



Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej

Łódź, 16.08.2022

dr hab. inż. Małgorzata Szczesio, prof. PŁ
Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej
Wydział Chemiczny
Politechnika Łódzka
90-543 Łódź
ul. Żeromskiego 116

Recenzja rozprawy doktorskiej

Recenzowana rozprawa doktorska mgr. Wojciecha Pietrusia pt.: „*Rola i znaczenie fluoru w racjonalnym projektowaniu leków na przykładzie wybranych receptorów klasy A GPCR*” została wykonana pod kierunkiem dr hab. Rafała Kurczab (Zakład Chemii Leków Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk) oraz dr hab. Justyny Kalinowskiej-Thüscik (Zespół Biokrystalografii Zakładu Krystalochemii i Krystalofizyki Wydziału Chemii, Uniwersytet Jagielloński) w Zakładzie Chemii Leków Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk. Praca dotyczy roli wprowadzenia podstawnika fluorowego, który zmienia zasadowość grupy aminowej oraz kwasowość protonów znajdujących się w pierścieniu aromatycznym.

Praca doktorska Pana magistra Wojciecha Pietrusia została złożona w formie pięciu publikacji z dołączonym autoreferatem.

Celem pracy było określenie wpływu fluoru na właściwości farmakodynamiczne związków biologicznie aktywnych. Do zrealizowania tego celu Doktorant określił wpływ podstawnika fluorowego na energię międzycząsteczkowych wiązań wodorowych i halogenowych, analiza widm FT-IR oraz ramanowskich, określenie struktury monokryształów, analiza baz krystalograficznych.

Z formalnego punktu widzenia oceniana rozprawa doktorska zawarta na 66 stronach Autoreferatu (8 rozdziałów) oraz pięciu publikacji z oświadczeniami autorów (2 rozdziały). Autoreferat zawiera **Spis publikacji stanowiących podstawę doktoratu, Wstęp, Cel Badań, Metody i materiały, Wyniki, Wnioski i Bibliografię.**

Autoreferat zaczyna się od streszczenia wykonanego w językach polskim i angielskim. W rozdziale **Wstęp** doktorant opisuje informacje na temat fluoru, następnie przechodzi do metod spektroskopowych i rentgenowskiej analizy strukturalnej, a na koniec do metod obliczeniowych. Rozdział ten obejmuje 17 stron. Zostały opisane nie tylko podstawowe informacje na temat fluoru, ale także oddziaływania jakie są istotne w przypadku tego pierwiastka oraz zastosowanie związków fluoru w medycynie. Następnie opisana jest teoria metod badawczych wykorzystanych w pracy. Kolejny rozdział to **Cel badań**, który zawiera szczegółowe kierunki badań które podjął doktorant. Następny rozdział **Metody i materiał** to 3 stronicowy opis użytej aparatury i oprogramowania. Na kolejnych dwudziestu stronach zostały zaprezentowane wyniki badań. Doktorant opisuje wpływ miejsca podstawienia fluorem dla monofluorowych pochodnych aniliny na tworzące się oddziaływania międzycząsteczkowe, dodatkowo wykonuje badania dla układów parahalogenoaniliny. Innym z elementów badań była analiza bazy PDB pod kątem struktur zawierających fluorowane ligandy, które posłużyły do

dalszych obliczeń. Do badań wykorzystano także bazę ChEMBL pod kątem poszukiwań związków niefluorowanych, które miały analog fluorowany i posiadający aktywność biologiczną przynajmniej do jednego z 35 aminergicznym receptorów klasy A GPCR. Kolejnym etapem badań było zaprojektowanie i zsyntezowanie 22 analogów strukturalnych fluoksetyny i fluwoksaminy. Poza jednym przypadkiem wymiana grupy trifluorometylowej na halogen oraz wprowadzenie fluoru spowodowało wzrost powinowactwa do SERT. W dalszej części autoreferatu Doktorant podaje informacje o braku wpływu fluoru. Proszę o wyjaśnienie tego fragmentu autoreferatu dotyczącego wpływu fluoru?

Kolejny rozdział to **Wnioski**, w którym Doktorant wymienia rolę atomu fluoru. Następny rozdział to **Bibliografia**, który obejmuje 129 odnośników. Ósmy rozdział dotyczy wszystkich publikacji w dorobku Doktoranta. Pan Pietruś jest współautorem aż 12 publikacji o łącznym impact factor równym 63,764. W tym miejscu brakuje mi opisu działalności naukowej. W autoreferacie została podana informacja o stażu naukowym u prof. Jürgen Bajorath w Department of Life Science i o grantie NCN. Czy Doktorant mógłby potwierdzić czy to jedyne dodatkowe działalności?

