



Dr inż. Przemysław Zaręba

Rozmowa z autorem pracy:

„Synteza, właściwości oraz analiza konformacyjna nowych N-heksyloarylopiiperazyn jako ligandów receptorów aminergiczych”

W jaki sposób ukształtowały się Pana zainteresowania naukowe?

Fot. Anna Grudzień Już w szkole średniej chciałem zająć się poszukiwaniem nowych leków. Studia na Politechnice Krakowskiej dały mi możliwość spełnienia się w tym obszarze a także pracy nad aspektem technologicznym produkcji substancji aktywnych. Na tym etapie rozpocząłem badania związane z ligandami receptorów serotoninowych i dopaminowych z grupy długołańcuchowych arylopiiperazyn, kontynuując je jako wykonawca w projekcie NCBiR Lider „Synteza i ocena aktywności nowych ligandów działających na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)” (kierownik: dr inż. Jolanta Jaśkowska). W trakcie studiów doktoranckich zainteresowałem się metodami komputerowymi w projektowaniu cząsteczek aktywnych biologicznie. Korzystając z modelowania molekularnego zaproponowałem nowy chemotyp niskozasadowych ligandów receptorów serotoninowych, które następnie przebadalem pod kątem działania przeciwnowotworowego. Cząsteczki wykazywały aktywność w kierunku linii komórkowej glejaka wielopostaciowego. Obecnie prowadzę dalsze prace w tym kierunku, w ramach projektu NCN Preludium „Nowe ligandy receptora 5-HT6 z grupy sulfonamidowych pochodnych cyklicznych aryloguanidyn w leczeniu glejaków wielopostaciowych”, w którym jestem kierownikiem.

Co sprawiło, że wybrał Pan N-heksyloarylopiiperazyny jako przedmiot badań?

Długołańcuchowe arylopiiperazyny stanowią interesującą grupę cząsteczek o szerokim zastosowaniu w farmakoterapii chorób ośrodkowego układu nerwowego. Niektóre z nich są z powodzeniem stosowane w leczeniu depresji, lęku czy stanów psychicznych. Bogate spektrum aktywności biologicznej oraz możliwości modyfikacji strukturalnych skłoniły mnie do pracy z tym chemotypem. Cechą charakterystyczną związków, które zaprojektowałem, jest wydłużony łącznik węglowy w porównaniu do typowych długołańcuchowych arylopiiperazyn. Modyfikacja tego typu powodowała zwykle zmianę profilu powinowactwa receptorowego, co może prowadzić do odmiennego efektu farmakologicznego. Część opracowanych przeze mnie cząsteczek została poddana badaniom ADMET w celu określenia właściwości farmakokinetycznych oraz potencjalnej hepatotoksyczności. Niektóre ligandy zostały przebadane w testach behawioralnych in vivo, co pozwoliło na potwierdzenie ich aktywności przeciwdepresyjnej.

Grupa badanych i opracowywanych przez Pana nowych pochodnych arylopiiperazyny stała się przedmiotem patentu. Czy może Pan przybliżyć, jakie wdrożenia praktyczne (produkcyjne) mogą być następstwem osiągniętych wyników?

Opatentowane wyniki dotyczą zarówno nowej, ekologicznej metody syntezy N-heksyloarylopiiperazyn w polu promieniowania mikrofalowego, jak i wyników badań powinowactwa receptorowego. Sama metoda produkcji pozwala na znaczne skrócenie czasu trwania reakcji: z kilkudziesięciu godzin do niecałej minuty. Co więcej, wypracowane rozwiązanie charakteryzuje się wysoką wydajnością otrzymanych produktów, możliwością całkowitej eliminacji bądź ograniczenia ilości stosowanych toksycznych rozpuszczalników lub zastąpienia ich bardziej przyjaznymi (np. wodą), a także eliminacją konieczności stosowania silnych czynników zasadowych. Wspomniane cechy wiążą się ze znacznym spadkiem uciążliwości dla środowiska oraz ograniczają koszty produkcji. Uniwersalny charakter metody pozwala na jej zastosowanie w otrzymywaniu szerokiej

gamy produktów. Skutkiem wdrożenia może być obniżenie kosztów produkcji, co w konsekwencji może doprowadzić do obniżenia ceny leku. Drugim produktem, objętym tym zgłoszeniem patentowym, jest grupa nowych N-heksyloarylopiperazyn o scharakteryzowanym profilu powinowactwa receptorowego. W toku późniejszych badań in vivo potwierdzono skuteczność przeciwdepresyjną cząsteczek należących do wspomnianej grupy. Opatentowana biblioteka związków wymaga dalszych badań, jednakże na podstawie dotychczas przeprowadzonych prac można przewidywać potencjalne zastosowanie wybranych ligandów w leczeniu depresji lub stanów psychicznych.

