

Pracownicy – skład osobowy

Prof. dr hab. Sławomir Filipek – kierownik
Dr Elżbieta Wagner – starszy wykładowca
Dr Przemysław Miszta – adiunkt
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 γ -sekreazy oraz powstawania β -amyloidu.
- Modelowanie kanałów jonowych (struktura i działanie).
- Modelowanie gruboziarniste białek błonowych w ośrodkach ciągłych.

Zewnętrzne źródła finansowania badań 2024-2025

- 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.

Rozdział w książce 2025

- A.B. Caniceiro, U. Orzeł, N. Rosário-Ferreira, S. Filipek, I.S. Moreira. "**Leveraging Artificial Intelligence in GPCR activation studies: computational prediction methods as key drivers of knowledge**" in book "**Protein Supersecondary Structures: Methods and Protocols**", (Methods in Molecular Biology series, vol. 2870), Ed. A.E. Kister, Springer Nature (2025) pp. 183-220. DOI: 10.1007/978-1-0716-4213-9_10.

Publikacje 2024-2025

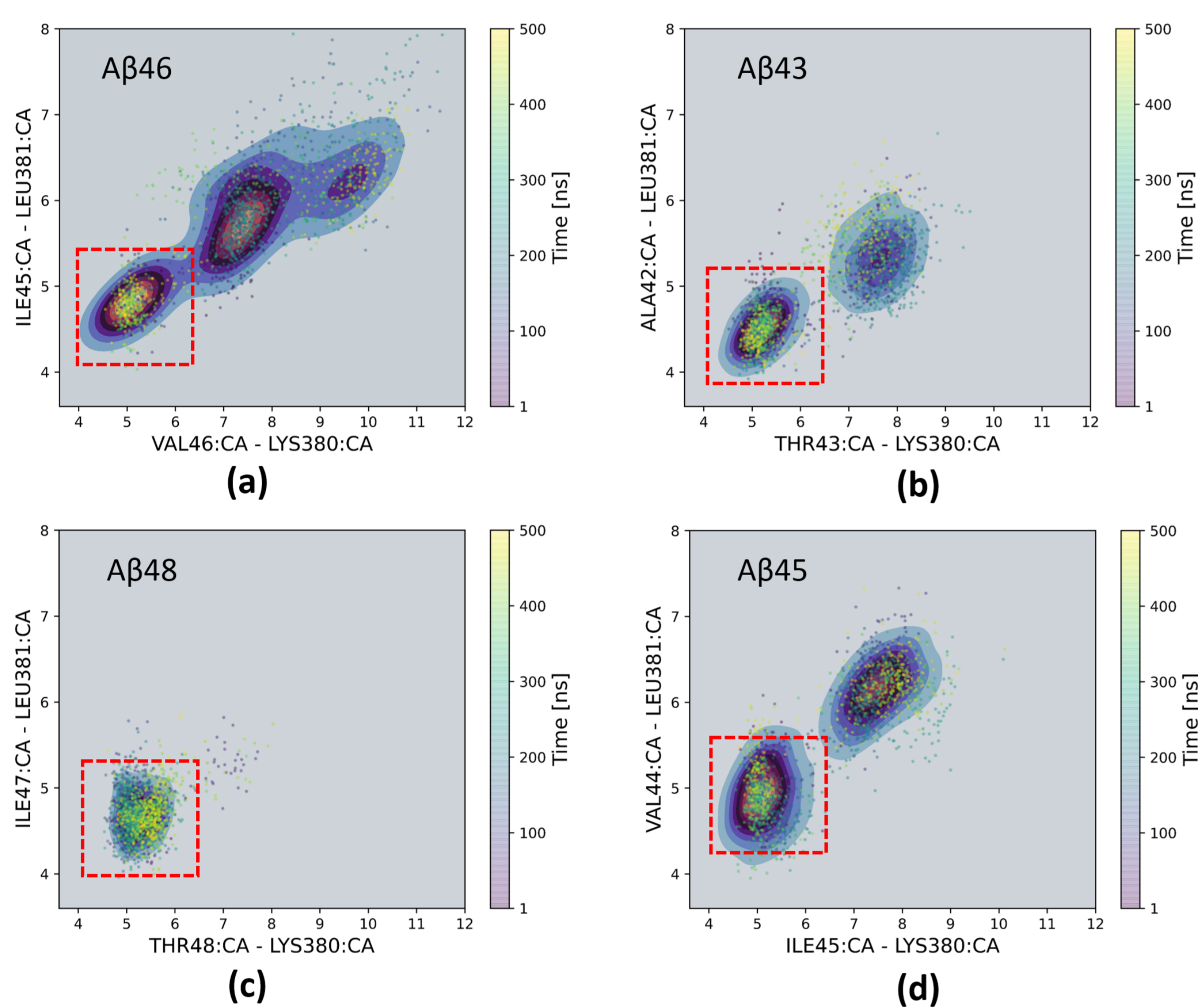
1. J. Jakowiecki, U. Orzeł, P. Miszta, K. Młynarczyk, S. Filipek. **Conformational Changes and Unfolding of β -Amyloid Substrates in the Active Site of γ -Secretase**. *International Journal of Molecular Sciences*. (2024) 25, 2564. DOI: 10.3390/ijms25052564. IF = 5.6
2. M. Krajewska, M. Możajew, S. Filipek, 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
