

Warszawa, 10/10/2017

Dr hab. Dariusz Plewczyński, prof. UW
Laboratorium Genomiki Funkcjonalnej i Strukturalnej
Centrum Nowych Technologii
Uniwersytet Warszawski
Ul. Banacha 2c, 02-097 Warszawa, Polska

RECENZJA

rozprawy doktorskiej pana magistra Dawida Warszyckiego

NOWE MOŻLIWOŚCI MODELOWANIA MOLEKULARNEGO LIGANDÓW RECEPTORÓW SEROTONINOWYCH

wykonanej w Zakładzie Chemii Leków
Instytutu Farmakologii, Polskiej Akademii Nauk
pod kierunkiem promotora
profesora doktora habilitowanego Andrzeja Bojarskiego

Przedstawiona mi do recenzji praca prezentuje nowatorskie metody obliczeniowe zbudowane wokół problemu projektowania leków, a dokładniej wyszukiwania nowych ligandów receptorów serotoninowych. Uważam, że jest udanym owocem połączenia czterech metodologii: modeli farmakoforowych, modelowania homologicznego, biozosteryzmu oraz wektoryzacji struktur związków chemicznych. Rozprawa doktorska mgr Dawida Warszyckiego ma formę spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie

naukowych. Przedmiotem mojej oceny, w myśl wymagań Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. (Dz.U. 2016 poz. 882, z późn. zm.) oraz Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 26 września 2016 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz.U. 2016 poz. 1586), jest oryginalność rozwiązane problemu naukowego, ogólna wiedza teoretyczna Kandydata w dziedzinie nauk farmaceutycznych, a także umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Ponieważ rozprawa doktorska mgr Dawida Warszzyckiego stanowi część pracy zbiorowej, moja recenzja zawiera ocenę indywidualnego wkładu Kandydata w jej powstanie na podstawie załączonych oświadczeń współautorów.

Rozprawa doktorska Pana mgr Dawida Warszzyckiego została przygotowana w Zakładzie Chemii Leków Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie pod kierownictwem prof. dra hab. Andrzeja J. Bojarskiego, oraz w Instytucie Informatyki i Matematyki Komputerowej Uniwersytetu Jagiellońskiego. Jej tematyka doskonale odzwierciedla merytoryczny zakres badań prowadzonych w Zakładzie, które skupiają się na komputerowo wspomaganym poszukiwaniu związków chemicznych oddziałujących z receptorami ośrodkowego układu nerwowego.

Rozprawa doktorska zawiera spis opublikowanych przez Doktoranta prac naukowych będących podstawą rozprawy, 46 stronicowy opis w języku polskim stanowiący streszczenie celów i wyników przedstawionych prac oraz kopii pięciu publikacji naukowych doktoranta. Całość rozprawy jest poprzedzona streszczeniem w języku polskim (3 str.) i angielskim (2 str.).

Rozprawa ma formę cyklu pięciu publikacji spośród których doktorant jest pierwszym autorem czterech z nich, a sama dysertacja porusza cztery aspekty z dziedziny chemoinformatyki dotyczące wirtualnych badań przesiewowych. Doktorant przedstawił oświadczenia współautorów określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie. Ponadto, ze spisu publikacji można wywnioskować, że Doktorant jest (lub był) kierownikiem dwóch grantów badawczych.

Przedmiotem badań realizowanych w ramach pracy doktorskiej są narzędzia, które zarówno usprawnią poszukiwanie *in silico* nowych ligandów receptorów serotoninowych, jaki i wspomogą ich projektowanie. Spójnie tematycznie zbiór artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych wskazanych przez Doktoranta to:

