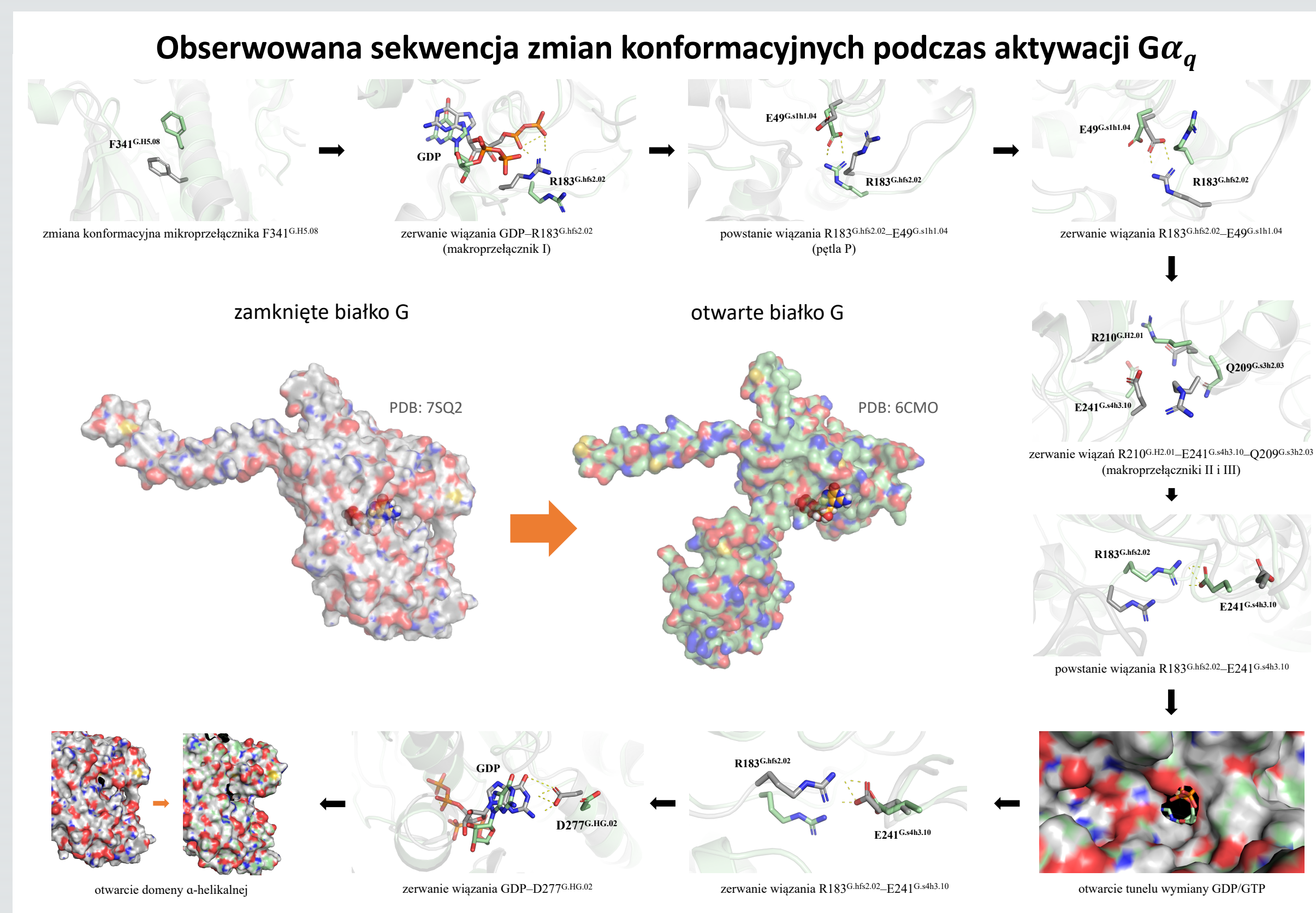


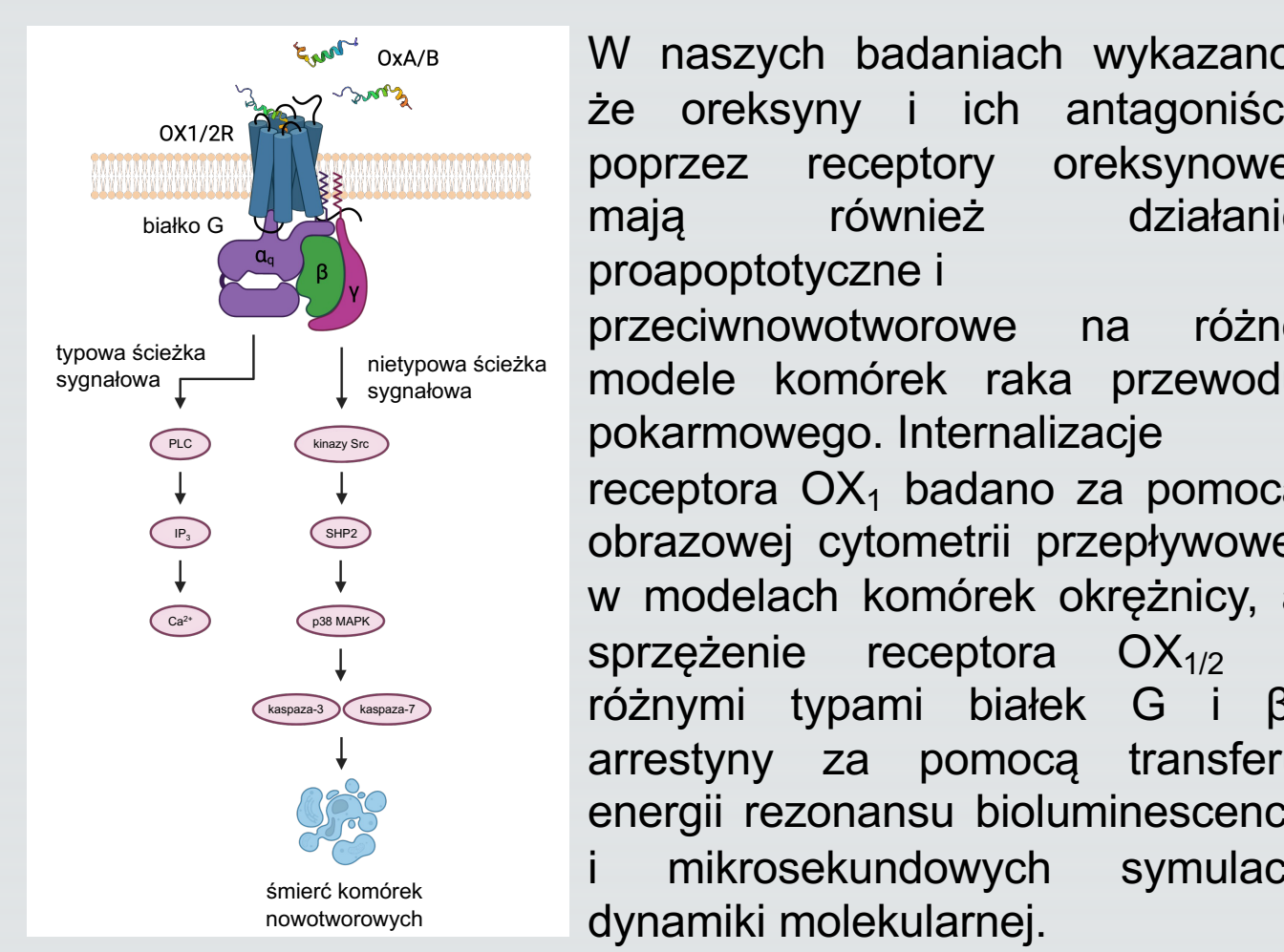
Selektywna aktywacja niekanonicznej ścieżki sygnałowej OX₂R–G_q przez antagonistów receptorów OX_{1/2} obserwowana w komórkach nowotworowych

Oreksyny to peptydy podwzgrza regulujące rytm dobowy i sen, działające poprzez receptory OX₁R i OX₂R sprzężone z białkiem Gα_q, które ulegają ekspresji w różnych nowotworach. Celem pracy było zbadanie mechanizmu proapoptotycznego działania oreksyn oraz wybranych antagonistów receptorów oreksynowych. Przeprowadzono symulacje MD układu OX₂R–G_q w obecności klasycznego agonisty (compound 1) lub w obecności antagonisty (lemboreksantu), które zestawiono z wynikami badań *in vitro* na komórkach HEK293T, HT29 i HCT116.