3. O. Michalak, S. Żurawicka, M. Kubiszewski, P. Krzeczynski, A. Leś, S. Filipek, M. Cybulski. **Experimental verification of halomethyl carbinol synthesis from carbonyl compounds using a $TiCl_4$ -Mg bimetallic complex promoter**. *RSC Advances* (2024) 14, 39609-39617. DOI: 10.1039/d4ra07250. IF = 3.9
4. D. Aranda-García, T.M. Stepniewski, M. Torrens-Fontanals, A. García-Recio, M. Lopez-Balastegui, B. Medel-Lacruz, A. Morales-Pastor, A. Peralta-García, M. Dieguez, D. Sotillo-Nuñez, T. Ding, M. Drabek, C. Jacquemard, J. Jakowiecki, W. Jaspers, M. Jiménez-Rosés, V. Jun-Yu-Lim, A. Nicoli, U. Orzeł, A. Shahraki, J.K.S. Tiemann, V. Ledesma-Martin, F. Nerín-Fonz, S. Suarez-Dou, O. Canal, G. Pándy-Szekeres, J. Mao, D.E. Gloriam, E. Kellenberger, D. Latek, R. Guixà-González, H. Gutiérrez-de-Terán, I.G. Tikhonova, P.W. Hildebrand, M. Filizola, M.M. Babu, A. di Pizzo, 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* (2025), 16, 2020. DOI: 10.1038/s41467-025-57034-y. IF = 14.7
5. U. Orzeł, C.A.V. Barreto, S. Filipek, I.S. Moreira. **GPCR Oligomerization Across Classes: $A_{2A}R$ -Mediated Regulation of mGlu5R Activation**. *Journal of Biological Macromolecules* (2025) accepted. IF = 7.7
6. T. Laasfeld, F. Wunsch, A.E. Apostolakou, A. García-Recio, G. Pándy-Szekeres, S. Filipek, M.Y. Niv, J. Selent, D.E. Gloriam, M. Bermudez. **A bio.tools collection for GPCR online resources**. *British Journal of Pharmacology* (2025) accepted. DOI: 10.1111/bph.17461. IF = 6.8



