



Autoreferat

dr n. farm. Piotr Kawczak

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej

Gdański Uniwersytet Medyczny

Zastosowanie ilościowych zależności struktura-aktywność/właściwości (QSAR/QSPR) oraz modelowania molekularnego w oparciu o wybrane kwantowo-chemiczne metody obliczeniowe ab initio i półempiryczne w ocenie aktywności farmakologicznej i klasyfikacji różnych grup związków biologicznie aktywnych

Gdańsk 2023

Spis treści

1. Imię i nazwisko	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej	3
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych	3
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy	3
TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO	4
WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI.....	4
OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW	6
Wprowadzenie.....	6
Cel badań	7
Omówienie wyników badań	7
Literatura.....	28
5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.....	31
PRZED UZYSKANIEM STOPNIA DOKTORA.....	31
PO UZYSKANIU STOPNIA DOKTORA	33
6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę	36
7. Inne informacje dotyczące kariery zawodowej	40

1. Imię i nazwisko

Piotr Kawczak

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

Dyplom doktora nauk farmaceutycznych 20-06-2008 – Akademia Medyczna w Gdańsku (obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny), praca doktorska wykonana w Katedrze Biofarmacji i Farmakodynamiki AMG, tytuł rozprawy doktorskiej ”Zastosowanie wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) do szybkiego przesiewowego oznaczania kwasowości i lipofilowości substancji biologicznie aktywnych”, promotor dr hab. Antoni Nasal, prof. ndzw. AMG.

Dyplom magistra farmacji 16-07-2003 – Akademia Medyczna w Gdańsku (obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny), praca magisterska wykonana w Katedrze Biofarmacji i Farmakodynamiki AMG, tytuł rozprawy magisterskiej ”Oznaczanie metabolitów w płynach biologicznych przy wykorzystaniu elektroforezy kapilarnej (CE)”, promotor prof. dr hab. Roman Kaliszan.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych

Gdański Uniwersytet Medyczny, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, adiunkt od 22-11-2010.

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy

TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Zastosowanie ilościowych zależności struktura-aktywność/właściwości (QSAR/QSPR) oraz modelowania molekularnego w oparciu o wybrane kwantowo-chemiczne metody obliczeniowe *ab initio* i półempiryczne w ocenie aktywności farmakologicznej i klasyfikacji różnych grup związków biologicznie aktywnych.

WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI

Osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę postępowania habilitacyjnego zostało przedstawione w monotematycznym cyklu jedenastu oryginalnych publikacji (**H-1 – H-10**) opublikowanych w latach 2012-2020. Prace opublikowano w anglojęzycznych, recenzowanych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym. Zgodnie z analizą bibliometryczną, łączny współczynnik IF cyklu publikacji wynosi **14,421** pkt., a odpowiadająca mu punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego **265** pkt., natomiast liczba cytowań ww. publikacji to **62** (wg bazy Scopus, stan z dnia 20.09.2023); w 8 wymienionych pracach jestem pierwszym autorem, natomiast w 7 (oznaczonych symbolem *) autorem korespondencyjnym.

Cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych wchodzących w skład tzw. dzieła habilitacyjnego:

H-1. Bober Leszek, **Kawczak Piotr**, Bączek Tomasz. Pharmacological classification and activity evaluation of furan and thiophene amide derivatives applying semi-empirical *ab initio* molecular modeling methods. *Int. J. Mol. Sci.*, 2012, vol. 13, nr 6, s. 6665-6678 DOI: 10.3390/ijms13066665. Impact Factor: 2,464 Punktacja ministerialna: 30 liczba cytowań: 15 (Scopus, 20.09.2023).

H-2. Bober Leszek, **Kawczak Piotr**, Bączek Tomasz. QSAR analysis of compounds exhibiting general anesthetics' properties. *Lett. Drug Des. Discov.*, 2012, vol. 9, nr 6, s. 595-603 DOI: 10.2174/157018012800673065. Impact Factor: 0,845 Punktacja ministerialna: 15 liczba cytowań: 10 (Scopus, 20.09.2023).

H-3. Kawczak Piotr, Bober Leszek, Bączek Tomasz. Biological activity of compounds exhibiting local anesthetic's properties evaluated by QSAR approach. *Curr. Pharm. Anal.*, 2014, vol. 10, nr 4, s. 255-262 DOI: 10.2174/1573412910666140606221310. Impact Factor: 0,719 Punktacja ministerialna: 15 liczba cytowań: 7 (Scopus, 20.09.2023).

H-4. Kawczak Piotr*, Bober Leszek, Bączek Tomasz. QSPR analysis of some agonists and antagonists of α -adrenergic receptors. *Med. Chem. Res.*, 2015, vol. 24, nr 1, s. 372-382 DOI: 10.1007/s00044-014-1130-x. Impact Factor: 1,436 Punktacja ministerialna: 20 liczba cytowań: 5 (Scopus, 20.09.2023).

H-5. Kawczak Piotr*, Bober Leszek, Bączek Tomasz. Activity evaluation of some psychoactive drugs with the application of QSAR/QSPR modeling methods. *Med. Chem. Res.*, 2018, vol. 27, nr 10, s. 2279-2286 DOI: 10.1007/s00044-018-2234-5. Impact Factor: 1,720 Punktacja ministerialna: 20 liczba cytowań: 7 (Scopus, 20.09.2023).