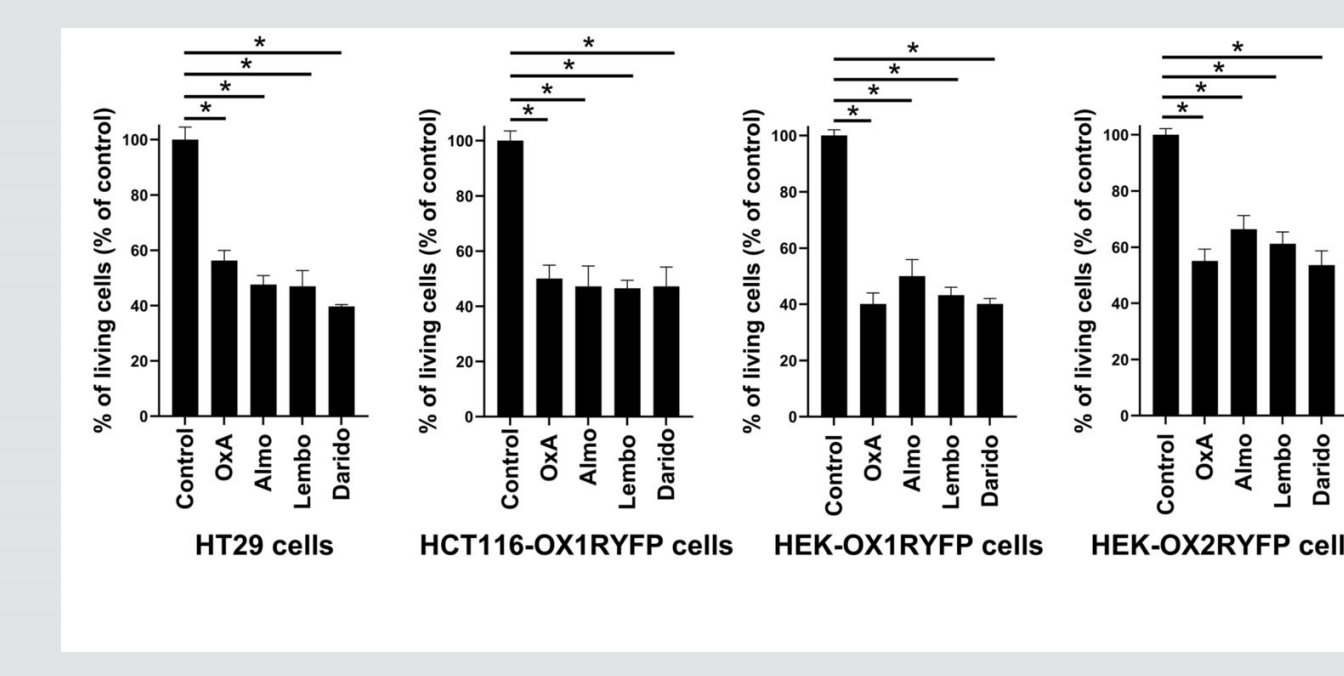
Uzyskane wyniki wskazują, że lemboreksant może stabilizować aktywny stan receptora OX₁R i OX₂R, wykazując funkcjonalne choć niekanoniczne działanie agonistyczne. Zaobserwowano również szybszą aktywację białka Gα_q oraz przyspieszoną wymianę GDP/GTP w obecności lemboreksantu w porównaniu do compound 1. Niekanoniczna aktywacja receptorów oreksynowych przez lemboreksant, almokseksant i daridoreksant prowadzi do aktywacji kinazy Src za pośrednictwem podjednostki Gβγ indukując apoptozę komórek nowotworowych. Wyniki sugerują, że wybrani antagoniści receptorów oreksynowych, w pewnych warunkach, mogą wykazywać właściwości agonistyczne i aktywować szlaki proapoptotyczne, co może mieć znaczenie w kontekście terapii nowotworów.