Wybrane prace naukowe pracowni z lat 2024-2025

Zmiany konformacyjne substratów β -amyloidowych w miejscu aktywnym γ -sekreazy

Wykorzystując pełnoatomowe symulacje dynamiki molekularnej (MD) kompleksu γ -sekreazy (GS) w pełnej błonie (*explicit solvent*) jak również w serwerze GS-SMD (*implicit solvent*), zbadaliśmy zmiany konformacyjne szeregu substratów β -amyloidowych ($A\beta$) w miejscu aktywnym GS. Wykryliśmy istotne różnice w stabilności rozciągniętych C-końców pomiędzy substratami z mniej ($A\beta_{46}$ i $A\beta_{43}$) i bardziej ($A\beta_{48}$ i $A\beta_{45}$) amyloidogennych szlaków cięcia substratów, co może mieć bezpośredni wpływ na ilość produkowanych frakcji amyloidowych. [Int. J. Mol. Sci., 2024]

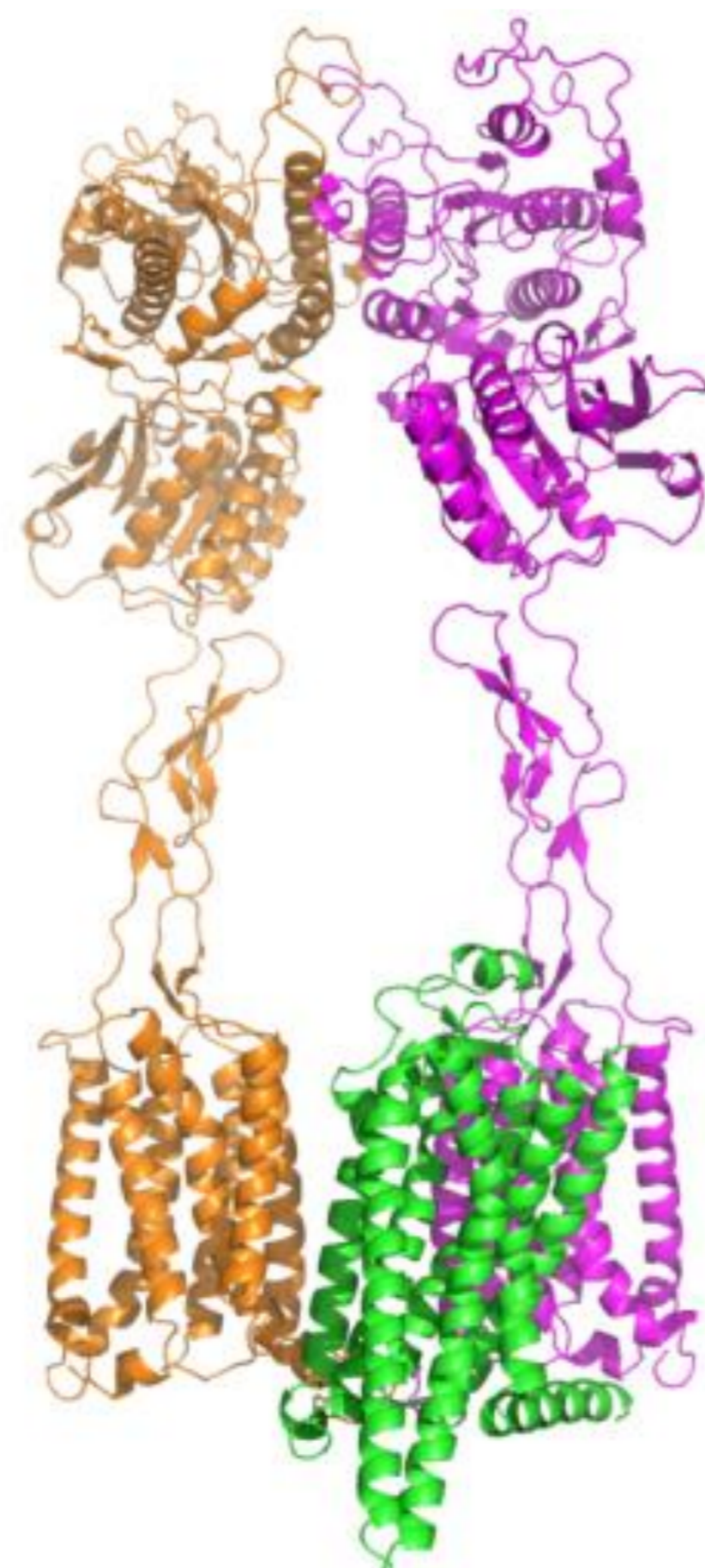


Poziomicowe wykresy typu scatter plot pokazujące odległości między atomami C α (CA) wybranych reszt z substratu i PS-1 (jednostki katalitycznej kompleksu GS). Każdy panel jest uśredniony z dwóch symulacji