H-6. Kawczak Piotr*, Bober Leszek, Bączek Tomasz. Application of QSAR analysis and different quantum chemical calculation methods in activity evaluation of selected fluoroquinolones. *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, 2018, vol. 21, nr 7, s. 468-475 DOI: 10.2174/1386207321666180827105856. Impact Factor: 1,503 Punktacja ministerialna: 25 liczba cytowań: 6 (Scopus, 20.09.2023).

H-7. Kawczak Piotr*, Bober Leszek, Bączek Tomasz. The comparison of semiempirical and *ab initio* molecular modeling methods in activity and property evaluation of selected antimicrobial sulfonamides. *Med. Chem. Res.*, 2019, vol. 28, nr 5, s. 778-787 DOI: 10.1007/s00044-019-02334-4. Impact Factor: 1,783 Punktacja ministerialna: 40 liczba cytowań: 1 (Scopus, 20.09.2023).

H-8. Kawczak Piotr*, Bober Leszek, Bączek Tomasz. Activity evaluation and selection of some classes of antibiotics with the use of semi-empirical quantum mechanics and Quantitative Structure-Activity Relationships approach. *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, 2019 : vol. 22, nr 2, s. 97-112 DOI: 10.2174/1386207322666190425144209. Impact Factor: 1,195 Punktacja ministerialna: 40 liczba cytowań: 1 (Scopus, 20.09.2023).

H-9. Kawczak Piotr*, Bober Leszek, Bączek Tomasz. QSAR analysis of selected antimicrobial structures belonging to nitro-derivatives of heterocyclic compounds. *Lett. Drug Des. Discov.*, 2020, vol. 17, nr 2, s. 214-225 DOI: 10.2174/1570180815666181004112947. Impact Factor: 1,150 Punktacja ministerialna: 20 liczba cytowań: 6 (Scopus, 20.09.2023).

H-10. Kawczak Piotr*, Bober Leszek, Bączek Tomasz. Evaluation of Chemotherapeutic Activity of the Selected Bases Analogues of Nucleic Acids Supported by *ab initio* Various Quantum Chemical Calculations. *Curr. Comput. Aided Drug Des.*, 2020, vol. 16, nr 2, s. 93-103 DOI: 10.2174/157340991566619020621202. Impact Factor:1,606 Punktacja MNiSW: 40 liczba cytowań: 4 (Scopus, 20.09.2023).

OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW

Wprowadzenie

Modelowanie ilościowych zależności struktura-aktywność/struktura właściwości (QSAR/QSPR) stanowi kluczowe narzędzie w chemii medycznej. Badania QSAR obejmują zagadnienia związane z ligandami, miejscami wiązania, stałymi hamowania, stałymi szybkości i innymi punktami końcowymi biologicznej aktywności. Dodatkowo, uwzględniają również właściwości molekularne takie jak: lipofilowość, polaryzowalność, właściwości elektronowe oraz cechy strukturalne. QSAR jest powszechnie stosowane w nauce, przemyśle i instytucjach na całym świecie. Modele QSAR mają zastosowanie w ocenie wpływu substancji chemicznych na zdrowie człowieka i ekosystemy.

Obszar zastosowania QSAR w celach regulacyjnych stale się rozwija, a agencje rządowe opracowują i zatwierdzają coraz więcej specjalistycznych narzędzi regulacyjnych i baz danych [1-3]. Praca Hanscha i współpracowników [4] jest efektem długoletnich badań nad zrozumieniem zależności struktura-aktywność (SARs) regulatorów wzrostu roślin. W badaniach tych zastosowano współczynnik podziału *n*-oktanol-woda ($\log P$) jako wskaźnik lipofilowości, który wpływa na aktywność biologiczną [5]. Ważnym postępowaniem było także zastosowanie obliczeń kwantowo-chemicznych do uwzględnienia zmian aktywności w roślinnych regulatorach wzrostu [7]. Kombinacja obliczeń Hammetta i $\log P$ prowadziła do obliczeniowego podejścia do modelowania wpływu podstawników na aktywność biologiczną [8,9]. Modele QSAR oparte na równaniach równowagi, współczynnikach podziału i pK_a okazały się skuteczne i łatwe do zrozumienia. Wraz z rozwijającymi się możliwościami obliczeniowymi, QSAR umożliwia odkrywanie elektronowych i przestrzennych wyznaczników aktywności wśród podobnych struktur chemicznych [1,2]. Tradycyjne podejście QSAR do kongenerów wymaga mierzalnych wartości aktywności biologicznej, ale można również zastosować analizę dyskryminacyjną lub logistyczną do modelowania

binarnego lub odpowiedzi kategorycznych [10]. Chemia kwantowa jest wykorzystywana do odkrywania wyznaczników reaktywności oraz właściwości *ab initio*, takich jak moment dipolowy czy energia orbitali molekularnych [1,2]. Metody 3D-QSAR, takie jak wirtualne badania przesiewowe ligandów *in silico* czy profilowanie w odkrywaniu nowych substancji leczniczych, czerpią korzyści z chemii kwantowej i metod półempirycznych oraz mechaniki molekularnej.

