

## Pracownicy – skład osobowy

Prof. dr hab. Sławomir Filipek – kierownik  
Dr Elżbieta Wagner – starszy wykładowca  
Dr Pakhuri Jain (Mehta) – adiunkt  
Dr Przemysław Miszta – adiunkt  
Dr Szymon Niewieczera – postdok  
Mgr Jakub Jakowiecki – doktorant  
Mgr Krzysztof Młynarczyk – doktorant  
Mgr Aleksander Dębiński – doktorant  
Mgr Aleksandra Gliździńska – doktorant (TriBioChem)  
Mgr Mariusz Możejew – doktorant (TriBioChem)  
Mgr Urszula Orzeł – student, wykonawca w grantie  
Mgr Paweł Pasznik – specjalista IT  
Mgr Marcin Lorkowski – specjalista IT



## Główne projekty naukowe

- Badanie działania leków i aktywacji/blokowania receptorów GPCR (*G-protein-coupled receptors*) – receptory kanabinoidowe, histaminowe, dopaminowe itp.
- Badanie działania kompleksu enzymatycznego  $\gamma$ -sekreazy i powstawania  $\beta$ -amyloidu.
- Modelowanie kanałów jonowych (struktura i działanie)
- Budowa serwisów internetowych poświęconych badaniu białek.

## Publikacje 2020-2022

1. M. Berdyński, P. Miszta, K. Safranow, P.M. Andersen, M. Morita, S. Filipek, C. Żekanowski, M. Kuźma-Kozakiewicz, **SOD1 mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis analysis of variant severity**, *Scientific Reports* (2022) 12, 103. IF = 4.379
2. P. Miszta, E. Nazaruk, D. Nieciecka, M. Możejew, P. Krysiński, R. Bilewicz, S. Filipek. **The EcCLC antiporter embedded in the lipidic liquid crystalline films – molecular dynamics simulations and electrochemistry**, *Phys. Chem. Chem. Phys.* (2022) 24, 3066-3077. IF = 3.470
3. Żuk J, Bartuzi D, Miszta P, Kaczor AA, **The Role of Lipids in Allosteric Modulation of Dopamine D2 Receptor - In Silico Study**, *Molecules* (2022) 27, 1335. IF = 4.412
4. O. Michalak, P. Cmoch, A. Leś, M. Cybulski, P. Krzeczyński, K. Trzcńska, P. Miszta, P. Mehta, S. Filipek. **Unexpected Reaction Products of Uracil and Its Methyl Derivatives with Acetic Anhydride and Methylene Chloride**. *J. Org. Chem.* (2021) 86, 14321-14332. IF = 4.354
5. B.S. Choudhary, Sukanya, P. Mehta, S. Bach, S. Ruchaud, T. Robert, B. Josselin, S. Filipek, R. Malik. **Discovery of thiazolidin-4-one analogue as selective GSK-3 $\beta$  inhibitor through structure based virtual screening**. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2021) 52, 128375. IF = 2.823
6. U. Orzeł, J. Jakowiecki, K. Młynarczyk, S. Filipek. **The role of cholesterol in amyloidogenic substrate binding to the  $\gamma$ -secretase complex**, *Biomolecules* (2021) 11, 935. IF = 4.879
7. P. Miszta, P. Pasznik, S. Niewieczera, J. Jakowiecki, S. Filipek. **GPCRsignal: webserver for analysis of the interface between G protein-coupled receptors and their effector proteins by dynamics and mutations**, *Nucleic Acids Res.* (2021) 49, W247-W256. IF = 16.971
8. J. Jakowiecki, R. Abel, U. Orzeł, P. Pasznik, R. Preissner, S. Filipek, **Allosteric Modulation of the CB1 Cannabinoid Receptor by Cannabidiol - A Molecular Modeling Study of the N-Terminal Domain and the Allosteric-Orthosteric Coupling**, *Molecules* (2021) 26, 2456. IF = 4.412
9. P. Mehta, P. Miszta, S. Filipek. **Molecular Modeling of Histamine Receptors – Recent Advances in Drug Discovery**, *Molecules* (2021) 26, 1778. IF = 4.412

