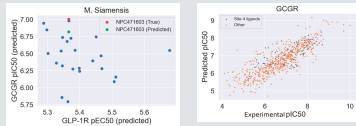


## Systemy samouczące w projektowaniu leków o działaniu przeciwcukrzycowym

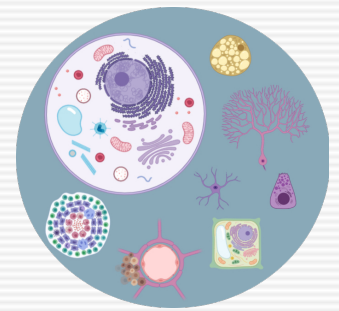
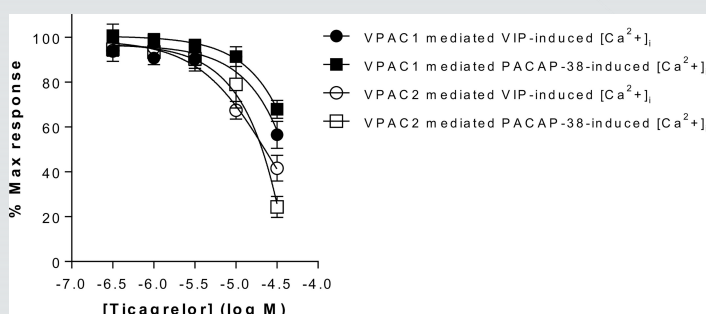
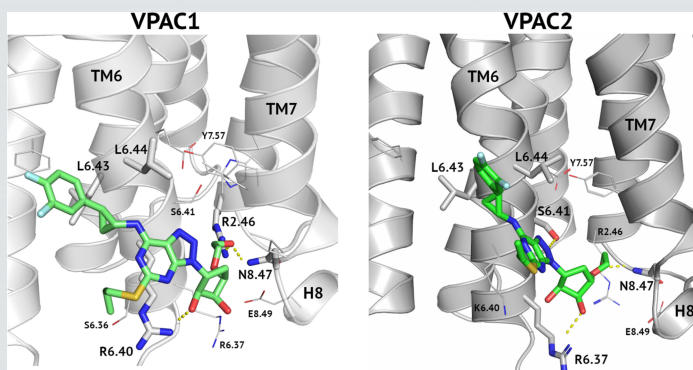


Algorytm wzmacniania gradientowego drzew decyzyjnych - Light Gradient Boosting Machine (LightGBM) – został użyty do klasyfikacji związków aktywnych receptorów glukagonowych. LightGBM zastosowano do symulacji powiązań struktura-aktywność w celu rozpoznawania agonizmu lub antagonizmu związków chemicznych oraz ich selektywności względem podtypów receptorów glukagonowych. Endogeni agonisci peptydowi tych receptorów (glukagon, GLP-1, GLP-2 i GIP) są zaangażowani w szlaki sygnałowe, które przyczyniają się do fizjologicznej regulacji poziomu glukozy i insuliny w surowicy krwi. Nowe farmakoterapie przeciwcukrzycowe z udziałem tych receptorów zyskały na znaczeniu ze względu na cywilizacyjne zmiany stylu życia i diety, a także coraz bardziej obserwowany wzrost działań niepożądanych ze strony obecnie stosowanych farmakoterapii.

## Repozytorium struktur receptorów glukagonowych i kannabinoidowych oraz związków aktywnych o znaczeniu farmakologicznym (Mizera et al. IJMS 2021)

## Projektowanie selektywnych allosterycznych modulatorów aktywności receptorów GPCR

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. W tym celu przeprowadzono skrining wirtualny oparty na strukturze względem podzbioru ZINC15. W wyniku repozycjonowania znaleziono nowe zastosowanie dla znanego leku: tikagreloru, antagonisty receptora purynergicznego P2Y12. Tikagrelor hamuje działanie receptorów VIP i PACAP, co potwierdzono w badaniach eksperymentalnych. Analiza szczegółowych sposobów wiązania tikagreloru z wszystkimi trzema receptorami VIP i PACAP w oparciu o dynamikę molekularną ujawniła jego allosteryczny a nie ortosteryczny mechanizm działania. Tikagrelor blokuje zmiany konformacyjne w regionie „przełącznika tyrozynowy” wymaganego do aktywacji receptora oraz wykazuje słabą selektywność względem podtypu receptora VPAC2. Porównując tikagrelor do innego, podobnego antagonisty P2Y12 – kangreloru, który okazał się nieaktywny względem VPAC1/VPAC2, zaproponowano dalsze jego modyfikacje poprawiające efektywność w inhibicji receptorów VIP i PACAP oraz selektywność względem podtypów receptorów VIP i PACAP.



## Laboratorium Modelowania Procesów Komórkowych

dlatek.chem.uw.edu.pl

### Skład:

- ❖ dr hab. Dorota Latek
- ❖ Szymon Wiśniewski
- ❖ Paulina Dragan
- ❖ dr Alessandro Atzei
- ❖ dr Swapnil Sanmukh

- ❖ dr Mikołaj Mizera (były – 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



I. Langer, D. Latek. Drug Repositioning For Allosteric Modulation of VIP and PACAP Receptors. *Frontiers in Endocrinology* 2021, 12:711906. doi: 10.3389/fendo.2021.711906 (Impact Factor = 5.555)

Mizera, M.; Latek, D. Ligand-Receptor Interactions and Machine Learning in GCGR and GLP-1R Drug Discovery. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 4060. doi: 10.3390/ijms22084060 (Impact Factor = 5.923)

### Institucje współpracujące:

- ❖ Université libre de Bruxelles, Belgia
- ❖ INSERM, Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), Université de Paris, Francja