

Nastavno-naučnom veću Hemijskog fakulteta

Univerziteta u Beogradu,

Dekanu, profesoru dr Ivanu Gržetiću

Na sednici Nastavno-naučnog veća Hemijskog fakulteta, održanoj 15.01.2015. godine, određeni smo u Komisiju za ocenu naučne zasnovanosti teme doktorske disertacije (koja je prema članu 17 Pravilnika o doktorskim studijama i Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije) **Jelene Zoran Penjišević**, master hemije, prijavljene pod naslovom:

„Proučavanje mesta vezivanja dopaminskog D2 receptora novosintetisanim ligandima 2-metoksifenilpiperazinskog tipa“

Pošto smo podnetu disertaciju pregledali, podnosimo sledeći

IZVEŠTAJ

1. PRIKAZ SADRŽAJA DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija **Jelene Zoran Penjišević** pod nazivom

„Proučavanje mesta vezivanja dopaminskog D2 receptora novosintetisanim ligandima

2-metoksifenilpiperazinskog tipa“ napisana je na 139 strana i sadrži 30 slika, 10 tabela, 9 shema i 135 literaturnih navoda.

Teza sadrži sledeća poglavlja: 1. Uvod 2. Opšti deo, 3. Rezultati i diskusija, 4. Eksperimentalni deo, 5. Zaključak, 6. Literatura. Pored navedenog, disertacija sadrži: Izvod na srpskom i engleskom jeziku, Listu skraćenica, Sadržaj i Biografiju kandidata.

U Uvodu je dat kratak pregled uloge dopaminskih D2 receptora u centralnom nervnom sistemu i njihova podela na dve klase (D1 i D2 receptori).

U prvom delu Opšteg dela dat je pregled antipsihotika, antidepresiva i lekova za lečenje Parkinsonove bolesti, s posebnom pažnjom usmerenom na one lekove koji u svojoj strukturi sadrže arilpiperazinski motiv. Pored ovoga, dat je i pregled arilpiperazinskih derivata

koji se na osnovu *in vitro* i *in vivo* testova mogu okarakterisati kao potencijalni antipsihotici, antidepresivi ili lekovi za lečenje Parkinsonove bolesti.

U drugom delu Opšteg dela opisan je postupak za homologo modelovanje G-protein kuplovanih receptora i prikazana je hronologija modelovanja dopaminskog D2 receptora.

Opšti deo i diskusija su podeljeni u tri celine. Prvu čine diskusija vezana za hemijsku sintezu željenih proizvoda. U drugoj celini su objašnjeni rezultati dobijeni biološkim testovima kompeticije sa radioaktivnim ligandima, a u trećoj su diskutovani rezultati dobijeni doking analizom novosintetisanih liganada.

U Eksperimentalnom delu kandidat daje opis svih eksperimenata koji su izvođeni u ovoj tezi, kao i detaljan opis doking analize koja je rađena za novosintetisane ligande

U zaključku su sumirani rezultati dobijeni u okviru ove doktorske disertacije.

Literatura sadrži 135 citata i obuhvata radove koji su relevantni za problematiku istraživanja kandidata.

2. KRATAK OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA

U okviru ove doktorske disertacije uspešno je sintetisano i okarakterisano 46 novih liganada, koji su podeljeni u dve grupe: ligandi sa piperidinskim prstenom u mostu između glave (benzil, benzoil, fenetil, fenacetil grupe sa odgovarajućim supstituentima) i repa (2-metoksifenilpiperazin) i ligandi sa različitom dužinom alkil mosta između glave (supstituisani benzimidazoli) i repa (2-metoksifenilpiperazin). Za sve novosintetisane ligande testovima kompeticije sa radioaktivnim ligandima određen je afinitet vezivanja za dopaminske D2, serotoninske 5HT2a i adrenergičke $\alpha 1$ receptore.