MD. Czerwony kwadrat wskazuje najkrótsze odległości między powyższymi resztami z możliwością utworzenia β -kartki złożonej z czterech reszt: n i n-1 C-końca substratu i reszt 380–381 PS-1.

Regulacja aktywności receptora glutaminianowego mGlu₅R przez receptor adenozynowy A_{2A}R

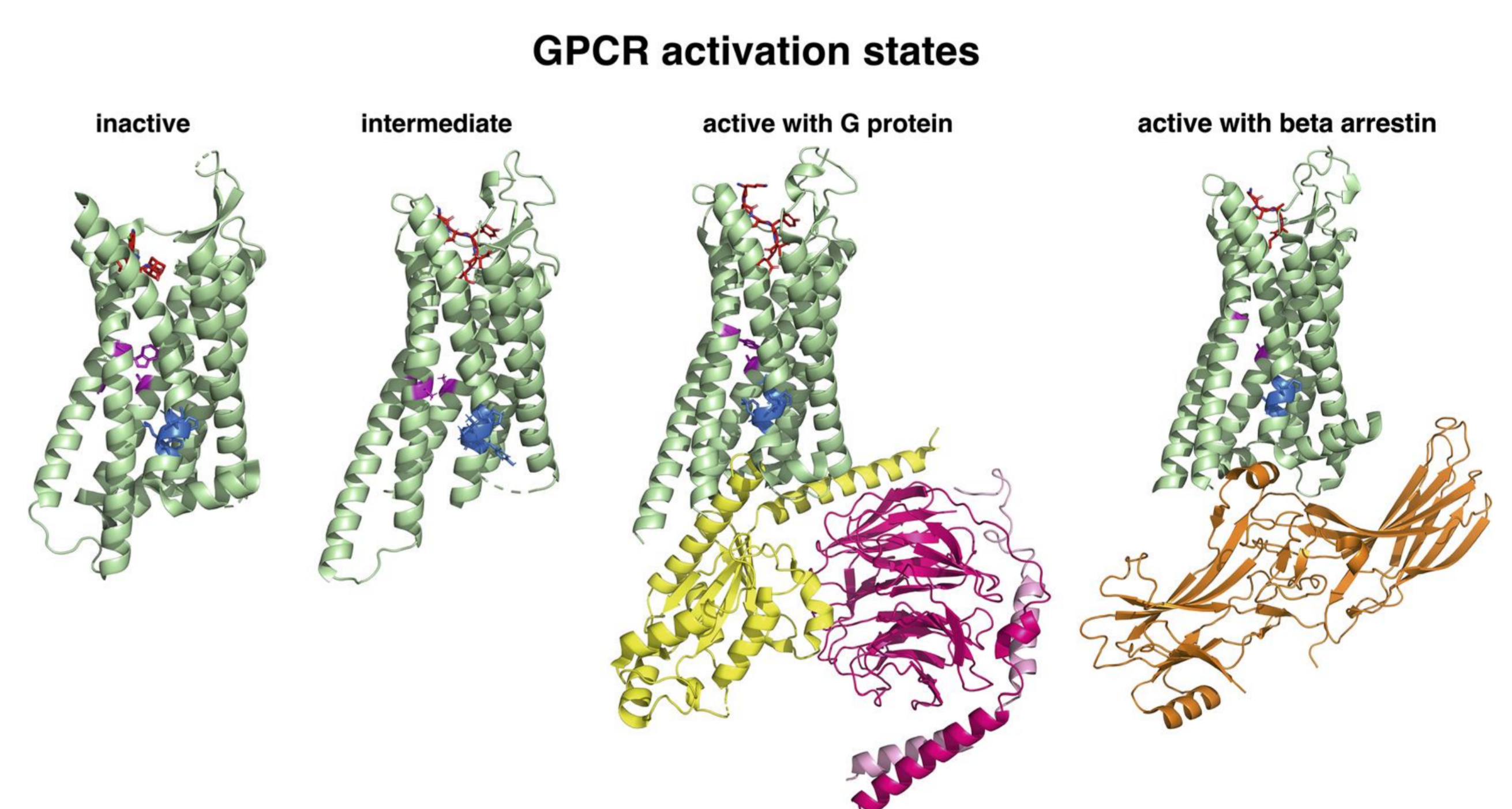
Receptor adenozynowy A_{2A}R (A_{2A}R), z rodziny A receptorów GPCR, bierze udział w chorobach neurologicznych, w tym w chorobie Parkinsona i Alzheimera, a także jest powiązany z zakażeniem SARS-CoV-2. Ostatnie badania wykazały jego oligomeryzację z metabotropowym receptorem glutaminianu typu 5 (mGlu₅R), z rodziny C, który występuje w formie homodimerycznej. W pracy wykazano, że nieaktywny A_{2A}R w oligomerze blokuje transbłonową helisę TM6 mGlu₅R, która jest kluczowa dla aktywacji. Po aktywacji receptora A_{2A}R interfejs oligomeru ulega zmianie konformacyjnej, odsłaniając mGlu₅R-TM6 i umożliwiając aktywację tego receptora. [J. Biol. Macromol., 2025]