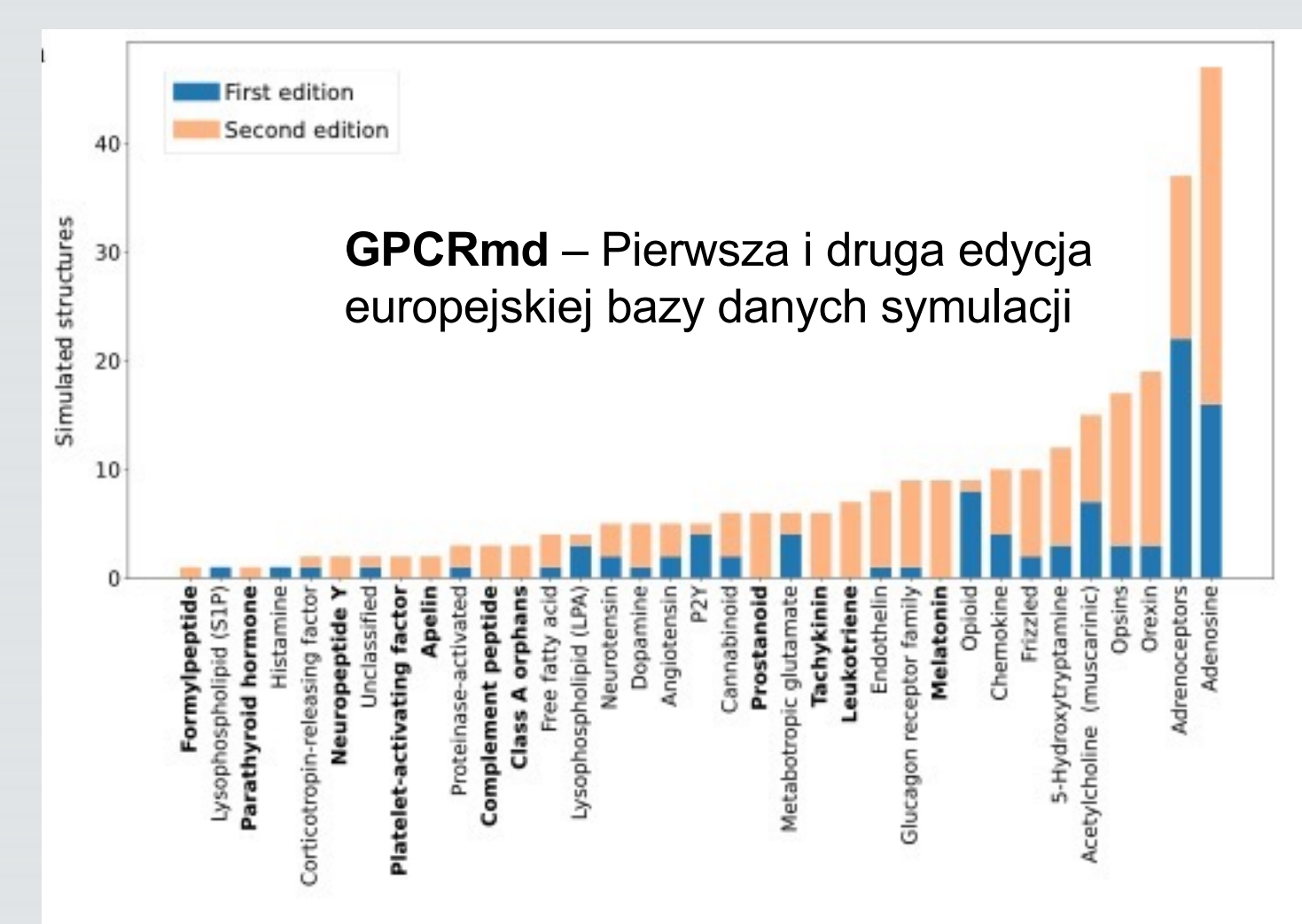
P. Dragan, V. Gratio, T. Voisin, A. Couvineau, D. Latek, "Non-canonical Gq activation by orexin receptor type 2 and lemborexant observed in microsecond molecular dynamics simulations," *Scientific Reports*, 2025.



W naszych badaniach wykazano, że oreksyny i ich antagoniści, poprzez receptory oreksynowe, mają również działanie proapoptotyczne i przeciwnowotworowe na różne modele komórek raka przewodu pokarmowego. Internalizację receptora OX₁ badano za pomocą obrazowej cytometrii przepływej w modelach komórek okrężnicy, a sprzężenie receptora OX_{1/2} z różnymi typami białek G i β-arrestyny za pomocą transferu energii rezonansu bioluminescencji i mikrosekundowych symulacji dynamiki molekularnej.