U seriji liganada sa piperidinskim prstenom u mostu između glave (benzil, benzoil, fenetil, fenacetil grupe sa odgovarajućim supstituentima) i repa (2-metoksifenilpiperazin) uočeno je da supstituisani ligandi pokazuju veći afinitet prema dopaminskim D2 receptorima nego nesupstituisani. Jedinjenja sa metilenskim mostom između piperidinskog i piperazinskog prstena pokazali su veći afinitet od liganada kod kojih je piperazinski prsten direktno vezan za piperidinski prsten, što se pripisuje njihovoj većoj fleksibilnosti. Ova serija liganada pokazala je odsustvo ili slab afinitet prema serotoninskim 5HT2a receptorima.

U seriji liganada sa različitom dužinom alkil mosta između benzimidazolskog dela i 2-metoksifenilpiperazina najveći afinitet prema dopaminskim D2 receptorima pokazuju ligandi sa pet i šest ugljenikovih atoma u mostu. Izuzev dva liganda, ostala jedinjenja iz ove serije poseduju umeren afinitet vezivanja za serotoninske 5HT_{2a} receptore.

Putem doking analize, u ovoj doktorskoj disertaciji, je pored ortosternog mesta vezivanja ispitano i mesto vezivanja dopaminskog D2 receptora koje čini druga ekstralularna petlja (ecl₂). Rezultati doking analize ukazuju na to da se pored aromatičnih interakcija koje ligand ostvaruje sa aminokiselinskim ostacima smeštenim u hidrofobnom džepu receptora Phe 386 (6.44), Trp 390 (6.48), Tyr 420 (7.43), (deo je ortosternog mesta vezivanja), nagrađuju i hidrofobne interakcije sa aminokiselinskim ostacima Phe 393 i His 397 koji su deo ecl₂. Takođe, preliminarna doking analiza liganada sa različitom dužinom alkil mosta između glave (supstituisani benzimidazoli) i repa (2-metoksifenilpiperazin), ukazuje na postojanje hidrofobnih interakcija između liganda i Ile 166, Leu 170, Ile 184, Phe 189, Val 111, Ile 398, His 397 iz regiona druge ekstralularne petlje.

3. UPOREDNA ANALIZA REZULTATA KANDIDATA SA PODACIMA IZ LITERATURE

Dopaminski receptori pripadaju klasi G-protein kuplovanih receptora smeštenih u centralnom nervnom sistemu kičmenjaka, koji učestvuju u mnoštvu neuroloških procesa povezanih sa učenjem, motivacijom itd. Bilo kakav poremećaj u funkciji dopaminskog sistema ima za posledicu pojavu određenih poremećaja na nivou CNS-a, kao što su šizofrenija i Parkinsonova bolest. Postojeći lekovi ne zaustavljaju napredovanje šizofrenije i Parkinsonove bolesti, te je neophodno pronaći medikamente koji će usporiti progresiju bolesti, ili je zaustaviti u potpunosti. Jedan od načina da se reši ovaj problem, jeste ciljana sinteza novih lekova, U tome nam mogu pomoći molekulska modelovanje dopaminskog D2 receptora i doking analiza nosintetisanih liganada. Rezultati dobijeni doking analizom omogućavaju predviđanje aktivnosti liganada i ukazuju na modifikacije koje je neophodno izvršiti u njihovoj strukturi u cilju povećanja selektivnosti i aktivnosti prema određenoj klasi receptora. Kako kristalna struktura dopaminskog D2 receptora još nije dostupna, doking analiza nosintetisanih liganada može da pomogne u mapiranju interakcija ligand-receptor u delu receptora koje čine vezivna mesta, kao i formiranju boljeg 3D modela D2 receptora.