Jakie największe wyzwania napotkał Pan w czasie badań i jak zdołał je Pan przezwyciężyć?

Prowadzone przeze mnie badania cechuje wysoka multidyscyplinarność obejmująca aspekty szeroko pojętej chemii, farmacji, biologii oraz metod komputerowych. Największym wyzwaniem było dla mnie poruszanie się w ramach wszystkich wspomnianych dziedzin jednocześnie. Biorąc pod uwagę, że jestem absolwentem studiów w dyscyplinie technologii chemicznej, sporo wysiłku kosztowało mnie wdrożenie się w metody komputerowe oraz ich kombinacja z farmakologią i biologią molekularną. Wytrwałość pozwoliła mi przezwyciężyć napotymane problemy, pomimo wielu niepowodzeń. Ważna była także pomoc, którą otrzymałem od innych naukowców, zarówno z mojej uczelni, jak i z innych jednostek naukowych.

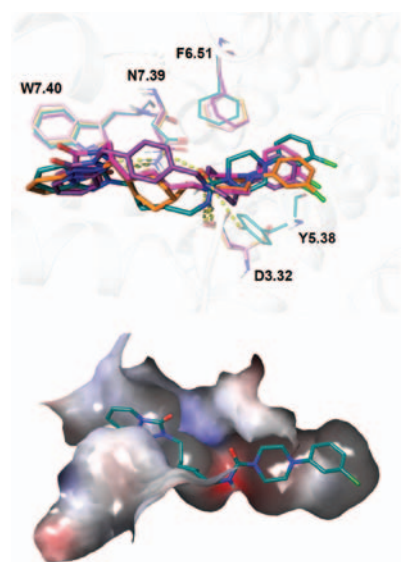
W jaki sposób wykorzystał Pan zasoby informatyczne udostępniane przez Cyfronet? Co okazało się najbardziej pomocne?

Korzystając z infrastruktury obliczeniowej Cyfronetu zastosowałem modelowanie molekularne w projektowaniu związków biologicznie czynnych. Szeroki zakres metod predykcyjnych, w tym modelowanie homologiczne, dokowanie w układzie białko-ligand, metody hybrydowe QM/MM, obliczenia kwantowo chemiczne (PIEDA-FMO) czy dynamika molekularna pozwoliły mi na precyzyjne określenie budowy ligandów do syntezy oraz wyjaśnienie niektórych zależności struktura-aktywność. Tego typu podejście doprowadziło do znacznego zawężenia obszaru poszukiwań aktywnych cząsteczek, co w konsekwencji pozwoliło na skrócenie czasu trwania badań. Co więcej, odrzucenie potencjalnie nieaktywnych związków wiąże się z korzyściami ekonomicznymi oraz ekologicznymi, co jest szczególnie ważne, mając na uwadze trend zielonej chemii oraz zrównoważonego rozwoju naukowego.

O czym, według Pana, powinni pamiętać młodzi naukowcy, którzy stawiają pierwsze kroki na ścieżce badawczej?

W moim odczuciu, w pracy naukowej najważniejsza jest konsekwencja i wytrwałość. Każdy naukowiec napotyka na swojej drodze liczne problemy, zarówno badawcze, jak i natury osobistej. Jednakże wytrwałość w dążeniu do celu pozwala zwykle na przezwyciężenie trudności. Ważne, aby potrafić także korzystać z wiedzy i doświadczenia innych naukowców. Innym ważnym aspektem jest rzetelność badań oraz prezentowanych wyników. Żyjemy w świecie przepelnionym fałszywymi informacjami. Uważam, że jako naukowcy powinniśmy być szczególnie zaangażowani w walkę z nimi i dbać, aby dostarczane przez nas dane były prawdziwe i poparte rzetelnymi badaniami.

Dziękujemy i życzymy dalszych sukcesów.



Konformacja aktywna N-heksyloarylopiperazyn w receptorze 5-HT_{1A} oraz dopasowanie do kieszeni wiążącej receptora