Gratio V, Dragan P, Garcia L, Saveanu L, Nicole P, Voisin T, Latek D, Couvineau A. *British Journal of Pharmacology*, 2025



GPCRmd - Wielkoskalowe symulacje dynamiki molekularnej dla receptorów GPCR

GPCRmd to olbrzymi zbiór danych z symulacji dynamiki molekularnej obejmujących 60% obecnie dostępnych struktur GPCR. Baza danych GPCRmd umożliwia analizę stanów konformacyjnych receptorów GPCR w skali nano- do mikrosekundowej. Taka wielkoskalowa eksploracja dynamiki komponentów dwuwarstwy lipidowej i ich interakcji z receptorami GPCR jest skutecznym podejściem do odkrywania miejsc aktywnych wiążących modulatory allosteryczne.

Nasz udział w GPCRmd dotyczył tworzenia startowych układów do symulacji dla receptorów glukagonowych i receptorów chemotaktycznych wiążących białko C5a układu dopełniacza.

D. Aranda-Garcia et al., Large scale investigation of GPCR molecular dynamics data uncovers allosteric sites and lateral gateways. *Nature Communications* 16, 2020 (2025).

GPCRVS – system decyzyjny oparty na AI do projektowania selektywnych leków działających na receptory GPCR

GPCRVS to wydajna i prosta w obsłudze usługa internetowa open-source, która jako system wspomaganie decyzji oparty na AI ocenia aktywność i selektywność związków aktywnych podczas testów fazy przedklinicznej dla leków ukierunkowanych na receptory GPCR wiążące peptydy i małe białka. GPCRVS przyspiesza projektowanie leków w 3 głównych obszarach: 1 - w przewidywaniu selektywności leku, 2 - w przewidywaniu skuteczności działania 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 3 - w przewidywaniu sposobu wiązania leku z receptorem w kontekście istotnych reszt i kluczowych grup funkcyjnych.

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 konkretnego receptora umożliwia priorytyzację testowanych związków, co znacznie zmniejsza koszt i czas potrzebny na badania przesiewowe kandydatów na leki. Zaproponowano również innowacyjne podejście do wykorzystania zestawów danych treningowych zawierających ligandy peptydowe razem ze związkami małowcząsteczkowymi. Umożliwiło to korzystanie ze znacznie większej liczby danych treningowych w tworzeniu poszczególnych modeli uczenia maszynowego. W klasyfikacji binarnej (ligand aktywny vs nieaktywny) GPCRVS osiągnął wartość współczynnika F1 równą 0.875.

Table 2. The binary classification in GPCRVS.

