



Lublin, 2017-09-04

Recenzja pracy doktorskiej mgr. Dawida Warszyckiego pt. „Nowe możliwości modelowania ligandów receptorów serotoninowych”

Zakład Chemii Leków Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie pod kierunkiem profesora Andrzeja Bojarskiego od wielu lat specjalizuje się w projektowaniu nowych cząsteczek chemicznych, które mogłyby selektywnie oddziaływać na poszczególne podtypy receptorów serotoninowych. Zespół w swoich badaniach często opracowuje swoje własne metody obliczeniowe lub algorytmy, które wspierają modelowanie molekularne. Jest to bardzo ważny obszar działalności wspomagający zrozumienie mechanizmów oddziaływań lek-receptor czy proces projektowania nowych struktur. Praca doktorska mgr. Dawida Warszyckiego idealnie wpisuje się w tę strategię. Jak wynika z przedstawionej dokumentacji, doktorant od co najmniej pięciu lat aktywnie i bardzo skutecznie wspiera Zespół wdrażając nowe metody i algorytmy do modelowania oddziaływań ligandów z receptorami serotoninowymi. Chciałbym podkreślić, że w kolejnych swoich pracach przedstawionych do recenzji aplikuje kolejne, co raz to bardziej zaawansowane metody obliczeniowe.

W skład pracy doktorskiej wchodzi Cykl pięciu opublikowanych artykułów naukowych, wszystkie prace ukazały się w renomowanych i recenzowanych czasopismach branżowych. Zbiór publikacji poprzedzony jest szerokim i przystępnie napisanym w języku polskim wstępem/przewodnikiem. Cykl otwiera praca z 2013 roku, w której doktorant zastosował ideę modeli farmakoforowych do zdefiniowania przestrzeni chemicznej optymalnej do oddziaływania z receptorem 5-HT_{1A}. W swoich obliczeniach nie skupił się jednak na stworzeniu pojedynczego modelu farmakoforowego; zamiast tego opracował nowe narzędzie polegające na liniowej kombinacji hipotez farmakoforowych. Wyniki wirtualnego screeningu opartego na nowej metodzie okazały się bardziej wiarygodne niż w przypadku zastosowania pojedynczej hipotezy lub ich przypadkowej kombinacji. W kolejnej publikacji z roku 2015 doktorant, w celu badania przestrzeni chemicznej ligandów receptorów 5-HT zastosował macierze bioizosteryczne. Okazało się, że zastąpienia bioizosteryczne mogą być szczególnie przydatną strategią w eksplorowaniu przestrzeni w kierunku zwiększonej selektywności ligandów wobec konkretnych podtypów receptora serotoninowego. W roku 2017 ukazała się kolejna, trzecia praca w Cyklu, w której dokowano ligandy do modeli kieszeni wiążącej receptora 5-HT_{1A} opracowanych metodami modelowania homologicznego oraz metodą



ALIBERO, w której rekurencyjnie wykorzystuje się informacje strukturalne położenia ligandów uzyskane w poprzednich krokach symulacji. W wyniku wielostopniowego wirtualnego screeningu zidentyfikowano dwie nowe struktury wiodące o zoptymalizowanym profilu aktywności. W kolejnej pracy doktorant przedstawia nowy algorytm hybrydyzacji i redukcji chemicznych fingerprintów, idei binarnego kodowania właściwości farmakoforowych zbioru ligandów, już wcześniej z sukcesem stosowanej w badaniach macierzystego Zespołu. Opracowany algorytm został w praktyce wykorzystany do selekcji najbardziej istotnych elementów strukturalnych macierzy ligandów receptorów serotoninowych, co zostało przedstawione i atrakcyjnie zilustrowane w ostatniej, piątej publikacji Cyklu.

