Politechnika Łódzka
Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej

Łódź, 10.01.2020

dr hab. inż. Małgorzata Szczesio
Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej
Wydział Chemiczny
Politechnika Łódzka
90-924 Łódź
ul. Żeromskiego 116

Recenzja rozprawy doktorskiej

Recenzowana rozprawa doktorska mgr Mateusza Jabłońskiego pt.: *„Poszukiwanie zależności pomiędzy strukturą a aktywnością biologiczną ligandów wybranych receptorów serotoninowych"* została wykonana w Zespole Biokrystalografii Zakładu Krystalochemii i Krystalofizyki Wydziału Chemii pod kierunkiem Pani dr hab. Justyny Kalinowskiej-Tłuścik na Uniwersytecie Jagiellońskim.

Serotonina jest związkiem, który reguluje funkcje w organizmie odpowiedzialne m.in. stany emocjonalne, sen, ból. Złe funkcjonowanie objawia się chorobami psychicznymi takimi jak depresją, schizofrenia, stany lękowe. Poszukiwanie nowych aktywnych związków, dokowanie oraz określanie farmakoforu pozwala na poznanie mechanizmu działania ligandów

Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A27
tel. 42 631 31 17, e-mail: malgorzata.szynkowska@p.lodz.pl

HR EXCELLENCE IN RESEARCH

receptorowych jak i budowy samego receptora. Długołańcuchowe pochodne arylopiperazyn (LCAP) są znanymi związkami oddziałującymi z receptorami serotoninowymi, działające na ośrodkowy układ nerwowy.

Celem pracy była identyfikacja cech strukturalnych ligandów z klasy długołańcuchowych arylopiperazyn. Do osiągnięcia celu Doktorant określił nowe struktury krystaliczne dla wybranych związków, dokonał dokowania do modeli receptorów, przeanalizował bazę krystalograficzną CSD i powiązał dane z powinowactwem badanych związków. Dodatkowo opracował protokół pozwalający na przeprowadzenie wirtualnych badań przesiewowych milionów związków.

Z formalnego punktu widzenia oceniana rozprawa doktorska zawarta na 155 stronach, obejmuje 6 rozdziałów: Cel pracy, Przegląd literatury, Badania własne, Podsumowanie, Literatura i Załączniki.

Część literaturowa obejmuje 23 strony dotyczące struktury i właściwości serotoniny oraz receptorów sprzężonych z białkami G, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} i 5-HT_7. W pierwszej części opisana została serotonina, która wpływa na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego pod kątem właściwości i syntezy. W następnym rozdziale podkreślona zostaje ważność receptorów sprzężonych z białkami G, które stanowią bardzo zróżnicowaną funkcjonalnie i strukturalnie rodzinę białek transbłonowych. W kolejnych rozdziałach opisane są receptory 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} i 5-HT_7. Opisy receptorów ukierunkowane są na wykonywane badania, nie ma opisanych zbędnych informacji, które nie mają znaczenia dla recenzowanej pracy. Oprócz informacji o funkcji danego receptora opisane są ligandy oraz ich modele farmakoforowe.

Rozdział **Badania własne** obejmuje dwa obszerne podrozdziały dotyczące metodyki oraz dyskusji wyników. Rozdział ten opisany jest na 86 stron.

W podrozdziale **Metodyka** został zawarty szczegółowy opis wykonanych prac, w tym badań strukturalnych z opisem analizy geometrycznej struktur

Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A27
tel. 42 631 31 17, e-mail: malgorzata.szynkowska@p.lodz.pl

HR EXCELLENCE IN RESEARCH

własnych oraz znajdujących się w bazie CSD, sposobem wykonania dokowania molekularnego oraz pełen protokół zaproponowanego przez doktoranta wirtualnych badań przesiewowych, a na koniec badania powinowactwa ligandów do receptorów: 5-HT_{1A} i 5-HT_7.

W kolejnym podrozdziale Doktorant przeszedł do omawiania wyników. Badania strukturalne własnych związków podzielił na trzy odpowiednie grupy. Opisane struktury nowych ligandów są znakomicie opisane uwzględniając kompletny opis konformacyjny jak i oddziaływania międzycząsteczkowe, w tym wiązania wodorowe, odziaływania π…π. Pierwsza grupa związków pochodnych 7-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)alkilo-8-amino-1,3-dimetylopuryno-2,6-dionów zawiera piperazynę o konformacji krzesełkowej z podstawnikiem pierścieniowym w pozycji ekwatorialnej. Doktorant opisuje konformacje łącznika w związkach protonowanych z krótszym łańcuchem, jako rozciągniętą, co jest istotne w późniejszych badaniach dotyczących dokowania. Związki z dłuższym łańcuchem oraz nieprotonowane przyjmują konformację zgiętą. Ciekawym fragmentem tego rozdziału jest opis wiązań wodorowych i brak typowych oddziaływań protonowanego atomu azotu z jonem chlorkowym. W kilku badanych związkach występuje wiązanie wodorowe między cząsteczką wody a protonem azotu piperazynowym. I tu nasuwa mi się pytanie do Doktoranta. Czy próbowano otrzymać kryształy stosując inne rozpuszczalniki lub metody krystalizacyjne, co mogłoby spowodować otrzymanie innej odmiany?