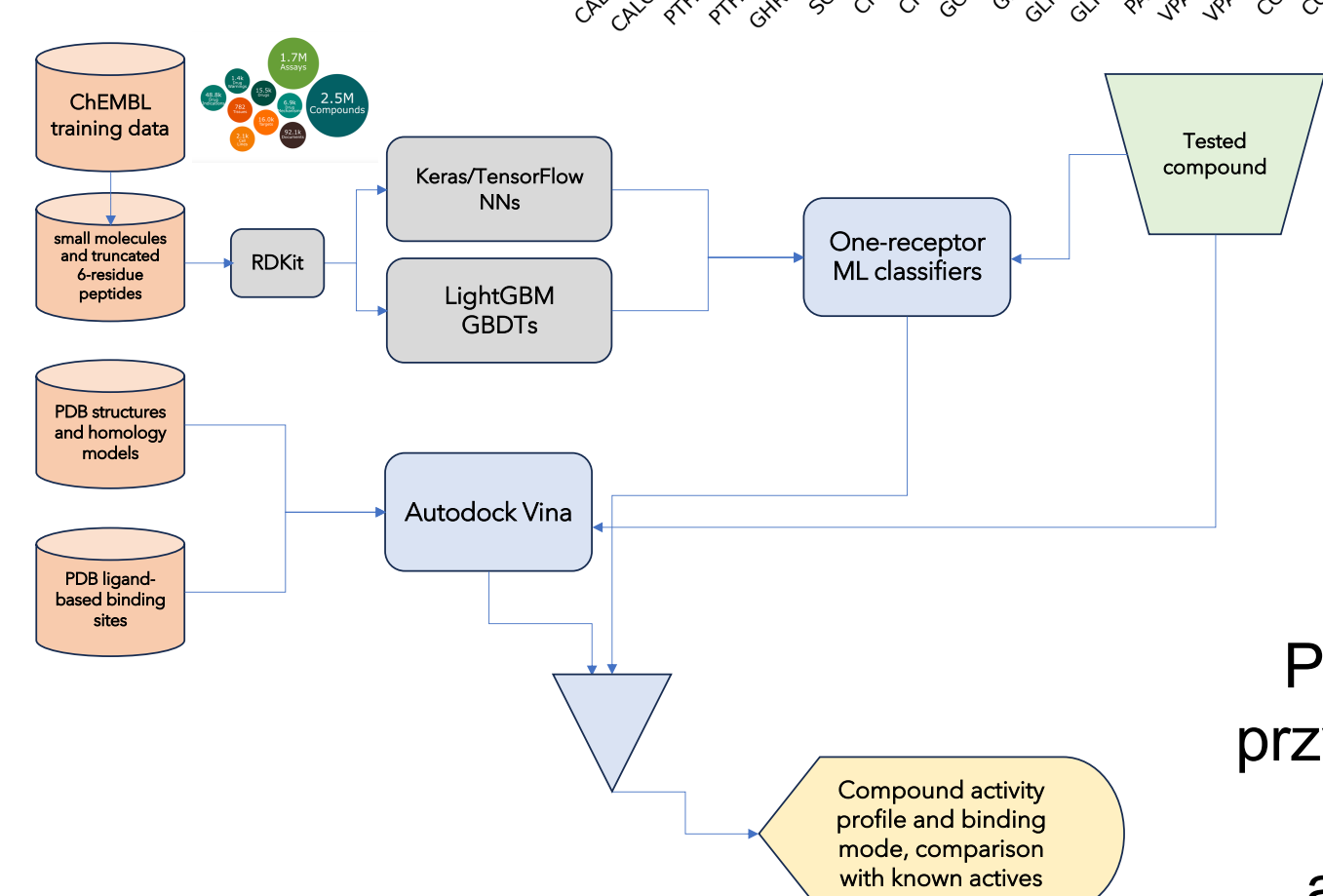
Total = 36 024 compounds

$P^+ = 17599$	$TP = 17479$	$FN = 120$
$N = 18425$	$FP = 4883$	$TN = 13542$
$Prevalence = 0.489$		
$Accuracy = 0.861$	$Sensitivity = 0.993$	$F1\ score = 0.875$
$Precision = 0.782$	$False\ positive\ rate = 0.265$	$False\ discovery\ rate = 0.218$

¹Here, P – positive means active for GPCRs, N – negative means inactive for GPCRs.

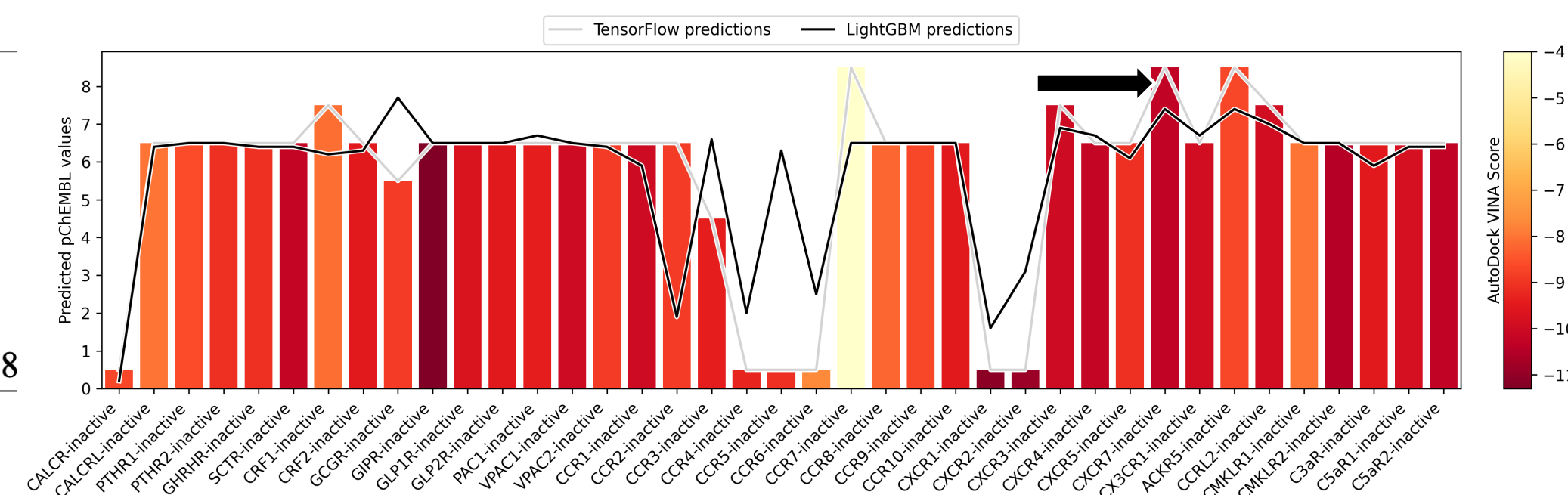
P. Dragan, D. Latek, submitted.