Nie mam żadnych wątpliwości, że mgr D. Warszycki w swojej pracy doktorskiej przedstawił nowe, bardzo wartościowe algorytmy i metody obliczeniowe przy jednoczesnym ukazaniu ich skutecznego zastosowania wirtualnym screeningu, a w konsekwencji w zrozumieniu mechanizmów molekularnych oddziaływań ligandów z receptorami grupy 5-HT. Należy podkreślić, że wszystkie artykuły Cyklu zostały opublikowane w wysoko cenionych periodykach naukowych: *PLoS One*; publikacja [I] i [IV], *ChemMedChem*; publikacja [II], *Journal of Chemical Information and Modeling*; publikacja [III] oraz *Molecular Diversity*; publikacja [V]. Jak należy obecnie oczekiwać, większość z przedstawionych publikacji ma charakter wielowątkowy i multidyscyplinarny, co znajduje również odzwierciedlenie m.in. w liczbie autorów i ośrodków zaangażowanych w badania, nie mam tutaj jednak żadnych wątpliwości co do wiodącego udziału Doktoranta w tworzeniu koncepcji, wykonania i interpretacji symulacji czy opisanie wyników w każdej z prac. Z wyjątkiem publikacji (IV) we wszystkich pozostałych artykułach mgr D. Warszycki jest wymieniony jako autor pierwszy.

Każdy z elementów Cyklu ma znaczącą wartość naukową o czym świadczą nie tylko ranga czasopism je publikujących ale również ilość cytowań. Pięć prac składających się na pracę doktorską mgr. D. Warszyckiego uzyskało do tej pory w bazie Scopus 17 cytowań; pojedyncza najwyżej cytowana praca [I], opublikowana w 2013 roku uzyskała 13 cytowań. Stanowi to najlepszą ilustrację faktu, iż badania Doktoranta spotykają się z istotnym odbiorem w środowisku naukowym. Chciałem jeszcze zaznaczyć, że pięć publikacji składających się na pracę doktorską to tylko ułamek dorobku naukowego mgr. Warszyckiego. Do dnia dzisiejszego Doktorant jest współautorem 15 publikacji zindeksowanych w bazie Scopus, które uzyskały w sumie 46 cytowań. Prace były współfinansowane przez krajowe i międzynarodowe agencje grantowe, m.in. Narodowe Centrum Nauki oraz fundusze norweskie.

W opinii recenzenta praca jest nienagannie skonstruowana i zredagowana. Widać wyraźną troskę i osobistą skrupulatność Autora aby uniknąć jakichkolwiek błędów merytorycznych czy redakcyjnych. Jedyne niedociągnięcie, być może dotyczące tylko mojego egzemplarza pracy doktorskiej, to pomylenie kolejności załączonych artykułów naukowych; publikacja [II] pojawia się po



publikacji [III]. Natomiast w przewodniku do pracy doktorskiej brakuje mi jako podsumowania osobistej refleksji skierowanej do szerszego grona czytelników. Np. jakie nowe struktury zostały opracowane przy pomocy przedstawionych metod i algorytmów komputerowych? Czy zaprezentowane metody pozwoliły rzucić światło na jakieś dotychczas nieznanne efekty w molekularnych mechanizmach oddziaływań ligandów z interesującymi Autora receptorami?

W podsumowaniu, bardzo wysoko oceniam wartość merytoryczną i naukową przedstawionej pracy doktorskiej oraz samodzielność, dojrzałość i ogólną wiedzę Kandydata. W opinii recenzenta praca doktorska pt. „**Nowe możliwości modelowania ligandów receptorów serotoninowych**” jest spójnie poświęcona konkretnemu zagadnieniu naukowemu, wzorowo zredagowana i przejrzyste udokumentowana; dotyczy ważnego zagadnienia poszukiwania nowych struktur chemicznych ligandów receptorów serotoninowych przy pomocy najnowszych metod obliczeniowych, a tym samym spełnia wymogi formalne i merytoryczne stawiane pracom doktorskim przez stosowne akty prawne. W związku z tym wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie mgr. Dawida Warszzyckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę szczególną wartość prezentowanych badań, fakt ich opublikowania w renomowanych periodykach *peer-review* oraz uzyskania finansowania badań z grantów zewnętrznych, składam dodatkowo wniosek o wyróżnienie pracy.

Z poważaniem,



Prof. dr hab. Krzysztof Józwiak