## Publikacje 2020-2022 c.d.

10. P. Mehta, P. Miszta, P. Rzodkiewicz, O. Michalak, P. Krzeczyński, S. Filipek. **Enigmatic histamine receptor H4 for potential treatment of multiple inflammatory, autoimmune and related diseases**, *Life* (2020) 10, 50. IF = 2.991
11. J. Jakowiecki, U. Orzeł, S. Chawananon, P. Miszta, S. Filipek. **The hydrophobic ligands entry and exit from the GPCR binding site - SMD and SuMD simulations**, *Molecules* (2020), 25, 1930. IF = 4.412
12. I. Rodríguez-Espigares, M. Torrens-Fontanals, J.K.S. Tiemann, D. Aranda-García, J.M. Ramírez-Anguita, T.M. Stepniewski, N. Worp, A. Varela-Rial, A. Morales-Pastor, B.M. Lacruz, G. Pándy-Szekeres, E. Mayol, R. Fonseca, T. Giorgino, J. Carlsson, X. Deupi, S. Filipek, J.C. Gómez-Tamayo, A. Gonzalez, H. Gutierrez-de-Teran, M. Jimenez, W. Jaspers, J. Kapla, P. Kolb, D. Latek, M. Marti-Solano, P. Matricon, M.T. Matsoukas, P. Miszta, M. Olivella, L. Perez-Benito, S. Ríos, I. Rodríguez-Torrecillas, J. Sallander, A. Szttyler, S. Vasile, P.W. Hildebrand, G. De