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.



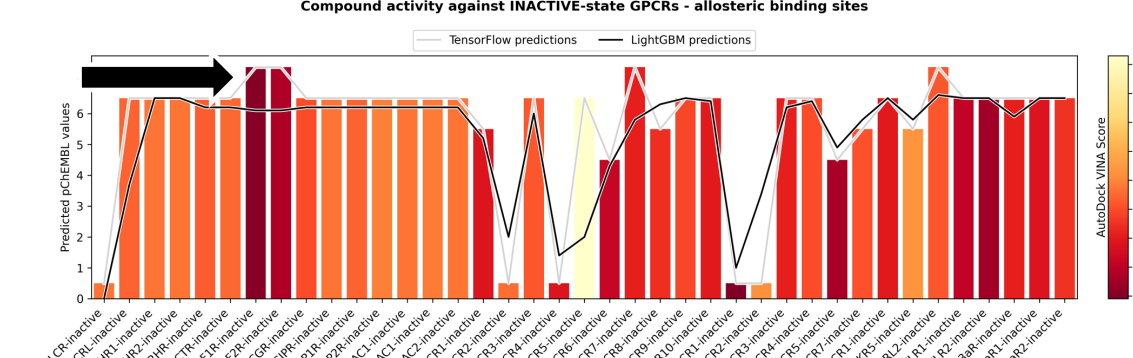
ACT-1004-1239 – antagonist receptora ACKR3 (CXCR7)