W celu opisu charakterystyki właściwości mikroskopowych cząsteczek w modelowaniu molekularnym stosuje się deskryptory (indeksy). Ich odpowiedni dobór ma kluczowy wpływ na jakość predykcyjną modelu i zdolność do wyjaśniania zależności między mikroskopowymi parametrami cząsteczek [11]. Dzięki znalezieniu efektywnych deskryptorów można określić, jak mikroskopowe właściwości mogą być zmodyfikowane w celu poprawy ogólnych właściwości analizowanych struktur.

Cel badań

Podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego stanowi cykl 10 publikacji (**H-1 – H-10**) dotyczących badań nad zastosowaniem ilościowych zależności struktura-aktywność/właściwości (QSAR/QSPR) w oparciu o wybrane kwantowo-chemiczne metody obliczeniowe *ab initio* i półempiryczne w ocenie aktywności farmakologicznej i klasyfikacji różnych grup związków biologicznie aktywnych.

Omówienie wyników badań

Publikacja **H1** przedstawiła zastosowanie różnych metod modelowania molekularnego oraz danych eksperymentalnych w celu oceny strukturalnego rozpoznawania pochodnych furanu i tiofenu w odniesieniu do ich właściwości farmakologicznych. Wyniki wskazały na kluczową rolę parametrów lipofilowości i aktywności biologicznej w procesach badanych związków. W publikacji przeprowadzono klasyfikację farmakologiczną i fizykochemiczną pochodnych furanu i tiofenoamidu, korzystając z analizy regresji wielokrotnej (MLR) oraz metody cząstkowych najmniejszych kwadratów (PLS). W analizie uwzględniono parametry strukturalne uzyskane za pomocą PCM (Polarizable Continuum Model) [12-14]. Badania obejmowały modelowanie molekularne *ab initio*, dane retencji z chromatografii cieczowej wysokosprawnej (HPLC) oraz wartości aktywności biologicznej (antyproliferacyjnej dla

komórek A431) dla dwóch serii amidowych pochodnych kwasu 2-furanokarboksylowego i 2-tiofenokarboksylowego [15-17].

Wyniki wskazały, że elektronowy zasięg przestrzenny (ESE) oraz całkowity moment dipolowy (TDM) miały największy wpływ na parametry lipofilowości, natomiast energia najniższych niezajętych orbitali molekularnych (E_{LUMO}) okazała się kluczowym czynnikiem determinującym aktywność biologiczną. W badaniach w środowisku wodnym, energia dyspersji (DE) wykazywała największy związek z lipofilowością i aktywnością biologiczną. Przeanalizowano również parametry kwantowo-chemiczne, takie jak energia całkowita (TE), energia najwyższego zajętego orbitalu molekularnego (E_{HOMO}), różnica energii HOMO i LUMO (EG), największy ładunek dodatni i ujemny na atomach elektronów (MAX_POS i MAX_NEG), różnica między największymi ładunkami (DELTA_Q), dipol całkowity moment (TDM) oraz polaryzowalność izotropowa (IPOL). Wyniki wskazały, że większość parametrów strukturalnych, które miały związek z parametrami empirycznymi, dotyczyła oddziaływań dyspersyjnych, a parametry o charakterze polarnym były związane z aktywnością biologiczną.

Zastosowanie analizy statystycznej potwierdziło zależności między parametrami lipofilowości a aktywnością biologiczną badanych związków. Parametry strukturalne, takie jak ESE, TDM i DE, wykazały istotny wpływ na lipofilność i aktywność biologiczną w różnych podzbiorach związków. Reprezentują one niespecyficzne interakcje, które mogą wpływać na działanie antyproliferacyjne na receptory komórkowe.

W publikacji **H2** przeprowadzono poszukiwanie zależności między parametrami strukturalnymi a aktywnością biologiczną anestetyków wziewnych. Wykorzystano zestaw 28 związków oraz wartości aktywności biologicznej wyrażone jako odwrotny logarytm ciśnienia ($\log 1/p$) dla zahamowania odruchu ED50 u myszy [18].

Analizy przeprowadzono dla cząsteczek w różnych środowiskach: *in vacuo*, w środowisku wodnym i w środowisku rozpuszczalnika organicznego (etanol). Uwzględniono różne wskaźniki kwantowo-chemiczne, takie jak energia całkowita (TE), elektronowy zasięg przestrzenny (ESE), energia najwyższego zajętego orbitalu molekularnego (E_{HOMO}), energia najniższego wolnego orbitalu molekularnego (E_{LUMO}) oraz różnica energii HOMO i LUMO (EG). Dodatkowo zastosowano wartości takie jak największy ładunek dodatni na atomach elektronów (MAX_POS), największy ładunek ujemny na atomach elektronów (MAX_NEG), różnica między największymi ładunkami (DELTA_Q), całkowity moment dipolowy (TDM) i polaryzowalność izotropowa (IPOL).

Wyniki analiz wykazały, że wartości trzech deskryptorów: momentu dipolowego (TDM), przerwy energetycznej między orbitalami HOMO i LUMO (EG) oraz polaryzowalności izotropowej (IPOL) silnie korelują z aktywnością biologiczną badanych anestetyków ogólnych we wszystkich środowiskach. Porównując z wcześniejszymi badaniami, otrzymano korzystniejsze wartości współczynników regresji, co sugeruje, że te parametry mają znaczenie fizyczne w oddziaływaniu związków na błony lipidowe komórek nerwowych.