Rozdziały 9 i 10 to publikacje będące podstawą rozprawy doktorskiej i oświadczenia współautorów. Rozdział 9 rozpoczyna się od niepotrzebnego powtórzenia z rozdziału 1, spisu pięciu publikacji. Wszystkie publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej są wieloautorskie, w czterech publikacjach Pan Pietruś jest pierwszym autorem, a w piątej publikacji drugim. Do pracy dołączone zostały oświadczenia współautorów o ich roli w pracach eksperymentalnych i udziale w pisaniu artykułów, z których wynika wiodący wkład Doktoranta w badaniach i w powstaniu większości publikacji. Niestety w żadnej z publikacji Doktorant nie był autorem korespondencyjnym.

Pierwsza publikacja dotyczy aniliny, która może być donorem i akceptorem wiązań wodorowych. Efekt wywołany przez atom fluoru silnie zależy od miejsca podstawienia w układzie aromatycznym i wpływa na zwiększenie kwasowości atomu wodoru w grupie aminowej oraz zmniejszonej dostępność wolnej pary elektronowej atomu azotu wywołanej efektem indukcyjnym.

Druga publikacja dotyczy analizy serii 4-halogenopochodnych aniliny przy użyciu metod teoretycznych, spektroskopii oraz rentgenowskiej analizy strukturalnej, pod kątem wpływu podstawienia fluorem na powstawanie oddziaływań niekowalencyjnych: wiązania halogenowe i wodorowe, w oparciu o analizę porównawczą trzech wcześniej opisanych struktur i pięć nowych. W difluorowanych pochodnych fluor staje się atrakcyjnym akceptorem wiązań wodorowych oraz zwiększa podobieństwo oddziaływań halogen-halogen.

Trzecia publikacja dotyczy analizy bazy Protein Data Bank pod kątem geometrii i ilości wiązań wodorowych z udziałem fluoru. Autorzy wskazują na nieliniowość wiązań wodorowych z grupą aminową oraz metylową. Przeprowadzone obliczenia kwantowo-chemiczne potwierdziły, że fluor jest słabym donorem dla grup aminowych, hydroksylowych i metylowych. Autorzy określili optymalny zakres parametrów geometrycznych wiązania wodorowego z fluorem ($120-150^\circ$ i $2,9-3,6\text{\AA}$), które nie były zgodne z danymi strukturalnymi z bazy PDB. Może to sugerować, że wiązania wodorowe z fluorem nie odgrywają istotnej roli w stabilizacji struktury układu ligand-receptor.

Kolejna publikacja z serii dotyczyła analizy bazy ChEMBL, w której zidentyfikowano prawie 1200 niefluorowanych ligandów dla 35 aminergicznych celów GPCR, które miały co najmniej jeden fluorowany analog. Dla tak otrzymanego zestawów związków stwierdzono, że nie ma

wyraźnej zależności między miejscem podstawienia fluoru w pierścieniu aromatycznym, a aktywnością biologiczną cząsteczek. Jedynie związki posiadające atom fluoru w pozycji *orto* dawały większe prawdopodobieństwo wzrostu aktywności.

Ostatnia publikacja opisuje wpływ halogenowców w wiązaniu selektywnego inhibitora zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) do transportera serotoniny (SERT). W tym celu opracowano 22 analogi fluoksetyny i fluwoksaminy, do których dodatkowo wprowadzono do pierścienia aromatycznego atom fluoru. Spośród zsyntezowanych związków, zaobserwowano kolejność wzrostu aktywności od chloru do jodu. Wprowadzono dodatkowe atomy fluoru nie miały znaczącego wpływu na powinowactwie do receptora.

Podsumowując swoją recenzję, stwierdzam, że cel pracy został w pełni zrealizowany, a otrzymane wyniki charakteryzują się nowością i są istotne naukowo. Do najważniejszych osiągnięć omawianej pracy zaliczam: szerokie podejście prowadzonych badań nad wyjaśnieniem wpływu fluoru w związkach biologicznie czynnych.

Reasumując stwierdzam, że praca spełnia wymogi i warunki określone w art. 187 ust. 1-2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, stawiane pracom składanym przez osoby ubiegające się o stopień naukowy doktora i wnoszą do Rady Naukowej Instytutu Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk o dopuszczenie mgr Wojciecha Pietrusia do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

M. Szczęsio