

## Pracownicy – skład osobowy

Prof. dr hab. Sławomir Filipek – kierownik  
Dr Elżbieta Wagner – starszy wykładowca  
Dr Przemysław Miszta – adiunkt  
Dr Aleksandra Gliździńska – były doktorant  
Dr Mariusz Możajew – były doktorant  
Dr Jakub Jakowiecki – były doktorant  
Mgr Urszula Orzeł – doktorant (wspólnie z  
University of Coimbra, Portugalia)  
Mgr Marcin Lorkowski – doktorant  
Mgr Paweł Pasznik – doktorant



## Główne projekty naukowe

- Badanie działania leków i aktywacji/blokowania receptorów GPCR (*G-protein-coupled receptors*), projektowanie nowych leków – receptory kannabinoidowe, histaminowe, serotoninowe, melatoninowe, i inne.
- Badanie działania błonowego kompleksu enzymatycznego  $\gamma$ -sekreazy oraz powstawania  $\beta$ -amyloidu.
- Modelowanie kanałów jonowych (struktura i działanie).
- Modelowanie gruboziarniste białek błonowych w ośrodkach ciągłych.

## Zewnętrzne źródła finansowania badań 2023-2024

- 2022/45/B/NZ7/04246, NCN OPUS-23 „Ligandy allosteryczne i allosteryczno-ortosteryczne (bitopic) receptora histaminowego H4 jako sposób na zwiększenie selektywności i własności stronniczych potencjalnych leków przeciwzapalnych i przeciw-nowotworowych”, 20.01.2023 – 19.01.2027. S. Filipek jako koordynator konsorcjum grup badawczych z trzech instytucji: Uniwersytet Warszawski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Sieć Badawcza ŁUKASIEWICZ (IChP), 2 941 680 PLN.