Warto również zaznaczyć, że na podstawie analizy klastrów, różne grupy aktywności farmakologicznej zostały zidentyfikowane, a klaster III zawierał związki o najwyższej aktywności inhibicyjnej. Wnioski z tej publikacji sugerują, że badane parametry strukturalne, zwłaszcza moment dipolowy, przerwa energetyczna między orbitalami HOMO i LUMO oraz polaryzowalność izotropowa, mogą odgrywać istotną rolę w oddziaływaniu anestetyków znieczulenia ogólnego na organizm.

W publikacji **H3** przeprowadzono badania na zestawie 36 związków chemicznych o właściwościach miejscowo znieczulających. Wykorzystano literaturowe wartości aktywności biologicznej tych związków, wyrażone jako logarytm minimalnego stężenia blokującego nerwy (log MBC) [19].

Analizy strukturalne zostały przeprowadzone przy użyciu półempirycznej metody RM1 oraz obliczeń *ab initio* w różnych środowiskach: próżni, w środowisku wodnym (uwodnione cząsteczki) oraz innych środowiskach rozpuszczalników. Dane dotyczące aktywności biologicznej zostały powiązane z wskaźnikami strukturalnymi za pomocą analizy regresji wieloparametrycznej i analizy sztucznej sieci neuronowej.

Wśród wskaźników kwantowo-chemicznych brano pod uwagę różne parametry, takie jak energia całkowita (TE), energia wiązania (BE), energia elektronów (EE), ciepło tworzenia (HF), energia najwyższego zajętego orbitalu molekularnego (EHOMO), energia najniższego wolnego orbitalu molekularnego (ELUMO) oraz różnica energii HOMO i LUMO (EG). Dodatkowo użyto wartości takie jak największy ładunek dodatni na atomach elektronów (MAX_POS) i największy ujemny ładunek na atomach elektronów (MAX_NEG), różnicę między największymi ładunkami (DELTA_Q), całkowity moment dipolowy (TDM), średnią polaryzowalność (MeanPol) i wartości energii dla najbardziej długotrwałych przejść elektronowych EL.

Analizując wyniki, stwierdzono, że energia wiązania, ciepło tworzenia i całkowity moment dipolowy mają największy wpływ na aktywność biologiczną badanych związków. Wyniki analiz sugerują, że sztuczne sieci neuronowe lepiej odpowiadają znaczeniu poszczególnych zmiennych niezależnych niż analiza wielokrotnej regresji. Nie zaobserwowano

wpływu hydratacji na ilościowe zależności struktura-aktywność, jednakże hydratacja może wpłynąć na stabilność rozważanych struktur. Wyniki analizy strukturalnej wskazują na istotny wpływ energii wiązania, ciepła tworzenia i całkowitego momentu dipolowego na aktywność biologiczną miejscowo znieczulających związków.

W publikacji **H4** przeanalizowano trzydzieści trzy związki należące do sympatykolityków i sympatykomimetyków. Dane dotyczące aktywności biologicznej [20] dla parametrów powinowactwa wiązania do receptorów α 1- i α 2-adrenergicznych wraz z parametrami logarytmu współczynnika podziału *n*-oktanol/woda (log P), analizowano półempirycznymi metodami obliczeniowymi dla wyizolowanych cząsteczek (*in vacuo*) oraz dla cząsteczek umieszczonych w środowisku wodnym. Dodatkowo dane retencji chromatograficznej [21] wykorzystano jako dodatkową zmienną zależną parametrów strukturalnych dla części rozważanych związków, są to wartości logarytmów współczynników retencji wyznaczonych na kolumnach Chiral AGP (log kAGP), IAM.PC.MG (log KIAM) a także wartości logarytmów współczynników lipofilowości wyznaczonych metodą polikratyczną na kolumnach: Suplex pKb-100, pH 7,4 (log kw7,4Su), Spheri RP-18, pH 2,5 (log kw2,5Sp) i Aluspher RP select B, pH 7,3 (log kw7,3A1). Ostatecznie wszystkie te grupy parametrów poddano analizie metodami MLR, PCA i FA w celu sklasyfikowania badanych związków ze względu na ich budowę chemiczną i działanie farmakologiczne na receptory adrenergiczne.

W badaniu użyto różnych nieempirycznych wskaźników strukturalnych, takich jak wskaźniki kwantowo-chemiczne oraz dane retencji chromatograficznej. Wykorzystano różne metody analizy, w tym analizę regresji wieloparametrycznej (MLR), analizę głównych składowych (PCA) i analizę czynnikową (FA), aby sklasyfikować badane związki ze względu na ich budowę chemiczną i działanie farmakologiczne na receptory adrenergiczne. Wśród wskaźników kwantowo-chemicznych brano pod uwagę różne parametry, takie jak energia całkowita (TE), energia wiązania (BE), energia elektronów (EE), ciepło tworzenia (HF), energia najwyższego zajętego orbitalu molekularnego (E_HOMO), energia najniższego niezajętego orbitalu molekularnego (E_LUMO) oraz różnicę energii HOMO i LUMO (EG). Dodatkowo użyto wartości takie jak największy ładunek dodatni na atomach elektronów (MAX_POS), największy ujemny ładunek na atomach elektronów (MAX_NEG), różnicę między największymi ładunkami (DELTA_Q), dipol całkowity moment (TDM) oraz polaryzowalność izotropowa (IPOL).