- [I] **Dawid Warszycki**, Stefan Mordalski, Kurt Kristiansen, Rafał Kafel, Ingebrigt Sylte, Zdzisław Chilmoczyk, Andrzej J. Bojarski, *A linear combination of pharmacophore hypotheses as a new tool in of new active compounds - an application for 5-HT_{1A} receptor ligands*. PLoS One. 2013, Dec 18;8(12):e84510, (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24367669>), doi: 10.1371/journal.pone.0084510, IF5-year=3.534.
- [II] **Dawid Warszycki**, Stefan Mordalski, Jakub Staroń, Andrzej J. Bojarski, *Bioisosteric matrices for ligands of serotonin receptors*. ChemMedChem. 2015, 10(4), 601-605, (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25772514>), doi: 10.1002/cmdc.201402563, IF5-year=2.890.
- [III] **Dawid Warszycki**, Manuel Rueda, Stefan Mordalski, Kurt Kristiansen, Grzegorz Satała, Krzysztof Rataj, Zdzisław Chilmoczyk, Ingebrigt Sylte, Ruben Abagyan, Andrzej J. Bojarski. *From homology models on a set of predictive binding pockets – a 5-HT_{1A} receptor case study*. Journal of Chemical Information and Modelling. 2017; 57(2):311-321, (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) doi: 10.1021/acs.jcim.6b00263. IF5-year=4.170.
- [IV] Marek Śmieja, **Dawid Warszycki**. *Average Information Content Maximization—A New Approach for Fingerprint Hybridization and Reduction*. PLoS One. 2016, 11(1): e0146666, (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26784447>), doi:10.1371/journal.pone.0146666, IF5-year=3.534.
- [V] **Dawid Warszycki**, Marek Śmieja, Rafał Kafel. *Practical application of the Average Information Content Maximization (AIC-MAX) algorithm: selection of the most important structural features for serotonin receptor ligands*. Molecular diversity. 2017, 1-6, (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28185036>), doi: 10.1007/s11030-017-9729-8. IF5-year=2.117.

Poza tym mgr D. Warszycki jest współautorem jeszcze siedmiu artykułów naukowych w punktowanych czasopismach międzynarodowych:

- (i) Pyrano[2,3,4-cd]indole as a Scaffold for Selective Nonbasic 5-HT_{6R} Ligands. Staroń J, Mordalski S, Warszycki D, Satała G, Hogendorf A, Bojarski AJ. ACS Med Chem Lett. 2017 Mar 27;8(4):390-394. doi: 10.1021/acsmchemlett.6b00482. eCollection 2017 Apr 13.
- (ii) Ligand-guided homology modelling of the GABAB₂ subunit of the GABAB receptor. Freyd T, Warszycki D, Mordalski S, Bojarski AJ, Sylte I, Gabrielsen M. PLoS One. 2017 Mar 21;12(3):e0173889. doi: 10.1371/journal.pone.0173889. eCollection 2017.
- (iii) Straightforward synthesis of 2,4,6-trisubstituted 1,3,5-triazine compounds targeting cysteine cathepsins K and S. Plebanek E, Chevrier F, Roy V, Garenne T, Lecaille F, Warszycki D, Bojarski AJ, Lalmanach G, Agrofoglio LA. Eur J Med Chem. 2016 Oct 4;121:12-20. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.05.009. Epub 2016 May 6.
- (iv) Rational design in search for 5-phenylhydantoin selective 5-HT_{7R} antagonists. Molecular modeling, synthesis and biological evaluation. Kucwaj-Brysz K, Warszycki D, Podlewska S, Witek J, Witek K, González Izquierdo A, Satała G, Loza MI, Lubelska A, Latacz G, Bojarski AJ, Castro M, Kieć-Kononowicz K, Handzlik J. Eur J Med Chem. 2016 Apr 13;112:258-269. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.02.024. Epub 2016 Feb 9.
- (v) Ligand-Based Virtual Screening in a Search for Novel Anti-HIV-1 Chemotypes. Kurczyk A, Warszycki D, Musiol R, Kafel R, Bojarski AJ, Polanski J. J Chem Inf Model. 2015 Oct 26;55(10):2168-77. doi: 10.1021/acs.jcim.5b00295. Epub 2015 Oct 9.
- (vi) Exploiting uncertainty measures in compounds activity prediction using support vector machines. Smusz S, Czarnecki WM, Warszycki D, Bojarski AJ. Bioorg Med Chem Lett. 2015 Jan 1;25(1):100-5. Epub 2014 Nov 7.
- (vii) Asymmetric clustering index in a case study of 5-HT_{1A} receptor ligands. Śmieja M, Warszycki D, Tabor J, Bojarski AJ. PLoS One. 2014 Jul 14;9(7):e102069. doi: 10.1371/journal.pone.0102069. eCollection 2014.