Najbardziej prawdopodobny model oligomeru receptorów GPCR w stanie nieaktywnym. Receptor A_{2A}R (rodzina A) jest w kolorze zielonym a dimer receptora mGlu₅R (rodzina C z dużą domeną zewnątrzkomórkową typu Venus fly trap domain) w kolorach pomarańczowym i fioletowym.

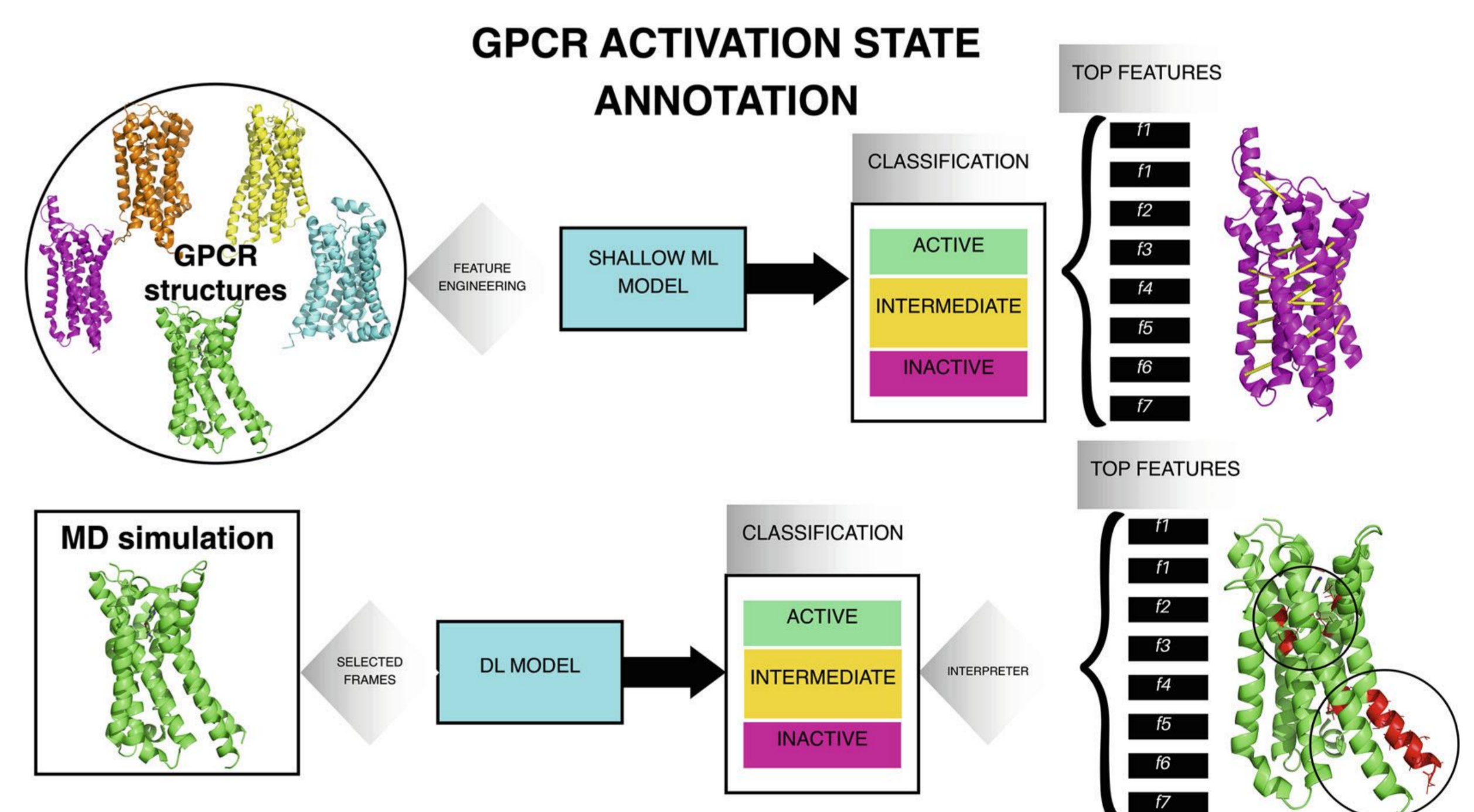


Zastosowanie metod AI do przewidywania stanów aktywacji receptorów GPCR

Receptory GPCR (*G Protein-Coupled Receptors*) to kluczowe białka błonowe biorące udział w sygnalizacji komórkowej i stanowiące atrakcyjne cele dla interwencji farmakologicznych. W tym rozdziale zostało pokazane, w jaki sposób integracja metod AI (ML i DL) z badaniami nad receptorami GPCR nie tylko pogłębia naszą wiedzę na temat ich dynamicznych właściwości, ale także otwiera ogromny potencjał dla rozwoju i badań farmaceutycznych w poszukiwaniu nowszych, lepszych środków terapeutycznych. [Methods in Molecular Biology, 2025]



Receptor GPCR w różnych stanach aktywacji. Aktywność GPCR, która opiera się na przegrupowaniu konformacyjnym indukowanym przez ligand, określa stan aktywności. Ligandy są pokazane na czerwono, zaś mikroprzełączniki na niebiesko i fioletowo.



Schematyczne przedstawienie protokołów do predykcji stanu aktywacji receptorów GPCR. Płytkie modele ML są używane do badania struktur statycznych i wymagają ręcznego wyznaczenia cech. Modele DL zostały użyte do analizy trajektorii symulacji MD. Zastosowanie interpreterów umożliwia identyfikację cech, takich jak pary odległości, fragmenty helis lub grupy aminokwasów (przedstawione w kółkach).

Kierownictwo prac dyplomowych 2024-2025

- Zuzanna Milczarska, **Badanie oddziaływania tabernantalogu z receptorem serotoninowym 5-HT_{2A}**, Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii, 2024, inżynierska z Chemii Medycznej.
- Adam Margas, **Comparative study of effect of the psychoactive tryptamines on the serotonin 5-HT_{2A} receptor**, Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii, 2024, inżynierska z Chemii Medycznej.
- Katarzyna Polak, **Investigation of the interactions between multifunctional CacyBP/SIP protein and ERK2 kinase**, Uniwersytet Warszawski, Wydział Fizyki, 2025, magisterska.