Analizując wyniki, stwierdzono, że średnia polaryzowalność i objętość cząsteczkowa mają największy wpływ na rozkład przestrzenny i klasyfikację badanych związków. Wpływ te

parametry wykazywały na aktywność farmakologiczną związków na receptory adrenergiczne. Współczynniki regresji między wartościami retencji chromatograficznej a wyselekcjonowanymi parametrami kwantowo-chemicznymi również były wysokie ($R > 0,95$), co sugeruje istnienie zależności typu funkcji. Wyniki analizy sugerują, że parametry kwantowo-chemiczne, zwłaszcza energia wiązania, energia całkowita, oraz średnia polaryzowalność i objętość cząsteczkowa, mogą być istotne dla aktywności farmakologicznej na receptory adrenergiczne. Wcześniejsze badania przeprowadzone przez Kier *et al.* [22] oraz Di Paolo *et al.* [23] także sugerowały, że orbitalne energie HOMO i LUMO mają znaczenie dla aktywności farmakologicznej na receptory adrenergiczne.

W publikacji **H5** zestaw leków psychoaktywnych został przeanalizowany przy użyciu ilościowej metody zależności struktura-aktywność/właściwości. Celem niniejszej pracy było wykazanie zarówno wspólnych, jak i różnicujących cech ww. związków chemicznych, zarówno fizykochemicznych, jak i farmakologicznych, na podstawie obliczeń chemii kwantowej oraz danych dotyczących aktywności mikrobiologicznej. Podczas badania wykonano PCA, FA i MLR jako rodzaje podejścia chemometrycznego. Na poziomie półempirycznym modelowania molekularnego *in silico* przeprowadzono obliczenia deskryptorów molekularnych. Modele QSAR/QSPR zaproponowano na podstawie wybranych statystycznie istotnych deskryptorów. Związek między strukturą a danymi dotyczącymi aktywności biologicznej pozwolił na sklasyfikowanie i opisanie aktywności psychoaktywnej oraz chromatograficznych parametrów retencji z wykorzystaniem szczególnie ważnych wybranych deskryptorów molekularnych. Zastosowane podejścia chemometryczne ujawniły wpływowe cechy badanych struktur odpowiedzialne za ich aktywność farmakologiczną wraz z dodatkowymi właściwościami fizykochemicznymi.

W trakcie badania obliczono wskaźniki kwantowo-chemiczne. Strukturę badanych związków badano metodą modelowania molekularnego przy użyciu programu Gaussian 03W (Gaussian Inc., Wallingford, CT, USA), natomiast geometria cząsteczek została zoptymalizowana metodą Hartree-Fock 6-31G (d, p). Wśród wskaźników kwantowo-chemicznych uwzględniono: energię całkowitą (TE), elektronowy zasięg przestrzenny (ESE) energię najwyższej zajętych orbitali molekularnych (EHOMO), energię najniższych wolnych orbitali molekularnych (ELUMO) oraz różnicę energii HOMO i LUMO wyznaczoną jako przerwa energetyczna (KE). Dodatkowo zastosowano następujące wartości: największy dodatni ładunek elektronów na atomach (MAX_POS) i największy ujemny ładunek elektronów na atomach (MAX_NEG), różnicę między najwyższym ładunkiem dodatnim i ujemnym (DELTA_Q), całkowity moment dipolowy (TDM) i polaryzację izotropową (IPOL). W pracy

wykorzystano dane literaturowe dotyczące aktywności biologicznej [24] wyrażona jako $\log(1/D)$ dla neuroleptyków pochodnych butyrofenonu i części tricyklicznych neuroleptyków, wartości $(1/ED_{50})$ uwalniania histaminy dla części tricyklicznych neuroleptyków i tricyklicznych leków przeciwdepresyjnych [25,26], \log hamowania aktywności ATPazy dla części tricyklicznych neuroleptyków i imipraminy [25,27], wartości entalpii tworzenia $-\Delta H$ (kcal/mol) neuroleptyków CT z chloranilem [24] uzyskane na podstawie pomiarów spektroskopowych kompleksów CT, natomiast dane chromatograficzne [21] są to logarytmiczne wartości współczynników retencji wyznaczone na wypełnieniach Chiral AGP ($\log k_{AGP}$) i IAM.PC.MG ($\log k_{IAM}$) ale także wartości logarytmiczne współczynników hydrofobowości wyznaczone metodą polikratyczną na wypełnieniach suplex pKb-100 pH 2,5 i 7,4 ($\log k_{w2.5Su}$, $\log k_{w7.4Su}$), Spheri RP-18 pH 2,5 i 7,0 ($\log k_{w2.5Sp}$, $\log k_{w7.0Sp}$), Aluspher RP select B pH 7,3 ($\log k_{w7.3Al}$) i Unisphere -PBD pH 11,7 ($\log k_{w11,7Un}$).

