



Lublin, 01.10.2015

**Recenzja pracy doktorskiej mgr. Jakuba Staronia pt. „Zastosowanie metod projektowania podmian bioizosterycznych do analizy sposobu oddziaływania ligandów z receptorem 5-HT<sub>6</sub>”.**

Bezprecedensowy wzrost średniej długości życia ludzkiego obserwowany w ostatnim stuleciu ludzkość zawdzięcza między innymi nowym lekom i ludziom którzy je opracowywali. Projektowanie i opracowywanie nowych terapii nie jest jedynie domeną dużych firm farmaceutycznych, bardzo istotną rolę w tym procesie odgrywają ośrodki akademickie, instytuty badawcze czy małe dedykowane badaniam przedsiębiorstwa typu start-up. Zakład Chemii Leków Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie pod kierunkiem prof. Andrzeja Bojarskiego stał się w naszym kraju ośrodkiem odgrywającym istotną rolę na tym polu. Główne zainteresowanie naukowe Zespołu dotyczą receptorów serotoninowych i wyjaśniania mechanizmów oddziaływania ligandów z receptorami, podstaw selektywności wobec poszczególnych podtypów; zaowocowało to opracowaniem wielu wartościowych struktur chemicznych o potencjale farmakologicznym. Istotnym wkładem zespołu jest opracowanie wielu interesujących i nowatorskich strategii w projektowaniu leków i chemometrii pozwalających m.in. na digitalizację oddziaływań strukturalnych serii cząsteczek (SIFt) czy ewaluację jakości homologicznych modeli molekularnych receptora poprzez automatyczne dokowania znanych ligandów.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska mgr. Jakuba Staronia stanowi naturalną kontynuację takich kierunków badawczych. Autor, postanowił zaadoptować strategię zrjonalizowanej podmiany ugrupowań bioizosterycznych w opracowaniu nowych, selektywnych antagonistów receptora 5HT<sub>6</sub>. Przeprowadzono systematyczną analizę możliwych modyfikacji bioizosterycznych w oparciu o znane struktury wyjściowe, oraz informację o ich oddziaływaniach receptorem. Z zaproponowanych rozwiązań wybrano 24 struktury reprezentujące osiem rodzajów podmian bioizosterycznych, związki te zostały zsyntetyzowane a ich powinowactwo wobec receptora 5-HT<sub>6</sub> wyznaczono metodą wypierania radioliganda [<sup>3</sup>H]-LSD. W celu określenia selektywności badane bioizostery scharakteryzowano dodatkowo pod kątem powinowactwa wobec receptorów 5-HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>7</sub> oraz D<sub>2</sub> analogiczną metodą wypierania odpowiedniego radioliganda. Otrzymane związki poddano również analizie krystalograficznej w celu eksperymentalnego określenia niskoenergetycznych konformacji oraz oddziaływań intramolekularnych. Otrzymane wyniki Autor potraktował jako doskonałą okazję do przeprowadzenia analiz modelowania molekularnego oddziaływań cząsteczek bioizosterów z receptorem 5-HT<sub>6</sub>, określenia mechanizmów selektywności wobec podtypów czy analiz zależności struktura – aktywność. Najważniejszą wartością pracy, poza otrzymanymi strukturami nowych ligandów było zdefiniowanie nowego, trójwymiarowego farmakofora antagonistów receptora 5-HT<sub>6</sub>. W porównaniu do dotychczas opisywanych farmakoforów Autor położył większy nacisk na geometrycznie zdefiniowany układ pierścieni aromatycznych w przestrzeni 3D, a zastosowane podmiany bioizosteryczne pozwoliły zrewidować konieczność istnienia podwójnego akceptora wiązania wodorowego (-SO<sub>2</sub>-) oraz rolę zasadowego atomu azotu.