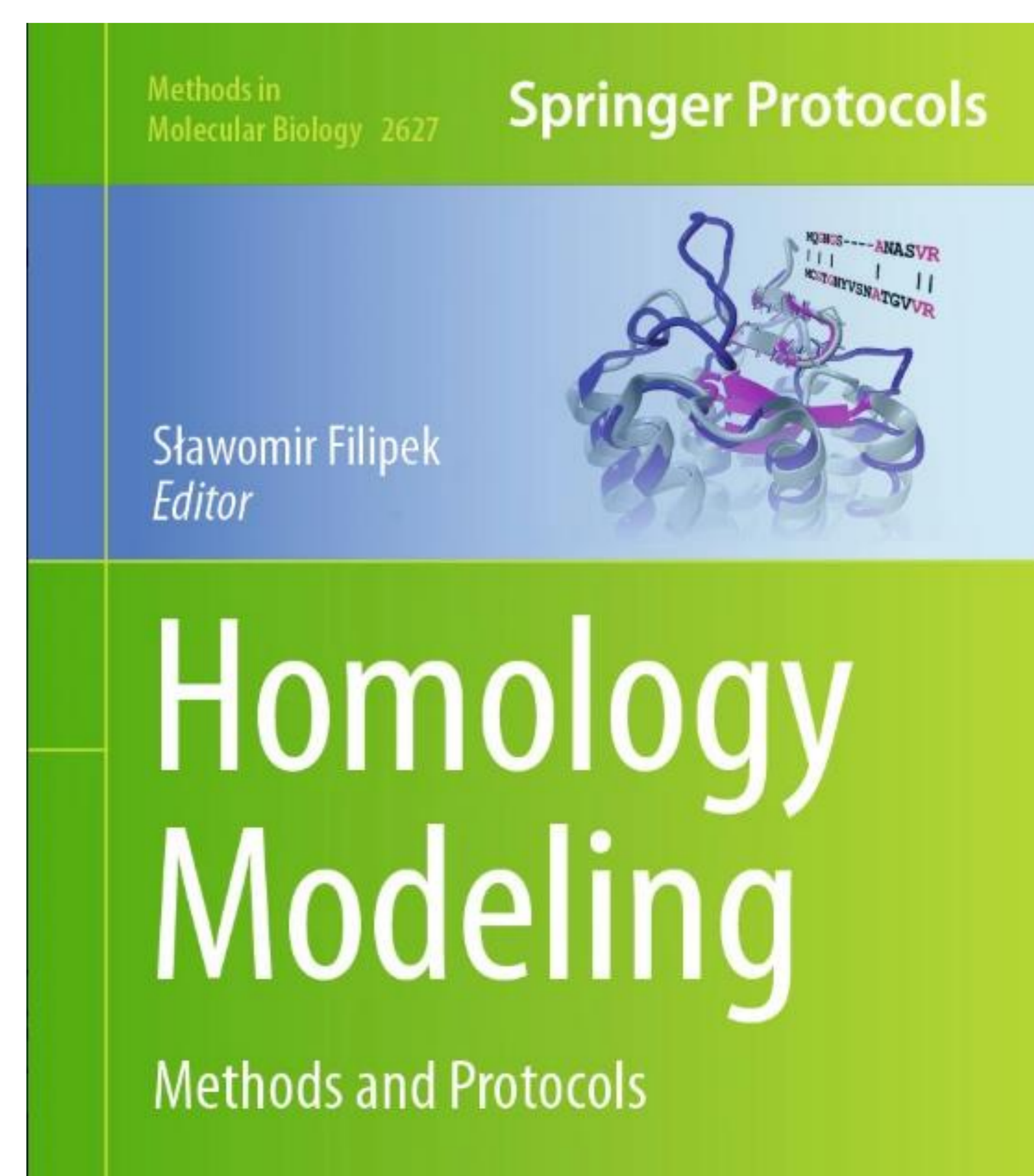
## Rozdziały w książkach 2023

„**Homology Modeling**” Springer Nature (Methods in Molecular Biology series) Ed. S. Filipek (2023):

- N. Gniado, A. Krawczyk-Balska, P. Mehta, P. Miszta, S. Filipek. **Protein homology modeling for the effective drug design.**
- J. Jakowiecki, U. Orzeł, A. Gliździńska, M. Możajew, S. Filipek. **Specificities of protein homology modeling for allosteric drug design.**

## Publikacje 2023-2024

1. U. Orzeł, P. Pasznik, P. Miszta, M. Lorkowski, S. Niewieczerał, J. Jakowiecki, S. Filipek. **GS-SMD server for steered molecular dynamics of peptide substrates in the active site of the  $\gamma$ -secretase complex.** *Nucleic Acids Res.* (2023) 51, W251-W262. doi: 10.1093/nar/gkad409. **IF = 14.9**
2. K. Szot-Karpińska, P. Kudła, U. Orzeł, M. Narajczyk, M. Jönsson-Niedziółka, B. Palys, S. Filipek, A. Ebner, J. Niedziółka-Jönsson. **Investigation of peptides for molecular recognition of C-reactive protein – theoretical and experimental studies.** *Analytical Chemistry* (2023) 95, 14475-14483. DOI: 10.1021/acs.analchem.3c03127. **IF = 8.0**
3. M. Krajewska, M. Możajew, S. Filipek, P. Koprowski. **Interaction of ROMK2 channel with lipid kinases DGKE and AGK: potential channel activation by localized anionic lipid synthesis.** *BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids* (2024) 1869, 159443. DOI: 10.1016/j.bbalip.2023.159443. **IF = 4.8**
4. J. Jakowiecki, U. Orzeł, P. Miszta, K. Młynarczyk, S. Filipek. **Conformational Changes and Unfolding of  $\beta$ -Amyloid Substrates in the Active Site of  $\gamma$ -Secretase.** *Int. J. Mol. Sci.* (2024) 25, 2564. DOI: 10.3390/ijms25052564. **IF = 5.6**