Zastosowane w publikacji dodatkowe analizy wykonywane przy użyciu profesjonalnego oprogramowania Dragon 7.0 (Kode Chemoinformatics, Pisa, Włochy) dostarczają bardziej szczegółowych informacji o badanych cząsteczkach. Otrzymane statystycznie istotne deskryptory molekularne [17] należą do różnych klas, ale można wyróżnić wśród nich kilka klas wspólnych. W przypadku aktywności biologicznej/właściwości fizykochemicznych leków psychoaktywnych najczęściej badane są deskryptory geometryczne wraz z deskryptorami GETAWAY i fragmentów atomów, następnie autokorelacje 2D i deskryptory 3D-MoRSE. Równania doświadczalne potwierdziły bardzo ważną rolę właściwości geometrycznych i topologicznych cząsteczek poza cząsteczkami elektronowymi. Ciekawe informacje otrzymaliśmy również analizując wartości parametrów retencji na różnych kolumnach chromatograficznych w różnych warunkach chromatograficznych. W ośmiu przypadkach eksperymentalnych potwierdzono szczególnie ważną rolę deskryptorów GETAWAY oraz deskryptorów właściwości molekularnych (np. deskryptorów odgrywa dominującą rolę w roli farmakologicznej i właściwościach fizykochemicznych badanych struktur psychoaktywnych).

Analizując końcowe wnioski z pracy uzyskuje informacje, że największy wpływ na wartości zarówno aktywności biologicznej/właściwości fizykochemicznych, jak i chromatograficznych parametrów retencji spośród 10 rozważanych parametrów kwantowochemicznych (oprogramowanie Gaussian) mają najczęściej energia całkowita (TE) oraz energia orbity granicznej LUMO (E_{LUMO}). Z drugiej strony, możemy wyróżnić deskryptory GETAWAY (GEometry, Topology, and Atom-Weights Assembly) obok deskryptorów 3D-MoRSE (3D-Molecule Representation of Structures based on Electron diffraction) pochodzących z oprogramowania Dragon, co prowadzi do założenia, że istnieje zależność funkcjonalna.

Parametry te wydają się być szczególnie istotne dla aktywności psychoaktywnej i właściwości analizowanych struktur, co wiąże się z hipotezami dotyczącymi mechanizmu działania związków o tego typu elementach budowy, a przede wszystkim ich klasyfikacją farmakologiczną.

W publikacji **H6** zestaw antybiotykowych fluorochinolonów o potwierdzonej aktywności przeciwdrobnoustrojowej został przeanalizowany przy użyciu dwóch typów metod obliczeniowych chemii kwantowej oraz ilościowych zależności struktura-aktywność (QSAR) [28]. Celem pracy było wykazanie wspólnych i różnicujących właściwości wymienionych związków chemicznych zarówno pod względem fizykochemicznym, jak i farmakologicznym, na podstawie obliczeń chemii kwantowej i danych dotyczących aktywności mikrobiologicznej. W badaniu przeprowadzono analizę PCA i MLR, jako typy proponowanych podejść chemometrycznych. Na poziomie półempirycznym modelowania molekularnego *in silico* przeprowadzono obliczenia deskryptorów molekularnych. Na podstawie wybranych deskryptorów zaproponowano modele QSAR. Związek między strukturą i aktywnością mikrobiologiczną a danymi dotyczącymi parametrów fizykochemicznych pozwolił na ich sklasyfikowanie i opisanie za pomocą statystycznie istotnych deskryptorów molekularnych. Zastosowane podejścia chemometryczne ujawniły wpływ cech badanych struktur odpowiedzialnych za aktywność przeciwdrobnoustrojową analizowanych związków.

W niniejszej pracy badano wartości MIC (najniższe stężenie hamujące wzrost drobnoustrojów *in vitro* w $\mu\text{g/ml}$) dla wszystkich 18 rozważanych związków pochodzących z pracy Gozalbes *et al.* [28] dla *Mycobacterium avium* i 8 nowszych fluorochinolonów pochodzących z pracy Martinez-Martinez *et al.* [29] skierowanym przeciwko *Enterococcus faecalis* wrażliwych na cyprofloksacynę.

Wśród wskaźników kwantowo-chemicznych brano pod uwagę: energię całkowitą (TE), elektronową rozciągłość przestrzenną (ESE), która opisuje czułość cząsteczki na pole elektryczne, energię najwyższej zajętych orbitali molekularnych (EHOMO), energię najniższych wolnych orbitali molekularnych (ELUMO) oraz różnicę energii między HOMO i LUMO wyznaczoną jako przerwa energetyczna (EG). Dodatkowo wykorzystano następujące wartości: największy dodatni ładunek elektronu na atomach (MAX_POS) i największy ujemny ładunek elektronu na atomach (MAX_NEG), różnicę między najwyższym ładunkiem dodatnim i ujemnym (DELTA_Q), całkowity moment dipolowy (TDM) i polaryzacji izotropowej (IsoPol). Następnie dla wyizolowanych cząsteczek (w próżni) przeprowadzono optymalizację geometrii gęstości (DFT) w wariantcie B3LYP, najczęściej stosowanym w obliczeniach dla związków organicznych iw tej samej podstawie funkcyjnej 6-31G (d, p). Metody DFT charakteryzują się