Fabritiis, D.E. Gloriam, A. Cordini, R. Guixà-González, J. Selent, **GPCRmd uncovers the dynamics of the 3D-GPCRome**, *Nature Methods* (2020) 17, 777-787. IF = 28.547

## Rozdziały w książkach 2020-2022

1. P. Miszta, S. Niewieczera, P. Pasznik, S. Filipek, chapter "**Homology modeling using GPCRM web service**" in book "**G Protein-Coupled Receptor Screening Assays**. Methods and Protocols" (Methods in Molecular Biology series), 2nd Edition, Eds S.A.M. Martins, D.M.F. Prazeres, Springer (2021) pp. 305-321.
2. J. Jakowiecki, P. Miszta, S. Niewieczera, S. Filipek, chapter „**Structural Diversity in Ligand Recognition by GPCRs**”, in book “**GPCRs: Structure, Function, and Drug Discovery**”, B. Jastrzebska and P.S.H. Park (Eds), Elsevier Academic Press 2020, pp. 43-63.

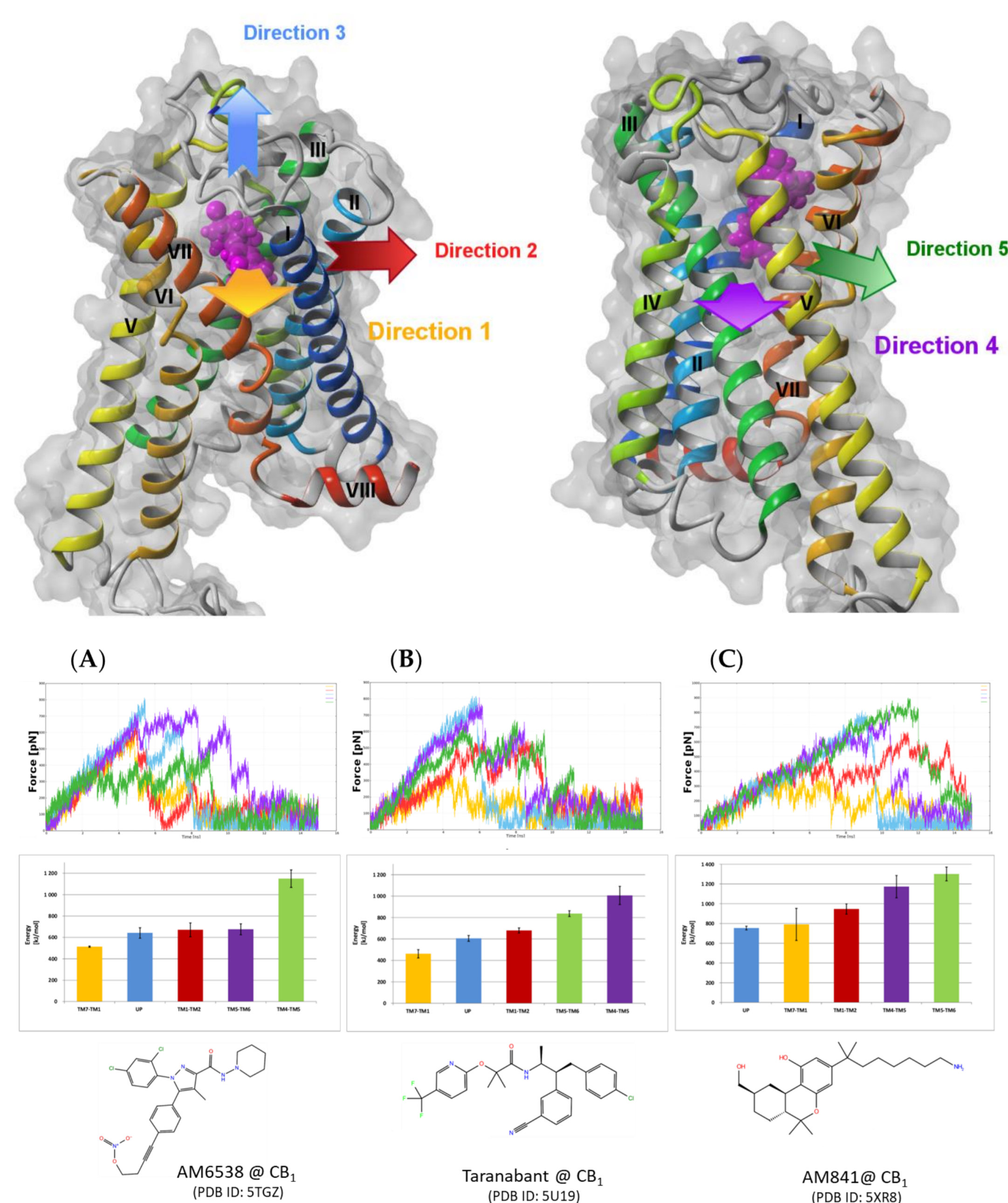
## Zewnętrzne źródła finansowania badań w 2020-2022