Pierwsza część dysertacji traktuje o liniowej kombinacji modeli farmakoforowych, która jest interesującą metodą klasyfikacji ligandów poszczególnych celów biologicznych. Opisana metodologia definiuje zarówno najbardziej wydajny sposób tworzenia pojedynczej hipotezy farmakoforowej, jak i optymalizuje procedurę doboru hipotez do zbioru, który będzie się wykazywał optymalnymi wartościami parametrów statystycznych w retrospektywnym, wirtualnym badaniu przesiewowym. Stworzona przez Doktoranta metodologia okazała się znacznie bardziej wydajna niż zwykle stosowane w praktyce pojedyncze hipotezy. Warto zaznaczyć, że zoptymalizowano każdy czynnik, od którego zależy wydajność metodologii, co przełożyło się na najwyższe wartości parametrów statystycznych w porównaniu do innych metod. Materiał był prezentowany na trzech konferencjach naukowych, a na kolejnych trzech prezentowano jego zastosowanie do innych celów molekularnych (pozytywne modulatory allosteryczne receptora GABAB, dualne ligandy receptora 5-HT_{1A} i SERT oraz inhibitory ligazy MurD). Warto również nadmienić, że na potrzeby opisanych badań pogrupowano wszystkie dostępne ligandy receptora 5-HT_{1A} ze względu na ich budowę chemiczną, co znacznie rozszerzyło klasyfikację strukturalną tych związków opisaną do tej pory w literaturze przeglądowej.

Druga część dysertacji rozważa problem definiowania swobody konformacyjnej receptora przez model homologiczny. I w tym miejscu Autor proponuje zastosowanie zbioru modeli jako remedium. Stworzona metodologia została zastosowana dla receptora 5-HT_{1A}, a w trakcie badań zoptymalizowano szereg zmiennych, wpływających na wydajność metody. Skuteczność tworzonego zestawu modeli została sprawdzona w wirtualnym badaniu przesiewowym, gdzie zastosowanie wspomnianych modeli umożliwiło znalezienie dwóch nowych ligandów receptora 5-HT_{1A} o nieznanych dotychczas strukturach. Co więcej, zastosowanie wybranego zbioru modeli do dokowania struktur ligandów znanych z literatury zakończyła się odtworzeniem opisywanych sposobów wiązania się liganda z białkiem, co potwierdziło komplementarność metody.

Kolejna część to rozważania na temat bioizosteryzmu, które zostało wykorzystane do wygenerowania baz bioizosterów dla ligandów receptorów serotoninowych, które zostały przedstawione w postaci macierzy. Wykonana przez Autora analiza wyników wskazuje interesujące modyfikacje istniejących związków, które mogą modulować aktywność względem

różnych receptorów serotoninowych, co nadaje tej części potencjał, który może zostać wykorzystany w praktyce.

Czwarta i ostatnia część rozprawy doktorskiej dotyczy problemu redukcji fingerprintu, tj. binarnej reprezentacji struktury związku chemicznego. Algorytm przedstawiony w pracy pozwala na ustalenie optymalnego składu i długości fingerprintów, a zastosowanie zredukowanych reprezentacji w eksperymentach uczenia maszynowego znacząco zwiększyło wydajność w testach dyskryminacyjnych. Ponadto, opisywany algorytm został zastosowany do automatycznego wyboru najważniejszych cech strukturalnych ligandów receptorów serotoninowych. Porównanie wskazanych charakterystycznych podstruktur z danymi literaturowymi, potwierdziło użyteczność zastosowanego algorytmu.