większą dokładnością, porównywalną z bardziej zaawansowanymi metodami obliczeniowymi (MP2, MP4, CCSD itp.) kosztem znacznie krótszego czasu obliczeń i stąd wzrost ich znaczenia w ostatnim okresie. W wersji obliczeń zdefiniowanej jako FO (orbitale graniczne) zastosowano takie same parametry jak w obliczeniach HF (TE, ESE, EHOMO, ELUMO, EG, MAX_POS, MAX_NEG, DELTA Q, TDM, IsoPol). Obliczono wartości pionowego potencjału jonizacji (VIP) i powinowactwa elektronowego (VEA), głównie ze względu na prostsze obliczenia i związek poprzez twierdzenie Koopmansa z wartościami energii orbit granicznych HOMO i LUMO. Na podstawie obliczonych wartości energii, korzystając z koncepcji Mullikena [30,31], a także Parra i Pearsona [32,33], obliczono „pionową” elektroujemność (VEN) oraz „pionową” twardość cząstek (V_HARD). Wraz z innymi parametrami strukturalnymi obliczonymi metodą DFT (z wyłączeniem E_HOMO, E_LUMO i EG) stanowią wersję obliczeń VE (energie pionowe). Ostatecznie dla całej grupy molekuł zastosowano oprogramowanie Dragon 7.0 do obliczenia ogromnego zestawu (>5200) dodatkowych deskryptorów [17].

W przypadku badanych cząsteczek analizowanych *in vacuo* metodą PCM z programu Gaussian w trybie 03W RHF 6-31G (d, p) wyniki przedstawiają się następująco: na PC1 największy wpływ ma największy ujemny ładunek atomu cząsteczki (MAX_NEG) i energia całkowita (TE), a następnie różnica między największymi ładunkami dodatnimi i ujemnymi (DELTA Q), polaryzowalność izotropowa (IsoPol) i elektronowa zasięg przestrzenny (ESE); na PC2 największy wpływ ma energia najwyżej zajętych orbitali molekularnych (E_HOMO), energia najniższych wolnych orbitali molekularnych (E_LUMO) oraz wartość najwyższego ładunku dodatniego (MAX_POS). Wreszcie PC3 jest opisywane głównie przez wartość przerwy energetycznej (EG).

Wyniki obliczeń w przypadku zastosowania bardziej zaawansowanych funkcji programu Gaussian w trybie 03 W DFT B3LYP 6-31++G (d, p) dla cząsteczek w próżni przedstawiają się następująco: PC1 jest wyjaśnione głównie przez wartości pionowego potencjału jonizacji (VIP), pionowej elektroujemności (VEN) ale także IsoPol i E_LUMO; PC2 charakteryzuje MAX_NEG, największy dodatni ładunek elektronów na atomach (MAX_POS), pionowe powinowactwo elektronowe (VEA) i wreszcie DELTA Q; PC3 wynosi jest opisywane przez EG na najwyższym poziomie, podobnie jak w przypadku wcześniejszych obliczeń.

Uzyskane wyniki MLR wraz z deskryptorami charakteryzującymi parametry aktywności biologicznej dla obu metod obliczeniowych były prawie takie same, a wartości R są nieco wyższe w metodzie DFT. Szczególnie ważnymi parametrami w otrzymanych równaniach są wartości ESE, EG, TE, a w przypadku metody DFT również pionowe wartości twardości cząstek (V_HARD).

Otrzymane deskryptory molekularne należą do różnych klas, ale wśród najważniejszych charakteryzujących aktywność biologiczną antybiotyków można wyróżnić kilka wspólnych klas: wartości własne ciężaru jako najczęstszy przypadek (SpMax we wszystkich równaniach) i na drugim miejscu pary atomów 2D. W analizowanej pracy porównano wyniki otrzymane z klasycznej analizy nieliniowej Hanscha. W obu przypadkach, zarówno dla *Mycobacterium avium*, jak i *Enterococcus faecalis*, uzyskano równania, w których parametrem mającym największy wpływ na aktywność biologiczną był inny deskryptor. Dla *Mycobacterium avium* było to polaryzacja izotropowa, a dla *Enterococcus faecalis* - całkowity moment dipolowy.

Wyniki uzyskane z deskryptorami charakteryzującymi parametry aktywności biologicznej dla obu metod obliczeniowych ponownie były prawie takie same, a wartości R są tym razem nieco wyższe dla metody HF. Można więc stwierdzić, że w klasycznej metodzie Hanscha deskryptory oparte na macierzach 2D oraz wskaźniki łączności i sąsiedztwa krawędzi (związane ponownie z momentami dipolowymi) odgrywają najważniejszą rolę charakteryzującą badaną aktywność. Równania doświadczalne potwierdziły znaczącą rolę właściwości elektronowych w powiązaniu z elementami fragmentów atomów cząsteczek w opisie aktywności przeciwbakteryjnej analizowanych fluorochinolonów. Wykazano, że parametry właściwości kwantowo-chemicznych, takie jak TE, ESE, IsoPol i TDM, mają istotny wpływ na aktywność biologiczną. Ponadto, deskryptory związane z potencjałem jonizacji, takie jak SpMax, również odgrywają ważną rolę w charakteryzowaniu aktywności przeciwbakteryjnej analizowanych związków, co potwierdza ich obecność w innych równaniach modelowych, w tym w klasycznej metodzie analizy Hanscha.