1. 2017/25/B/NZ7/02788, NCN OPUS, S. Filipek jako koordynator konsorcjum trzech instytucji, „**Nowe ligandy receptora histaminowego H4 jako potencjalne leki przeciwalergiczne i przeciwzapalne**”, 16.02.2018-15.02.2022. Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii, oraz Warszawski Uniwersytet Medyczny i Instytut Farmaceutyczny, 1 707 400 PLN.
2. 2016/23/B/NZ2/03247, NCN OPUS, „**Badanie mechanizmu proteolizy oraz selektywnego wiązania ligandów do kompleksu  $\gamma$ -sekreazy**”, 18.07.2017-17.07.2021, Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii, 695 500 PLN.

### Wybrane publikacje naukowe pracowni z lat 2020-2022

#### Badania wchodzenia i wychodzenia ligandów hydrofobowych do receptorów GPCR

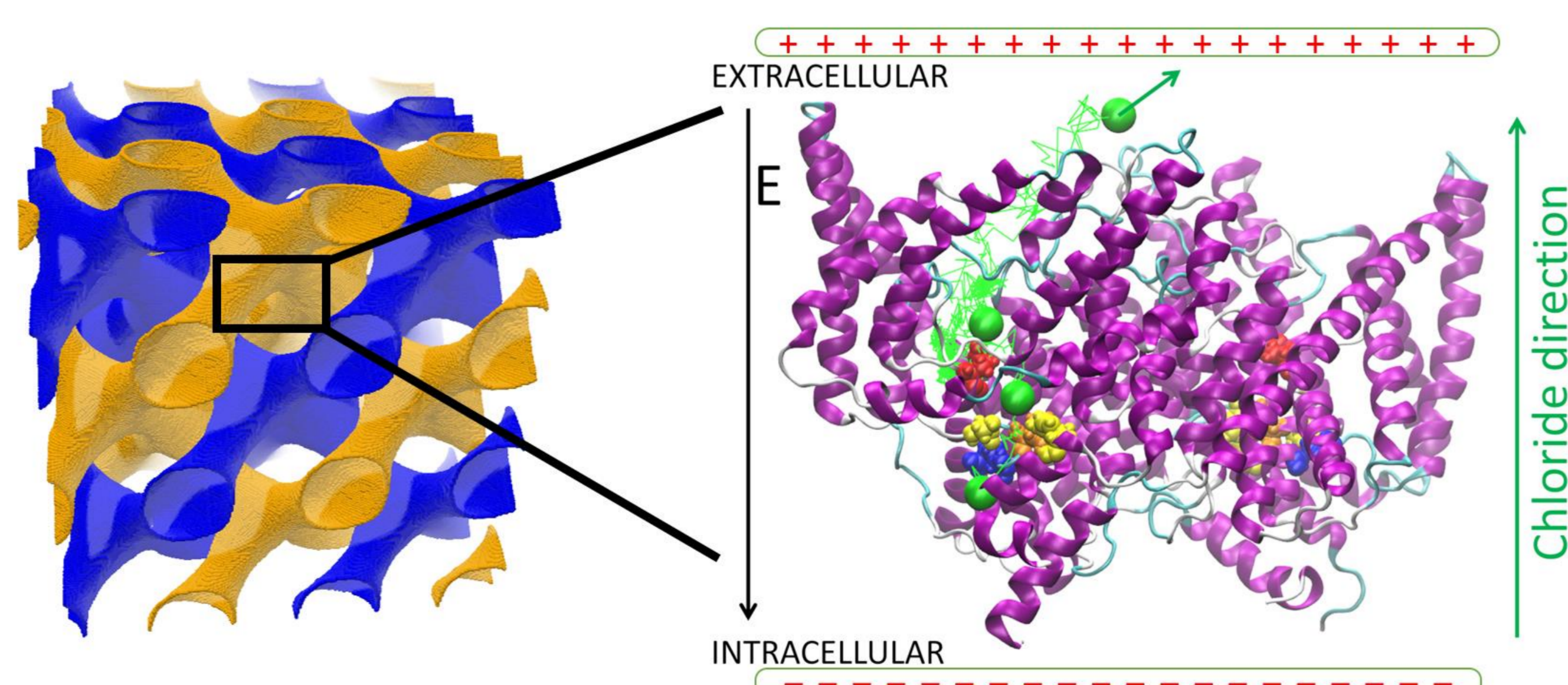
Metodami SMD (*steered molecular dynamics*) i SuMD (*supervised molecular dynamics*) zbadano potencjalne drogi wyjścia i wejścia hydrofobowych ligandów do receptorów GPCR (*G-protein-coupled receptors*). Najmniejsze siły zostały zmierzone dla kierunku pomiędzy transbłonowymi helisami I i VII do błony lipidowej (kierunek 1) oraz do wody (kierunek 3). Niskie siły dla kierunku do wody mogą wynikać z braku domeny zewnątrzkomórkowej w doświadczalnych strukturach tych receptorów. Wychodzenie ligandów do błony komórkowej jest możliwe dzięki ruchom helis. [*Molecules*, 2020]



Panel górny: struktura receptora GPCR z pokazanymi kierunkami wyciągania ligandów metodą SMD. Panel dolny: krzywe F/t (wykresy liniowe) oraz obliczona na ich podstawie praca (wykresy słupkowe) wyciągania trzech różnych ligandów z receptora kanabinoidowego CB<sub>1</sub> w pięciu różnych kierunkach.

#### Badanie działania antyportera EcCLC w fazach kubicznych

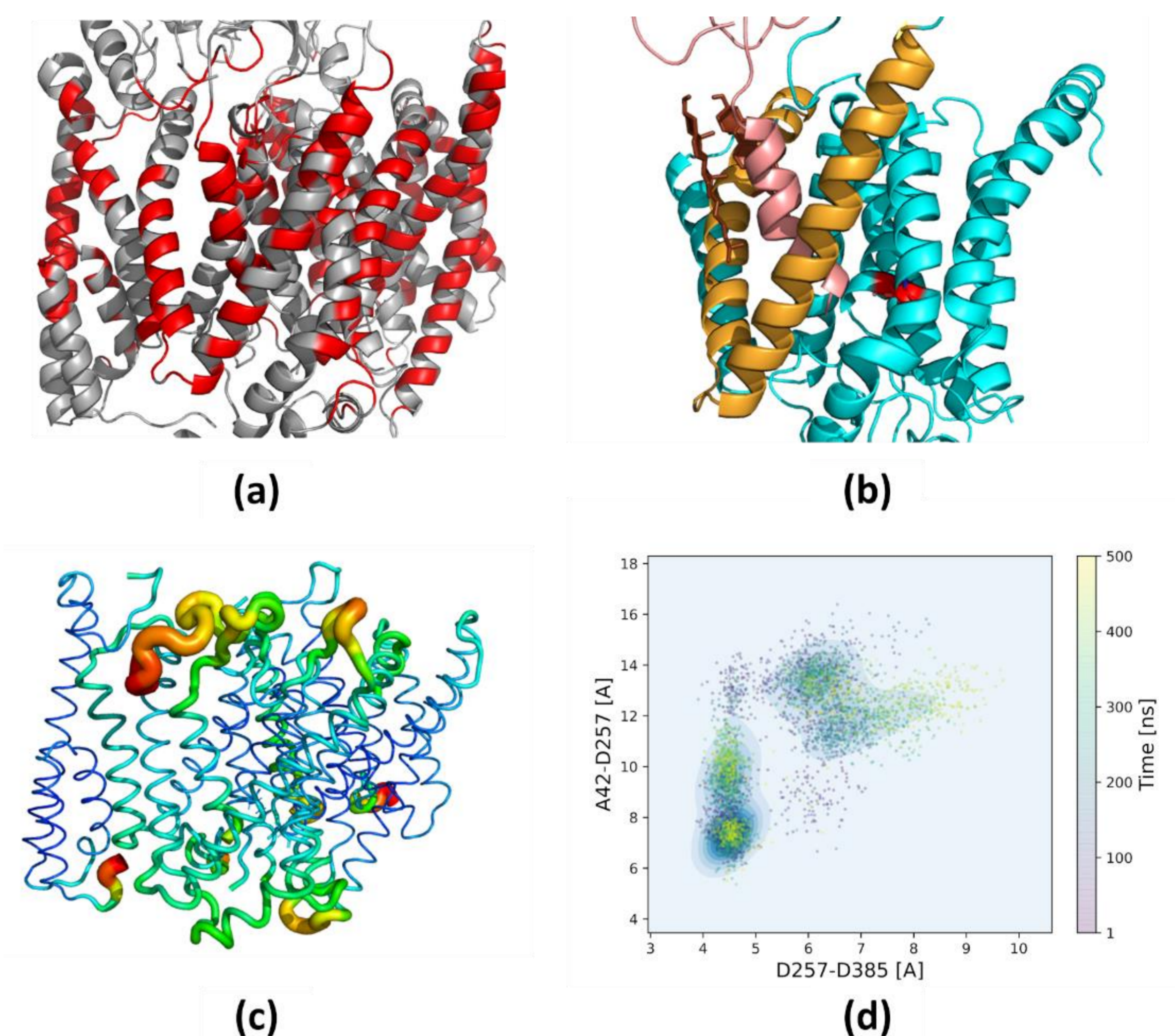
Antyporter *E. coli* CLC-1 (EcCLC), przenoszący w przeciwnych kierunkach dwa jony chlorkowe na jeden proton, został zbadany metodami elektrochemicznymi oraz metodami dynamiki molekularnej. Wykazano, w jaki sposób i jaką drogą zachodzi przenoszenie jonów, oraz w jaki sposób działa mechanizm bramkujący. Badany układ może służyć jako modelowy czujnik elektrochemiczny zawierający białka błonowe. [*Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2022]



Po lewej: struktura fazy kubicznej Pn3m z dwiema niezależnymi sieciami kanałów wodnych. Antyporter EcCLC został wbudowany do dwuwarstwy lipidowej rozdzielającej obie sieci kanałów wodnych. Po prawej: dimer antyportera EcCLC z pokazanym ruchem jonów chlorkowych (zielone sfery) w kierunku potencjału dodatniego.

#### Rola cholesterolu w wiązaniu amyloidogennych substratów do kompleksu $\gamma$ -sekreazy

Symulacje dynamiki molekularnej kompleksu  $\gamma$ -sekreazy z substratami amyloidogennymi A $\beta$ , mającymi wpływ na powstawanie choroby Alzheimera, pozwoliły zbadać wpływ cholesterolu na te procesy. Odkryto również różnice pomiędzy substratami A $\beta_{43}$  i A $\beta_{45}$  w miejscu aktywnym kompleksu pod względem stopnia upakowania reszt oraz odległości między przecinaniem wiązaniem a resztami katalitycznymi. [*Biomolecules*, 2021]