Warto podkreślić, że opublikowane w pracach doktoranta są związane z jego czynnym udziałem w grantach badawczych i projektach międzynarodowych. Na przykład: (i) *PLATFORMex: Rozszerzenie badań Platformy akademickiej do poszukiwania związków o własnościach przeciwdepresyjnych* (Pol-Nor/198887/73/2013); (ii) *Rozwój metod uczenia maszynowego z zastosowaniem do przewidywania aktywności związków chemicznych* (2014/13/N/ST6/01832); (iii) *Antagoniści receptora 5-HT6: Nowoczesne leki przeciwpsychotyczne o dodatkowym działaniu prokognitywnym (ProKog)* (UDA-POIG.01.03.01-12-063/09-00); oraz (iv) *Stworzenie protokołu wirtualnego badania przesiewowego do projektowania nowych związków hamujących rozwój wirusa Ebola* (2016/21/N/NZ25/01725). Doktorant był kierownikiem projektu 2016/21/N/NZ25/01725, zaś w projektach Pol-Nor/198887/73/2013, UDA-POIG.01.03.01-12-063/09-00 i 2014/13/N/ST6/01832 pełnił rolę wykonawcy.

Ocena końcowa

Z uwagi na poziom przedstawionej pracy doktorskiej nie zamieszczam uwag krytycznych czy polemicznych. Zaproponowane podejścia obliczeniowe, ich przedstawienie, opisane wyniki, jakość testów statystycznych i prac bioinformatycznych nie pozostawiają wątpliwości co do umiejętności doktoranta oraz zasadności przedłożonej rozprawy. Opis pracy badawczej przedstawiony przez Doktoranta, pomimo zaniedbywalnych usterek językowych, napisany jest bardzo interesująco. Doktorant pokazał, że dobrze rozumie i umiejętnie używa

różne metody obliczeniowe, potrafi formułować hipotezy badawcze i je następnie weryfikować. Nie sposób nie zauważyć, że wyniki badań Doktoranta były poddane szczegółowej ocenie przez recenzentów wybranych przez edytorów poszczególnych czasopism. Tak więc włączony do rozprawy dorobek naukowy magistra Dawida Warszyckiego został już oceniony przez wielu ekspertów. Rozprawa doktorska przedstawiona przez mgr Dawida Warszyckiego świadczy o dobrym zrozumieniu stawianych zadań badawczych. Cele rozprawy udało się zrealizować. Doktorant wykazał, że zna i umiejętnie używa odpowiednio dobrane metody obliczeniowe, formułuje hipotezy badawcze i je weryfikuje, tak więc ogólną wiedzę teoretyczną Doktoranta w dziedzinie nauk farmaceutycznych należy ocenić wyjątkowo pozytywnie. W podsumowaniu mojej oceny rozprawy doktorskiej pana magistra Dawida Warszyckiego pragnę przede wszystkim stwierdzić, że prezentowany dorobek naukowy rozprawy oceniam wybitnie. Biorąc pod uwagę niewątpliwe walory rozprawy doktorskiej, udane połączenie użycia heterogenicznych technik obliczeniowych, oraz walory aplikacyjne oceniam rozprawę doktorską mgr Dawida Warszyckiego jako istotny wkład do naszej wiedzy o inhibitorach.

Oceniam, że rozprawa ta spełnia zwyczajowe i ustawowe wymogi, stawiane rozprawom doktorskim, stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, unaocznia ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w zakresie zagadnień farmaceutycznych oraz pokazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Wnoszę zatem do Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie o dopuszczenie pana magistra Dawida Warszyckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego, oraz o wyróżnienie pracy doktorskiej. Proszę o wyróżnienie motywując spełnieniem przez doktoranta wszystkich wymaganych kryteriów opisanych w Regulaminie wyróżniania rozpraw doktorskich na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum obowiązującym od dnia 28 września 2015 r. W szczególności: znaczącym dorobkiem publikacyjnym (publikacje składające się na doktorat, oraz pozostałe), oryginalność zastosowanych narzędzi i metod komputerowych, oraz znaczącą aplikowalność otrzymanych wyników w badaniach farmaceutycznych i chemii leków.

Dr hab. Dariusz Plewczynski, prof. UW

