

## **Badanie mechanizmu proteolizy oraz selektywnego wiązania ligandów do kompleksu gamma-sekretazy**

Głównym celem projektu jest badanie mechanizmu cięcia APP (*amyloid precursor protein*) przez błonowy enzym  $\gamma$ -sekretazy, składający się z czterech błonowych białek: katalitycznej preseniliny PS1, oraz PEN-2, APH-1 i nikastryny. W tym celu zostaną wykorzystane najnowsze struktury tego kompleksu uzyskane dzięki zastosowaniu niskotemperaturowej mikroskopii elektronowej (cryo-EM). Ostatnie lata przyniosły znaczny postęp w rozwoju strategii zmniejszania produkcji, agregowania i toksyczności beta-amyloidu ( $A\beta$ ), ale wciąż nieznanym jest pełny mechanizm powstawania  $A\beta$ , który jest głównym składnikiem tzw. złogów amyloidowych znajdujących w mózgach pacjentów z chorobą Alzheimera (*Alzheimer's disease* – AD). Choroba ta dotyka coraz więcej osób, a związane jest to ze starzeniem się społeczeństwa i rozwojem tzw. chorób cywilizacyjnych. Obecnie ok. 30 milionów ludzi cierpi na tę chorobę.

W naszych badaniach zostaną także określone efekty korelacyjne wiązania APP na całą strukturę kompleksu  $\gamma$ -sekretazy oraz wpływ niektórych mutacji znajdujących się w pobliżu miejsca aktywnego na procesowanie APP. Wpływ lipidów na stabilność kompleksu APP z  $\gamma$ -sekretazą zostanie zbadany w typowej dwuwarstwie lipidowej oraz w tzw. tratwach lipidowych tj. obszarach błony o znacznej sztywności. Symulacje dynamiki molekularnej pozwolą również na sprawdzenie w jaki sposób woda dociera do położonego głęboko w błonie miejsca aktywnego.

$\gamma$ -Sekretaza jest proteazą wykonującą cięcie różnorodnych substratów (około 90) wewnątrz błony komórkowej i w związku z tym jest zaangażowana w wiele różnych procesów fizjologicznych oraz wiele chorób takich jak choroba Alzheimera lub procesy nowotworowe. Całkowita inhibicja  $\gamma$ -sekretazy byłaby jednak niekorzystna z powodu blokowania innych ścieżek sygnałowych np. rodziny receptorów Notch, dlatego wskazane jest poszukiwanie selektywnych modulatorów  $\gamma$ -sekretazy. Uzyskane wyniki mogą pozwolić na zaprojektowanie modulatorów, które będą mogły selektywnie wpływać na procesowanie APP nie zaburzając proteolizy innych substratów, co przyczyni się do powstrzymania rozwoju choroby Alzheimera. Będziemy także poszukiwać wielocelowych ligandów zdolnych modulować wiązanie APP do  $\gamma$ -sekretazy jak również blokować agregację  $A\beta$ .