Dwie kolejne grupy związków, 7-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)alkilo-1,3-dimetylo-8-morfolinylopuryno-2,6-dionów, przedstawiają analogiczną konformację krzesłową piperazyny z podstawioną pierścieniem aromatycznym w pozycji ekwatorialnej. W obu grupach występują typowe wiązania wodorowe. Należy podkreślić, że Pan mgr Jabłoński otrzymał strukturę krystaliczną pochodnej arylopiperazynowej o łączniku alkilowym zawierającym 5 atomów węgla, co jest niezmiernie trudne, czego dowodzi obecność tylko jednej takiej struktury w bazie

Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A27
tel. 42 631 31 17, e-mail: malgorzata.szynkowska@p.lodz.pl

HR EXCELLENCE IN RESEARCH

zawierającej struktury krystaliczne CSD. Wszystkie wiązania wodorowe opisane są wykorzystują teorię grafów wodorowych.

W następnym podrozdziale dokonana jest analiza związków znajdujących się w bazie CSD oraz PDB oraz analiza geometryczna wybranych związków. W bazie CSD znajduje się 149 (niemetaloorganicznych) struktur. Pan mgr Jabłoński kładzie nacisk na analizę skręcenie pierścienia aromatycznego względem pierścienia piperazyny. Doktorant opisuje dwa receptory GPCR znalezione w bazie PDB. Jeden z receptorów zawiera ligand o dość nietypowej konformacji, czyli zawierający pierścień w pozycji aksjalnej. Ze względu na moje doświadczenie z arylopiperazynami jest to jednak możliwa konformacja.

Kolejny podrozdział dotyczy dokowania ligandów i dokładny opis miejsca wiążącego. Zauważone zostaje, że badania powinny być przeprowadzone dla zespołu receptorów.

Następny Doktorant opisuje wyniki powinowactwa ligandów do receptorów określając rolę podstawników oraz długości łańcucha w pochodnych LCAP. W zależności od badanej serii związków podstawienie grupy fenylowej atomem fluoru może powodować zmiany w powinowactwie do receptora 5-HT_{1A} a nie wpływa na pozostałe dwa badane receptory 5-HT_2 i 5-HT_7.

Następny podrozdział dotyczy wyników zaproponowanego protokołu poszukiwań selektywnych ligandów receptora 5-HT_7. Doktorant poszukuje związku, który wykazuje wysokie powinowactwo do receptora 5-HT_7 i niskie wobec recetora5-HT_{1A}.

Kolejny rozdział obejmu 3 stronnicowe podsumowanie. Pan mgr Jabłoński uzyskał 11 nowych struktur krystalicznych, co uwzględniając trudność uzyskania monokryształów pochodnych arylopierazynowch, jest bardzo dużym osiągnięciem. Profesjonalnie opisał konformacje oraz oddziaływania międzycząsteczkowe, ukazując jego ogromny warsztat jako krystalografa. Pozostałe badania, które zostały przeprowadzone wskazują na szeroki zakres wiedzy nie tylko krystalograficznej, ale także biochemicznej oraz informatycznej.

Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A27
tel. 42 631 31 17, e-mail: malgorzata.szynkowska@p.lodz.pl

HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Doktorant określił, że czynnikiem wpływającym na aktywność i selektywność ligandów może być orientacja pierścienia fenylowego względem piperazyny i efekt mezomeryczny podstawników oraz forma rozciągnięta łańcucha w LCAP. Doktorant opisuje pewne niepowodzenia związane z protokołem wirtualnym badań przesiewowych wskazując na dodatkowe czynniki, które powinny być uwzględnione w badaniach i jego chęć do dalszym prac udoskonalających tą procedurę.

Ostatnie dwa rozdziały to **Literatura**, która obejmuje aż 237 odnośników oraz **Załączniki** dotyczące sekwencji aminokwasów receptorów, struktur ligandów, powinowactwa oraz badań dotyczących zaproponowanego protokołu.

Podsumowując swoją recenzję stwierdzam, że cel pracy został w pełni zrealizowany, a otrzymane wyniki są istotne naukowo. Do najważniejszych osiągnięć omawianej pracy zaliczam: zgromadzenie bogatego materiału eksperymentalnego, otrzymanie nowych struktur długołańcuchowych arylopiperazyn, co umożliwiło przeprowadzeń analizy aktywność struktura. Nieliczne błędy edytorskie w żaden sposób nie wpływają na jakość przedstawionej pracy doktorskiej. Dodatkowo należy podkreślić aktywność naukową Doktoranta, która objawia się 5 publikacjami, udziałem w 4 międzynarodowych i 2 krajowych konferencjach, gdzie prezentował swoje wyniki w postaci posterów oraz wyjazdem na staż w Instytucie Chemii Organicznej i Analitycznej Uniwersytetu w Orleanie, w Grupie Bioinformatyki i Chemoinformatyki (opiekun naukowy prof. Pascal Bonnet), który był finansowany w ramach programu Erasmus Praktyki.

Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A27
tel. 42 631 31 17, e-mail: malgorzata.szynkowska@p.lodz.pl

HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Rekomenduję pracę do wyróżnienia, jeżeli doktorant spełnia warunki przewidziane na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca, spełnia kryteria stawiane rozprawom doktorskim zawarte w art. 13 Ustawy z dnia 14.03.2003 r. (Dz.U. 2003 r. numer 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) o tytułach i stopniach naukowych i z całym przekonaniem kieruję wniosek do Rady Dyscypliny Wydziału Chemii o dopuszczenie mgr Mateusza Jabłońskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

M. Szczesio

Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A27
tel. 42 631 31 17, e-mail: malgorzata.szynkowska@p.lodz.pl

HR EXCELLENCE IN RESEARCH