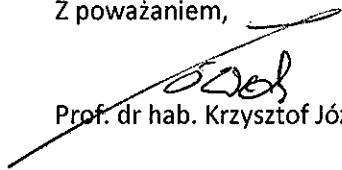


Struktura dysertacji mgr. Jakuba Staronia została dostosowana do postawionego celu i zadań badawczych. Autor, w części teoretycznej przedstawia najpierw istotę działania serotoniny i jej receptorów, farmakologię i zastosowania kliniczne receptora 5-HT<sub>6</sub>; następnie rys historyczny i aktualne zastosowania bioizosterii oraz komputerowo wspomaganego projektowania leków. Po części literaturowej sformułowano cel pracy i drogi jego realizacji; analizie modyfikacji grupy arylosulfonowej i amonibenzylowej inhibitorów oraz projektowaniem struktur zdolnych do oddziaływań jednocześnie z receptorem serotoninowym 5-HT<sub>6</sub> oraz dopaminowym D<sub>2</sub>. Całość pozwoliła na sprawdzenie wpływu „modyfikacji punktowych” cząsteczek ligandów na powinowactwo, oddziaływania ligandów z receptorem oraz na dane struktur krystalograficznych. Następnie w pracy pojawia się część eksperymentalna przedstawiająca zastosowane techniki modelowania i skiningu, syntezy, badań in vitro czy krystalografii. Dysertację zamyka spis odnośników literaturowych zawierających imponującą ilość 158 pozycji z czego 15 dotyczy zastrzeżeń patentowych z różnych krajów świata.

Przedstawiona do oceny praca doktorska ma charakter wysoce interdyscyplinarny, Autor odważył się na bardzo trudne połączenia zagadnień bioinformatyki i chemoinformatyki z syntezą chemiczną, badaniami krystalograficznymi i farmakologicznymi in vitro. W ocenie recenzenta mgr Jakub Staroń wyjątkowo dobrze poradził sobie z tym zadaniem; moja ocena dysertacji jest jednoznacznie pozytywna. Autor zadbał również o stronę edytorską, byłem w stanie zidentyfikować tylko kilka błędów literowych w pracy (głównie w odnośnikach literaturowych). W tekście na stronie 73 pojawia się odwołanie do „tab. 4.8”, podczas gdy tabela o takim numerze nie istnieje (najprawdopodobniej odwołanie dotyczy tabeli 4.5. zawierającej opisywane dane). Recenzent ma też jedną uwagę merytoryczną: jakie kryteria (odległościowe i geometryczne) przyjął Autor przy decyzji, które oddziaływania sklasyfikować jako słabe wiązania wodorowe; dane opisane w tabelach 3.11 – 3.13; 4.4, 4.5 oraz 5.9. Pytanie to jest szczególnie istotne w przypadku diskutowanych oddziaływań typu C–H...O, gdzie łatwo o nadinterpretację (np. wartość graniczna odległości d(H...A) czyli suma promieni VdW atomu wodoru i atomu tlenu wynosi ok. 2,7 Å), patrz np. *R. Vargas, J Garza, D.A. Dixon, B.P. Hay. How strong is the C<sup>α</sup>–H...O=C hydrogen bond? J. Am. Chem. Soc., 2000, 122 (19), pp 4750–4755.*

Powyższe spostrzeżenia poruszyłem w celu zwrócenia na nie uwagi Autora, nie mają one wpływu na moją wysoką ocenę merytoryczną przedstawionej dysertacji. W opinii recenzenta praca doktorska pt. „Zastosowanie metod projektowania podmian bioizosterycznych do analizy sposobu oddziaływania ligandów z receptorem 5-HT<sub>6</sub>” została wykonana prawidłowo, jest dobrze przedstawiona i udokumentowana; dotyka ważnego zagadnienia w zakresie chemii leków receptorów serotoninowych a tym samym spełnia wymogi formalne i merytoryczne stawiane pracom doktorskim przez stosowne akty prawne. W związku z tym wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie mgr. Jakuba Staronia do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,

  
Prof. dr hab. Krzysztof Józwiak