Compound activity against INACTIVE-state GPCRs - orthosteric binding sites

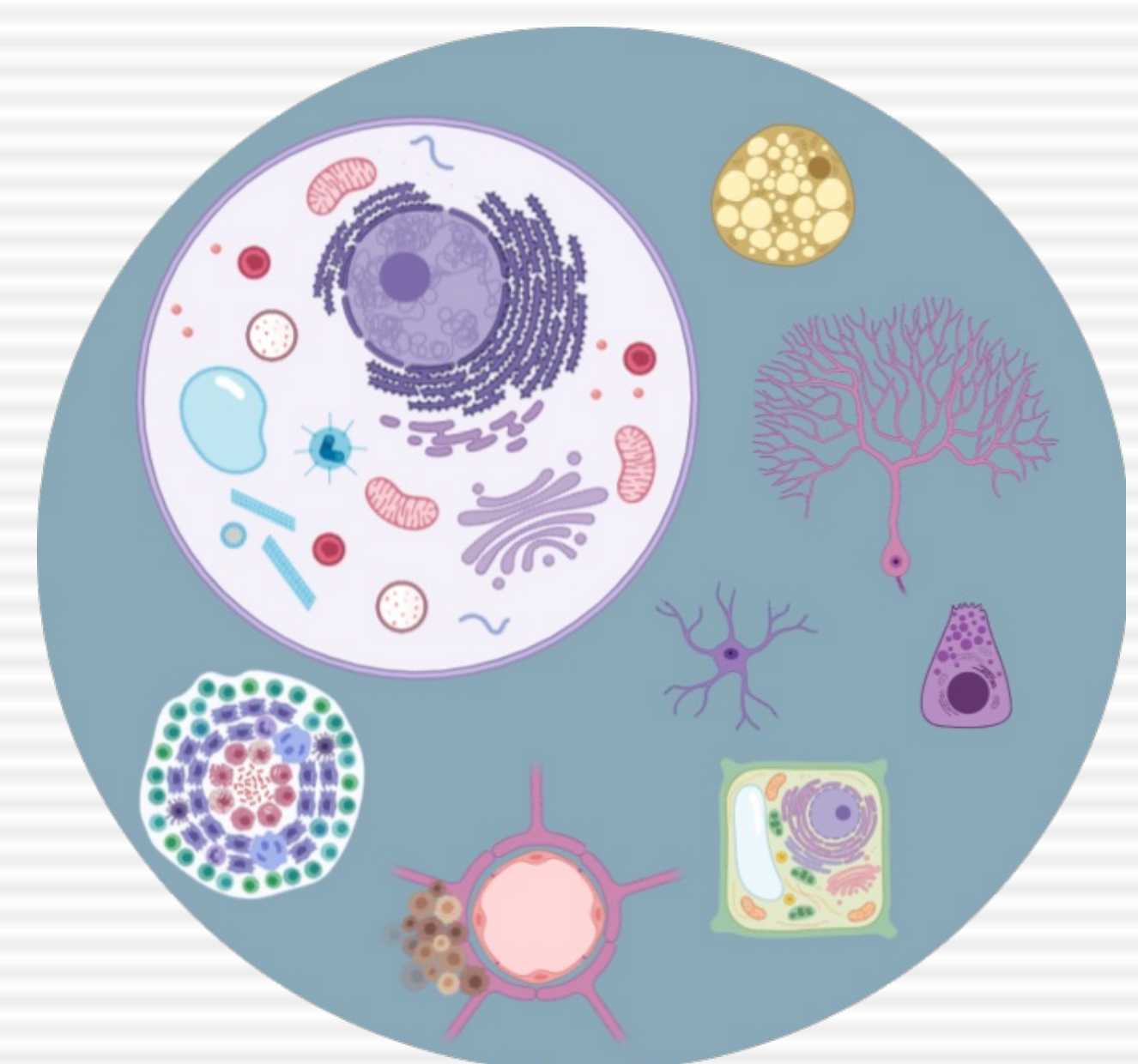


CN101142217B_12 – antagonist receptora CRF1 ze zbioru Google patents

Compound activity against INACTIVE-state GPCRs - orthosteric binding sites



Przykładowe profile aktywności pozwalające na przyporządkowanie testowanego związku do grupy agonistów, antagonistów, lub modulatorów allosterycznych konkretnego receptora GPCR



Laboratorium Modelowania Procesów Komórkowych

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

Skład:

- ❖ dr hab. Dorota Latek
- ❖ mgr inż. Paulina Dragan

Publikacje w 2025:

- ❖ D. Latek and Y. Tutuncu Linking the endocrine system with immunity. *Frontiers in Endocrinology* 16:1638965 (2025).
- ❖ P. Dragan, V. Gratio, T. Voisin, A. Couvineau, D. Latek Non-canonical Gq Activation by Orexin Receptor Type 2 and Lemborexant Observed in Microsecond Molecular Dynamics Simulations. *Scientific Reports* 15, 30899 (2025).
- ❖ D. Latek, K. Prajapati, P. Dragan, M. Merski, P. Osial GPCRVS - AI-driven Decision Support System for GPCR Virtual Screening. *Int. J. Mol. Sci.* 26(5), 2160 (2025).
- ❖ D. Aranda-Garcia, T. M. Stepniowski, 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. Nicoli, U. Orzel, A. Shahraki, J. K. S. Tiemann, V. Ledesma-Martin, F. Nerin-Fonz, S. Soares-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).
- ❖ Gratio, V., Dragan, P., Garcia, L., Saveanu, L., Nicole, P., Voisin, T., Latek, D., & Couvineau, A. Pharmacodynamics of the orexin type 1 (OX1) receptor in colon cancer cell models: A two-sided nature of antagonistic ligands resulting from partial dissociation of Gq. *British Journal of Pharmacology*, 182(7), 1528–1545 (2025).

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
- ❖ Institut Interdisciplinaire en biologie humaine et moléculaire, Belgia