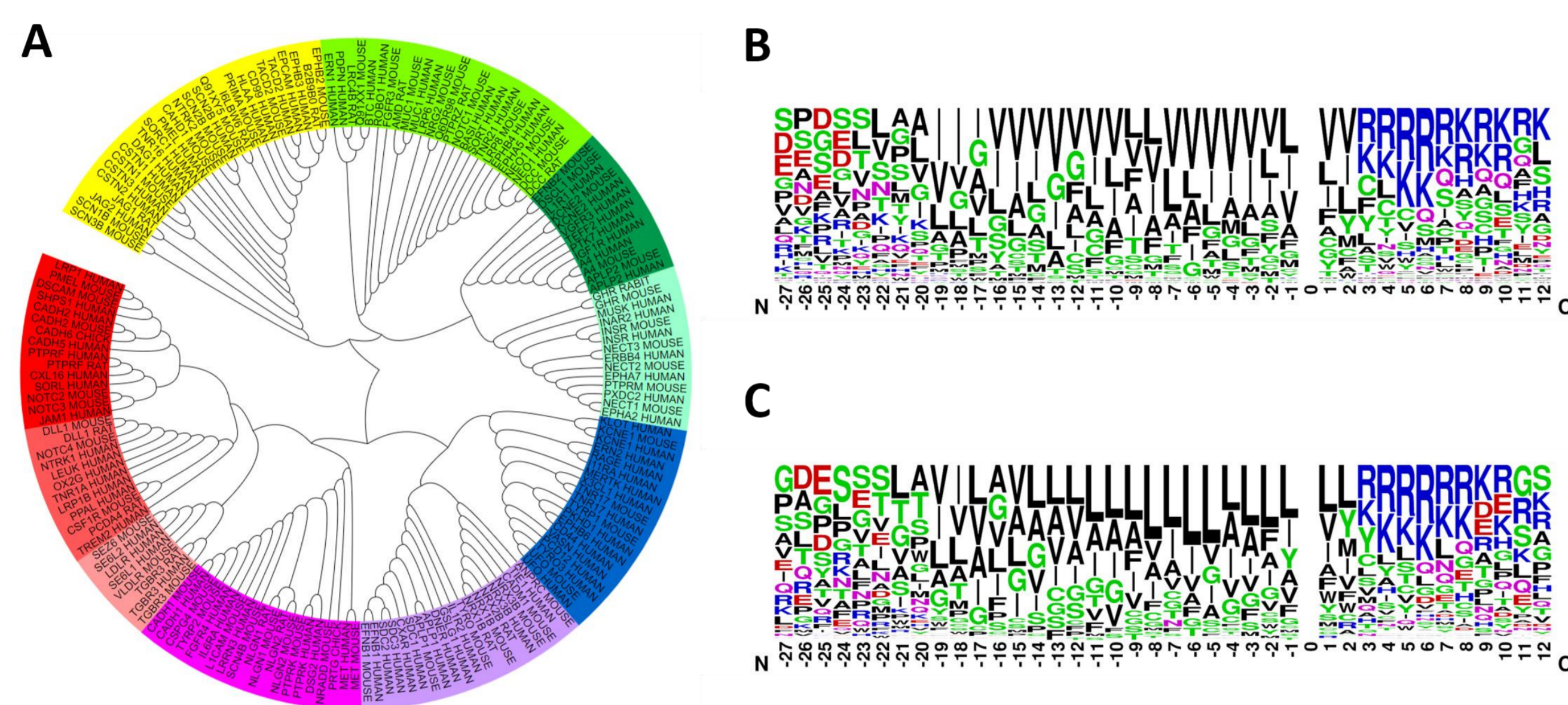


### Wybrane prace naukowe pracowni z lat 2023-2024

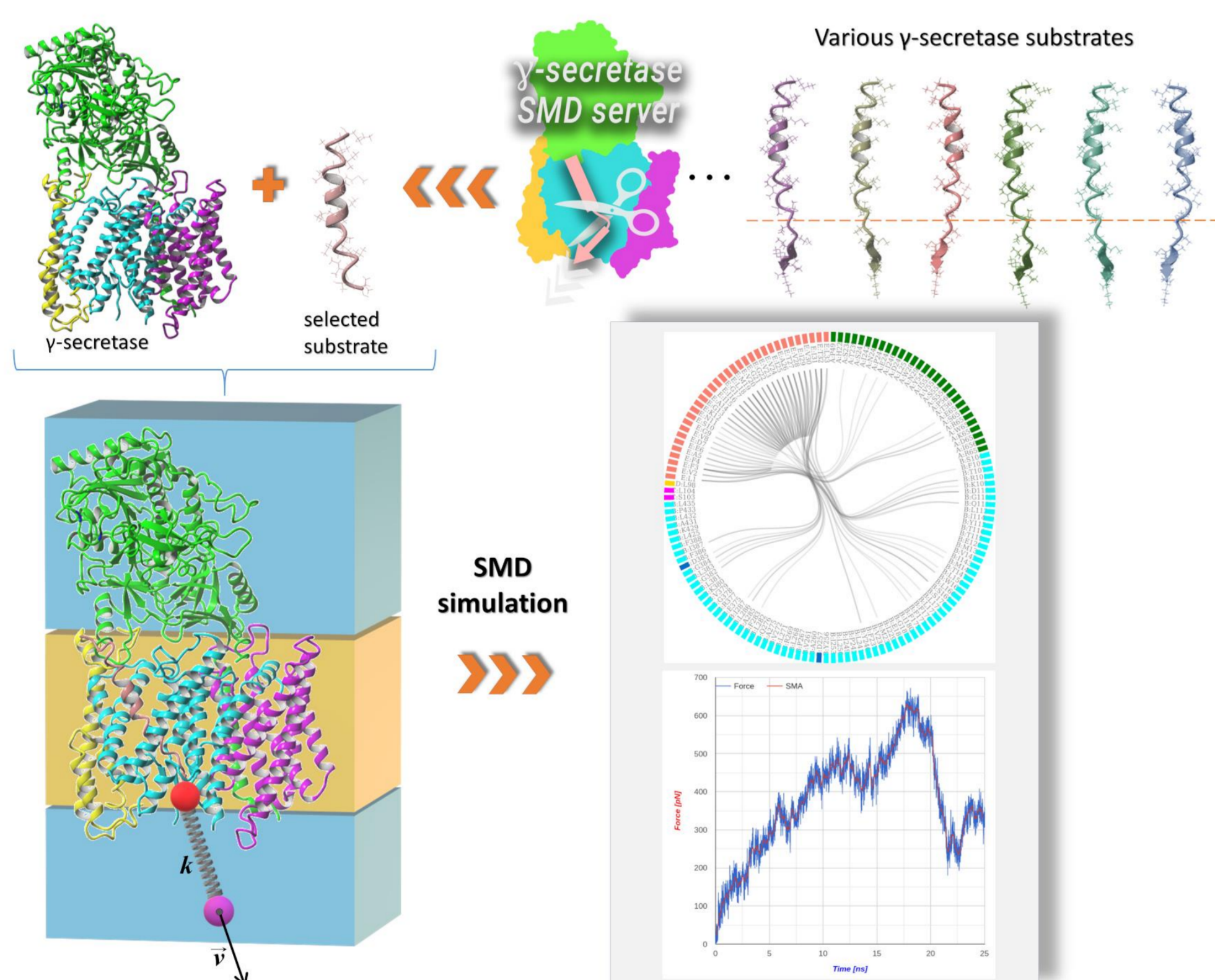
#### Serwer GS-SMD do symulacji rozwijania substratów peptydowych w miejscu aktywnym $\gamma$ -sekreazy

Mechanizm choroby Alzheimera (AD) nie jest jeszcze w pełni poznany pomimo ostatnich postępów w badaniach. AD jest główną przyczyną demencji i charakteryzuje się obecnością płytek amyloidowych, składających się głównie z peptydów  $\beta$ -amyloidi ( $A\beta$ ), w mózgu osób chorych. Zrozumienie procesu cięcia substratów peptydowych w błonie komórkowej, a następnie ich przycinania (*trimming*), może pomóc w selektywnym blokowaniu błonowego enzymu  $\gamma$ -sekreazy (GS) aby zatrzymać nadprodukcję amyloidogennych produktów. GS składa się z czterech białek błonowych, a jedno z nich, presenilina, zawiera miejsce aktywne do cięcia substratów.

Nasz serwer **GS-SMD** (<https://gs-smd.biomodellab.eu/>) umożliwia wybór, cięcie i rozwijanie w miejscu aktywnym GS wszystkich obecnie znanych substratów GS (ponad 170 substratów peptydowych). Pełnoatomowe symulacje SMD przy użyciu zewnętrznej siły (*steered molecular dynamics*) przeprowadzane są w środowisku błona-woda typu *implicit solvent*. [*Nucleic Acids Research*, 2023]



**Substraty enzymu  $\gamma$ -sekreazy.** Substraty zostały pogrupowane wg. podobieństwa sekwencji błonowej. (A) Pierścień wyboru substratów do badań w serwerze GS-SMD. (B) Logo sekwencji substratów z górnej części dendrogramu. (C) Logo sekwencji substratów z dolnej części dendrogramu.

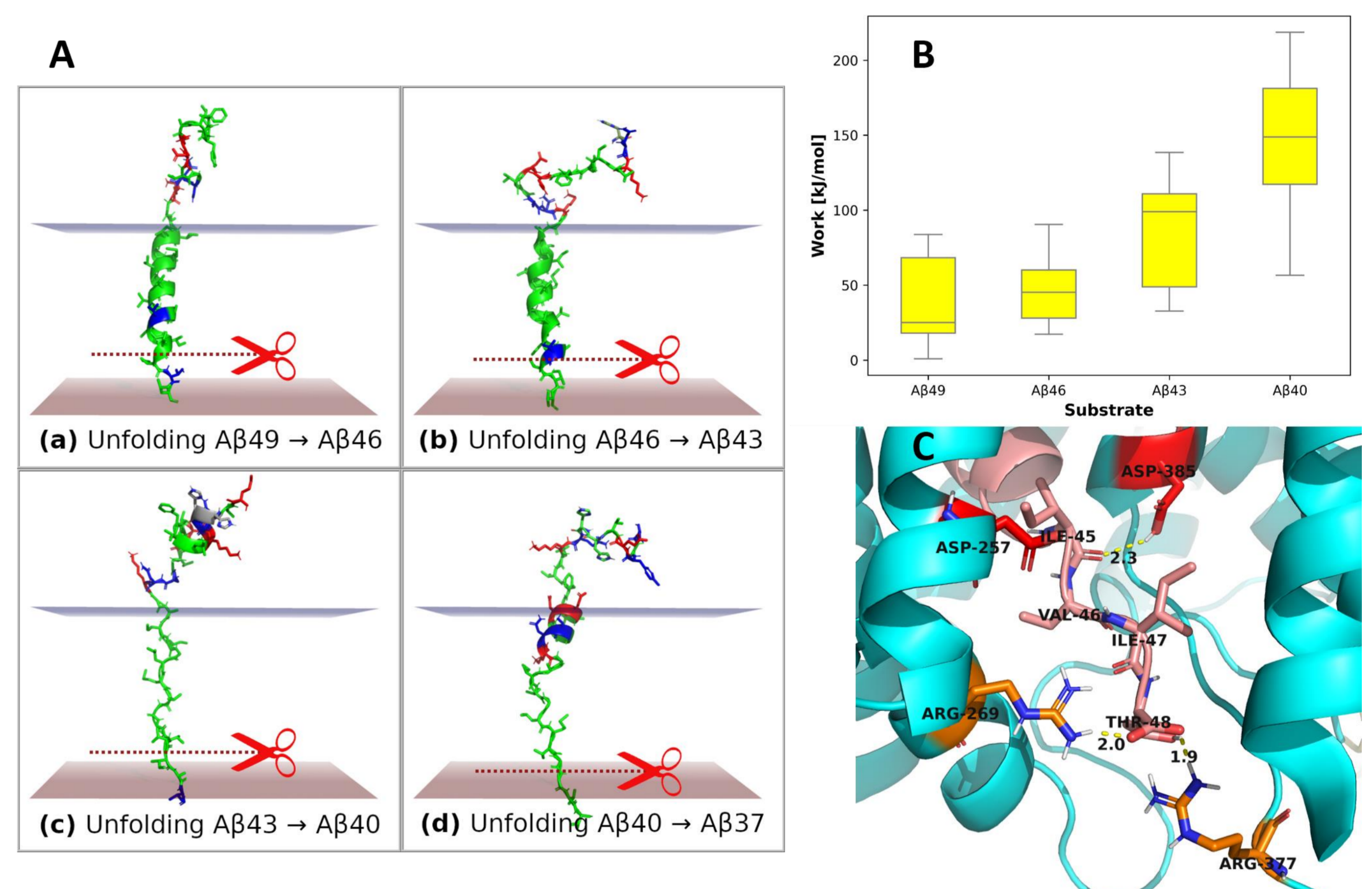


**Schemat działania serwera GS-SMD.** Po wyborze sekwencji substratu zachodzi jej cięcie w wybranym miejscu, wstawienie do struktury kompleksu  $\gamma$ -sekreazy metodą przewleknięcia, rozwijanie helisy substratu metodą SMD, oraz analiza wyników korzystając z wykresów oddziaływań (*flare plot*), zmiany struktury II-rzędowej (*timeline*) oraz wykresów zmiany siły (*F/t*) i wykonanej pracy (*W/t*).

#### Zmiany konformacyjne substratów $\beta$ -amyloidowych w miejscu aktywnym $\gamma$ -sekreazy

Wykorzystując pełnoatomowe symulacje kompleksu  $\gamma$ -sekreazy (GS) w pełnej błonie (*explicit solvent*) jak również w serwerze GS-SMD (*implicit solvent*), zbadaliśmy zmiany konformacyjne szeregu substratów  $\beta$ -amyloidowych w miejscu aktywnym GS. Substraty przycinane są co trzy reszty, ostatecznie prowadząc do  $A\beta_{40}$  i  $A\beta_{42}$ , które są głównymi składnikami płytek amyloidowych w chorobie Alzheimera.

Wykryliśmy istotne różnice w stabilności rozciągniętych C-końców pomiędzy substratami z mniej i bardziej amyloidogennych szlaków cięcia substratów, co może mieć bezpośredni wpływ na ilość produkowanych frakcji amyloidowych. Proponujemy również, że dodatnio naładowane reszty preseniliny-1, ułożone w pobliżu wyjścia produktów, mogą ułatwiać i stabilizować rozciąganie i cięcie substratów. [*Int. J. Mol. Sci.*, 2024]



**Rozwijanie substratów  $\beta$ -amyloidi w miejscu aktywnym  $\gamma$ -sekreazy (GS).** (A) Struktury substratu po rozciągnięciu C-końca (na dole) do następnego cięcia (*trimming*) - GS nie jest widoczne dla uproszczenia rysunku. Reszty polarne i naładowane są w kolorze niebieskim i czerwonym. (B) Na wykresie typu box-plot pokazano pracę wykonaną przy rozciąganiu poszczególnych substratów. (C) Dodatnio naładowane reszty, R269 i R377, mogą ułatwiać rozciąganie i cięcie substratów.

#### Prace doktorskie obronione w 2023 roku

- Aleksandra Gliździńska**, „Identyfikacja miejsc wiążących aktywatory i inhibitory mitochondrialnego kanału potasowego o dużym przewodnictwie aktywowanego jonami wapnia (mitoBK<sub>Ca</sub>)”, TriBioChem.
- Mariusz Możejew**, „Komputerowa analiza przepływu jonów przez antyporter EcCLC i kanał potasowy ROMK oraz identyfikacja miejsca wiążącego fosfatydiloinozytyle w kanale ROMK”, TriBioChem.
- Jakub Jakowiecki**, „Badanie wiązania ligandów do receptora kannabinoidowego CB1 oraz innych lipidowych receptorów GPCR za pomocą metod modelowania molekularnego”.

#### Zdjęcia z konferencji „GPCR structure and function: the present and perspectives for the future”, 3-7.05.2023 Kolymbari, Kreta