4. OBJAVLJENI RADOVI KOJI ČINE DEO DOKTORSKE DISERTACIJE

Prikaz objavljenih radova u međunarodnim časopisima, a koji su vezani za temu ove doktorske disertacije su:

M22:

1. Jelena Z. Penjišević, Vladimir V. Šukalović, Deana B. Andrić, Goran M. Roglić, Vukić Šoškić, Slađana V. Kostić-Rajačić, Synthesis, Biological, and Computational Evaluation of Substituted 1-(2-Methoxyphenyl)-4-(1-phenethylpiperidin-4-yl)piperazines and 1-(2-Methoxyphenyl)-4-[(1-phenethylpiperidin-4-yl)methyl]piperazines as Dopaminergic Ligands, *Archive Der Pharmazie*, Volume 349, Issue 8, (2016), 614-626.

M23:

1. Jelena Penjišević Z, Vladimir Šukalović V., Deana Andrić B., Goran Roglić M., Irena Novaković T., Vukić Šoškić, Slađana Kostić-Rajačić V., Synthesis, biological evaluation and docking analysis of substituted piperidines and (2-methoxyphenyl)piperazines, *Journal of the Serbian Chemical Society*, Volume 81, Issue 4, (2016), 347-356.

5. ZAKLJUČAK:

Polazeći od postojećih pretpostavki o vezivanju liganda za D2 receptor, predložena je sinteza dve serije novih liganada. Kod ovih jedinjenja varirani su fleksibilnost, dužina molekula, kao i vrsta i položaj funkcionalnih grupa u molekulu. Dobijeni rezultati su pokazali da se fleksibilni ligandi za D2 receptor vezuju jače od rigidnih. Pored fleksibilnosti, oblik i veličina liganda takođe utiču na afinitet liganda-svako odstupanje od optimalne veličine, bilo produžavanjem ili skraćivanjem liganda, dovodi do gubitka afiniteta. Funkcionalne grupe formiranjem dodatnih vodoničnih veza sa aminokiselinskim ostacima u molekulu, mogu povećati afinitet prema receptoru. Svi dobijeni rezultati poslužiće kao osnova za sintezu novih liganada sa poboljšanim afinitetom i/ili selektivnošću ka dopaminskom D2, serotoninском 5HT2a i adrenergičkom $\alpha 1$ receptoru.

Komisija je na osnovu detaljnog pregleda doktorske disertacije **Jelene Zoran Penjišević**, master hemije, pod naslovom: „**Proučavanje mesta vezivanja dopaminskog D2 receptora novosintetisanim ligandima 2-metoksifenilpiperazinskog tipa**“ zaključila da je kandidat sistematičnim i detaljnim proučavanjem obavila postavljene zadatke i ciljeve, da urađena disertacija ima naučne kvalitete i daje nova saznanja u oblasti homologog modelovanja dopaminskog D2 receptora, te predlažemo Nastavno-naučnom veću Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati ovaj Izveštaj i odobri **Jeleni Zoran Penjišević**, usmenu odbranu predmetne doktorske disertacije.

Iz ove doktorske disertacije proistekla su dva rada iz kategorije M 20, jedan rad M22, i jedan rad M23. Na osnovu svega izloženog, Komisija smatra da su ispunjeni svi uslovi da se ovaj rad **Jelene Zoran Penjišević**, master hemije, pod naslovom: „**Proučavanje mesta vezivanja dopaminskog D2 receptora novosintetisanim ligandima 2-metoksifenilpiperazinskog tipa**“, prihvati kao doktorska teza, čime se stiču uslovi za sticanje akademskog stepena i zvanja doktora hemijskih nauka. Na osnovu toga, predlažemo Nastavno-naučnom veću Hemijskog fakulteta da se kandidatu **Jeleni Zoran Penjišević** odobri odbrana doktorske disertacije pod navedenim naslovom.

U Beogradu, 07.10.2016. godine

Komisija:

dr Goran Roglić, vanredni profesor (mentor)
Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu

dr Vladimir Šukalović, naučni saradnik (mentor)
IHTM-Centar za Hemiju, Univerzitet u Beogradu

dr Deana Andrić, vanredni profesor
Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu