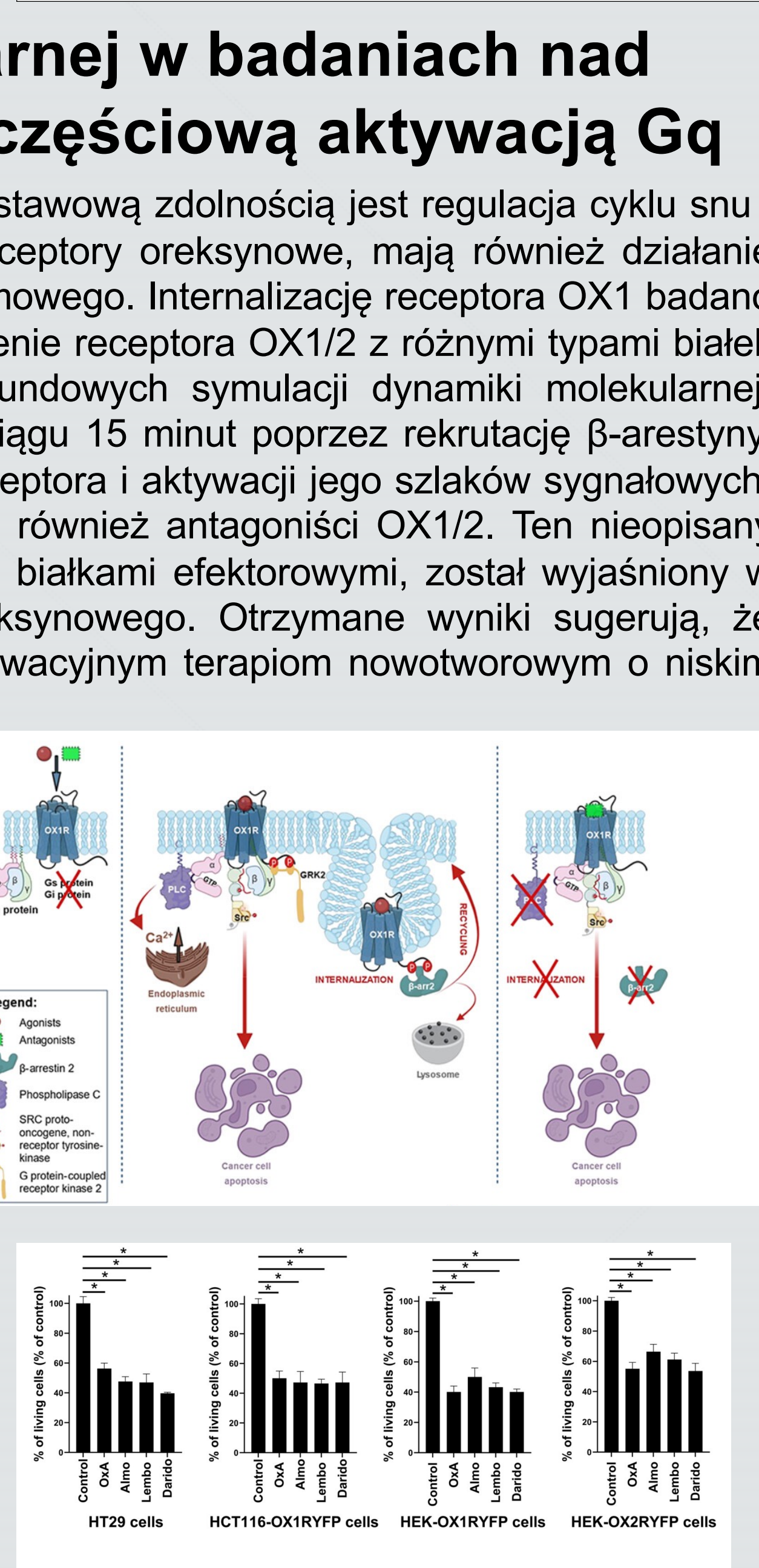
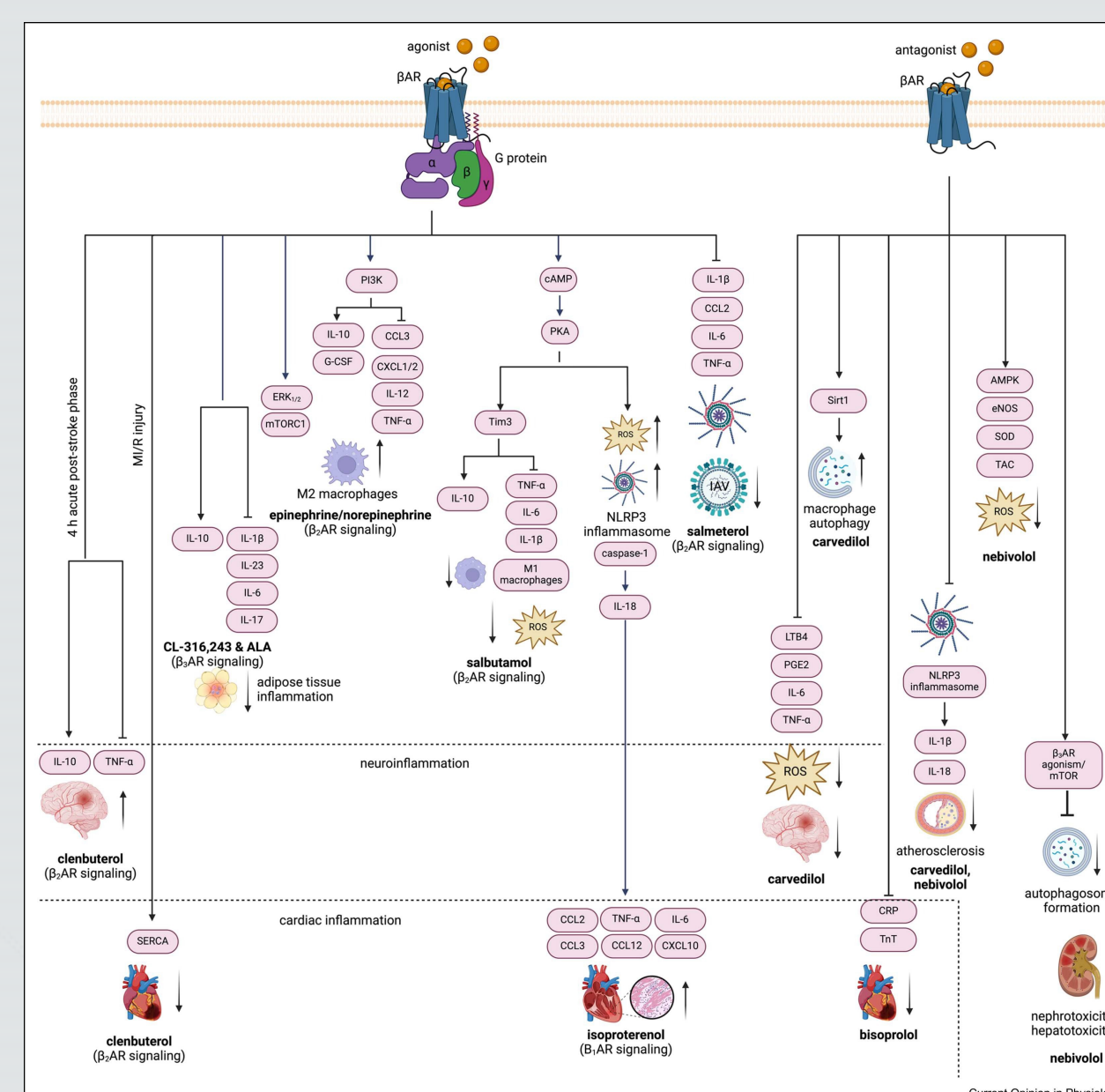
Dragan P., Latek D. The two-sided impact of beta-adrenergic receptor ligands on inflammation. *Current Opinion in Physiology*, 2024, 41, 100779. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2024.100779>

Mikrosekundowe symulacje dynamiki molekularnej w badaniach nad apoptozą komórek nowotworowych indukowaną częściową aktywacją Gq

Oreksyny to neuropeptydy działające na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy. Ich podstawową zdolnością jest regulacja cyklu snu i czuwania. W naszych badaniach wykazano, że oreksyny i ich antagonisci, poprzez receptory oreksynowe, mają również działanie proapoptotyczne i przeciwnowotworowe na różne modele komórek raka przewodu pokarmowego. Internalizację receptora OX1 badano za pomocą obrazowej cytometrii przepływowej w modelach komórek okrężnicy, a sprzężenie receptora OX1/2 z różnymi typami białek G i β-arrestyny za pomocą transferu energii rezonansu bioluminescencji i mikrosekundowych symulacji dynamiki molekularnej. Oreksyna-A, ale nie antagonisci OX1/2, indukowała szybką internalizację receptora w ciągu 15 minut poprzez rekrutację β-arrestyny. Spośród testowanych typów białek G tylko Gq okazało się krytyczne dla internalizacji receptora i aktywacji jego szlaków sygnałowych. Co zaskakujące, nie tylko oreksyny indukowały zmiany konformacyjne w białku Gq ale również antagonisci OX1/2. Ten nieopisany dotąd efekt, kwestionujący klasyczne spojrzenie na receptory GPCR i ich sprzężenie z białkami efektorowymi, został wyjaśniony w mikrosekundowych symulacjach dynamiki molekularnej makrokompleksów układu oreksynowego. Otrzymane wyniki sugerują, że projektowanie leków ukierunkowane na receptory oreksynowe może nową ścieżką innowacyjnym terapiom nowotworowym o niskim stopniu ogólnoustrojowej toksyczności.



Gratio V, Dragan P, Garcia L, Saveanu L, Nicole P, Voisin T, Latek D, Couvineau A. *British Journal of Pharmacology*, 2024, doi: 10.1111/bph.17422.



Laboratorium Modelowania Procesów Komórkowych

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

Skład:

- dr hab. Dorota Latek
- mgr Paulina Dragan

Byli pracownicy:

- dr Matthew Merski (obecnie: i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Portugalia)
- 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)



- D. Latek, K. Prajapati, P. Dragan, M. Merski, P. Osial GPCRVS - AI-driven Decision Support System for GPCR Virtual Screening. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26(5), 2160. <https://doi.org/10.3390/ijms26052160>
- D. Aranda-Garcia, T. M. Stepniewski, M. Torrens-Fontanals, A. Garcia-Recio, M. Lopez-Balastegui, B. Medel-Lacruz, A. Morales-Pastor, A. Peralta-Garcia, M. Dieguez-Eceolaza, D. Sotillo-Nunez, T. Ding, M. Drabek, C. Jacquemard, J. Jakowiecki, W. Jesper, M. Jimenez-Roses, V. Jun-Yu-Lim, A. Nicolli, U. Orzel, A. Shahraki, J. K. S. Tiemann, V. Ledesma-Martin, F. Nerin-Fonz, S. Suares-Dou, O. Canal, G. Pandys-Szekeres, J. Mao, D. E. Gloriam, E. Kellenberger, D. Latek, R. Guixa-Gonzales, H. Gutierrez-de-Teran, I. G. Tikhonova, P. W. Hildebrand, M. Filizola, M. Madan Babu, A. Di Pizio, S. Filipek, P. Kolb, A. Cordomi, T. Giorgino, M. Marti-Solano, J. Selent Large scale investigation of GPCR molecular dynamics data uncovers allosteric sites and lateral gateways. *Nature Communications* 16, 2020 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57034-y>
- Gratio V., Dragan P., Garcia L., Saveanu L., Nicole P., Voisin T., Latek D., Couvineau A. Pharmacodynamics of the orexin receptor type 1 (OX1R) in colon cancer cell models: A two-sided nature of antagonistic ligands resulting from partial dissociation of Gq. *British Journal of Pharmacology* (2024) <https://doi.org/10.1111/bph.17422>
- Dragan P., Latek D. The two-sided impact of beta-adrenergic receptor ligands on inflammation. *Current Opinion in Physiology*, 2024, 41, 100779. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2024.100779>
- Sanmukh, S.G., Krzykawska-Serda, M., Dragan, P., Baron, S., Lobaccaro, J.M.A., Latek, D. Is Cancer Our Equal or Our Better? Artificial Intelligence in Cancer Drug Discovery. In: *Interdisciplinary Cancer Research*. Springer, Cham. (2024) https://doi.org/10.1007/16833_2024_326

Institucje współpracujące:

- Universität Zürich, Szwajcaria
- Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM) DCEXS, Pompeu Fabra University (UPF), Hiszpania
- INSERM, Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), Université de Paris, Francja
- Université Clermont Auvergne, Francja
- Magyar Tudományos Akadémia, Węgry
- Institut Interdisciplinaire en biologie humaine et moléculaire, Belgia