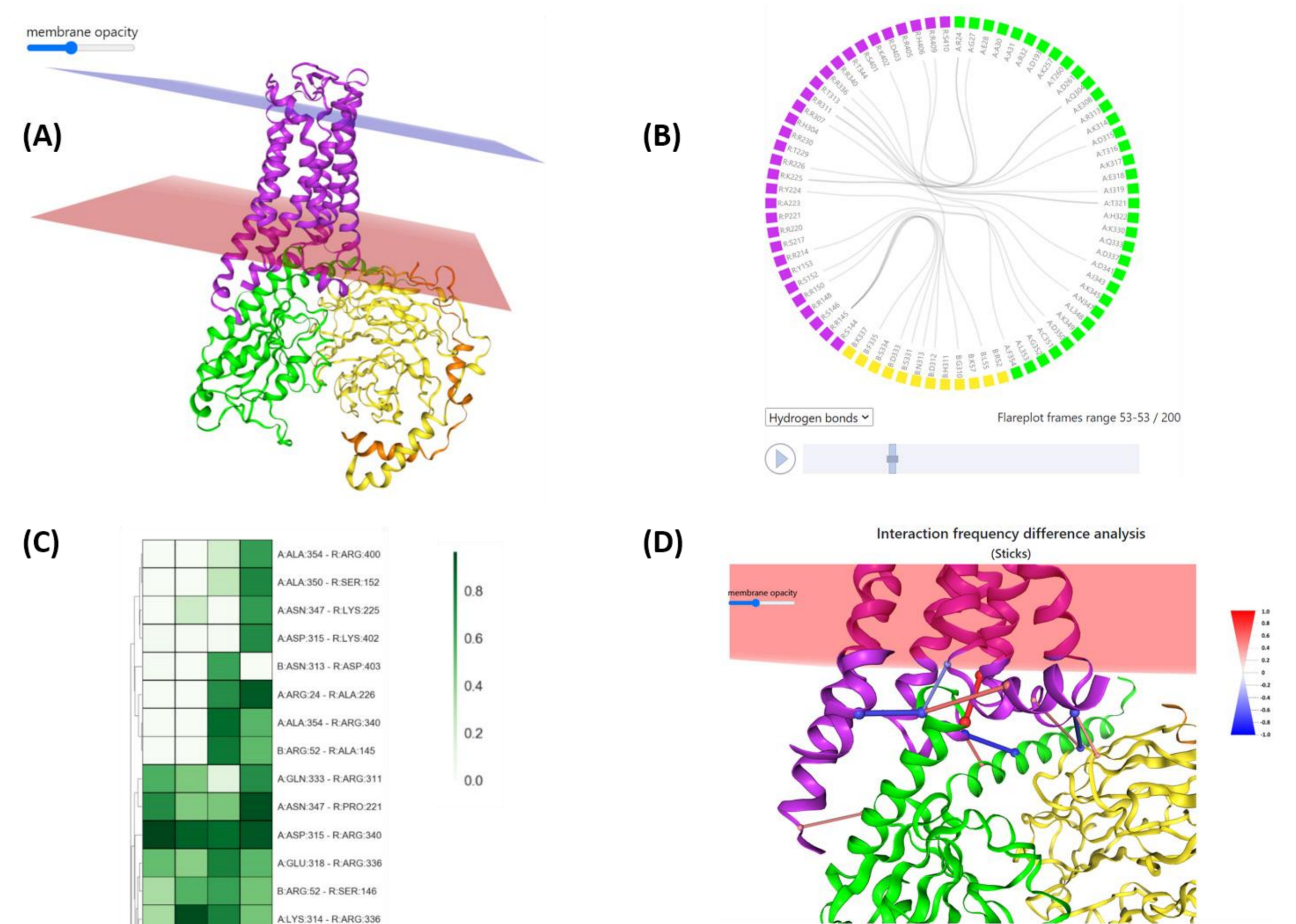


Ilustracja uzyskanych wyników: (a) szczegółowa mapa miejsc wiązania cholesterolu (kolor czerwony); (b) zmiana ustawienia substratu w miejscu wiążącym przez jego bezpośredni kontakt z cholesterolami; (c) wyznaczenie różnic w ruchliwości substratów w miejscu wiążącym, zwłaszcza przy wysokim stężeniu cholesterolu; (d) zbadanie różnic w upakowaniu reszt w miejscu aktywnym kompleksu.

#### Serwis GPCRsignal

<https://gpcrsignal.biomodellab.eu/>

Skonstruowany serwis internetowy GPCRsignal służy do badania oddziaływania błonowych receptorów GPCR (*G protein-coupled receptors*) z białkami efektorowymi, czyli białkami G oraz arestynami, które przenoszą sygnał do wnętrza komórki. [*Nucleic Acids Research*, 2021]



Analiza online uzyskanych trajektorii w serwisie GPCRsignal. (A) wizualizacja struktury kompleksu z trymerem białka G. (B) FlarePlot pokazujący oddziaływania receptora z białkiem efektorowym. (C) Mapa porównawcza HeatMap dla oddziaływań z 4 trajektorii, dwie z mutacjami i dwie bez nich. (D) Struktura z przecinkami pokazującymi zmiany w oddziaływaniach po wprowadzeniu mutacji. Rozmiar i kolor przecinków odpowiada zmianom częstości występowania oddziaływań.