Zaproponowane równania QSAR z dużym zestawem deskryptorów molekularnych z różnych klas potwierdzają istotną rolę zwłaszcza właściwości elektronowych, ale także fragmentów atomów i elementów par atomów analizowanych cząsteczek w charakteryzowaniu ich aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Wnioski z analizowanej pracy wskazują na kompleksowy wpływ różnych cech i parametrów molekularnych na aktywność biologiczną analizowanych fluorochinolonów.

W publikacji **H7** przeprowadzono analizę grupy sulfonamidów wykazujących aktywność przeciwdrobnoustrojową za pomocą metody ilościowych zależności struktura-aktywność/właściwości (QSAR/QSPR). Celem pracy było wykazanie wspólnych i różnicujących właściwości analizowanych struktur chemicznych zarówno pod względem fizykochemicznym, jak i farmakologicznym, w oparciu o obliczenia chemii kwantowej zarówno w próżni, jak i w środowisku wodnym, wraz z ich aktywnością mikrobiologiczną i chromatograficznymi danymi retencji.

W pracy wykorzystano dane literaturowe dotyczące aktywności drobnoustrojów wyrażonej jako $\log 1/\text{MIC}$, gdzie MIC oznacza najniższe stężenie hamujące wzrost *Escherichia coli in vitro*, pochodzące z pracy Krüger-Thiemer et al. [34]. Dane literaturowe dotyczące biodostępności i farmakokinetyki zaczerpnięto z pracy Riedera [35]. Analizowano także wiązania sulfonamidu z białkami osocza, które zostały wyrażone jako logarytm odwrotnej (ujemnej) stałej α i logarytm stałej β w równaniu adsorpcji Langmuira (odpowiednio LG1_ALFA i LG_BETA). Dane dotyczące procentowego wiązania białek (PB) pochodziły z publikacji Othmera [36]. Dane chromatograficzne dla niektórych sulfonamidów pochodziły z prac [37,38] i obejmowały kolumny chromatograficzne takie jak XTerra RP-18, XTerra RP-8, IAM PC C10/C3, AGP, Hypersil HSA, Nucleosil 100-5 OH, Discovery HS PEG, IC Pak Anion HR, IC Pak Cation M/D, Spheri Anion AX, Purospher STAR RP-18, Aluspher RP select B, Chromolith RP-18 i Supelcosil Plus ABZ.

W trakcie badania przeprowadzono obliczenia nieempirycznych wskaźników strukturalnych (wskaźniki kwantowo-chemiczne). Strukturę związków badano za pomocą modelowania molekularnego przy użyciu programu Gaussian 03W. Geometria cząsteczek została zoptymalizowana przy użyciu metody Hartree-Fock 6-31G (d, p). Dla związków, dla których dostępne są dane dotyczące aktywności biologicznej, optymalnymi rozwiązaniami była optymalizacja struktur w środowisku za pomocą metody PCM [12-14]. Z drugiej strony przeprowadzono metody półempiryczne dla całej grupy analizowanych związków zarówno w próżni, jak i w środowisku wodnym. Struktury badanych związków analizowano za pomocą modelowania molekularnego przy użyciu oprogramowania HyperChem v. 8.0 (Hypercube Inc., Gainesville, FL, USA). Geometria cząsteczki początkowo zoptymalizowano za pomocą mechaniki molekularnej MM+, a następnie metodą półempiryczną RM1. Po zakończeniu optymalizacji wykonano obliczenia jednopunktowe, cząsteczkę umieszczono w pudełku okresowym, którego wymiary dobrano tak, aby program umieścił w obrębie około 40 cząsteczek wody, a optymalizację geometrii powtórzono w środowisku cząsteczek wody przez RM1. Wśród wskaźników kwantowo-chemicznych uwzględniono m.in. energię całkowitą (TE), energię wiązania (BE), energię elektronów (EE), ciepło tworzenia (HF), energię najwyższego zajętego orbitalu molekularnego (EHOMO), energię najniższego waku orbitalu molekularnego (ELUMO) oraz różnicę energii HOMO i LUMO określoną jako przerwa energetyczna (EG). Dodatkowo, wykorzystano wielkości takie jak zasięg przestrzenny elektronu (ESE), największy ładunek dodatni na atomach elektronu (Q+MAX/MAX_POS), największy ładunek ujemny na atomach elektronu (Q-MIN/MAX_NEG), różnica między największym ładunkiem dodatnim i ujemnym ($\Delta Q/\text{DELTA}_Q$), całkowity moment dipolowy

(TDM), polaryzowalność izotropowa (IPOL), średnia polaryzowalność (MPOL) oraz wartości energii dla najbardziej długotrwałego przejścia elektronu (EL) dla którego oscylator mocy. Dla całej grupy molekuł wykorzystano oprogramowanie Dragon 7.0 do obliczenia licznego zbioru (>5200) dodatkowych deskryptorów [17].

Z przeprowadzonej analizy wynika, że zbiór analizowanych molekuł, dla których wykonano optymalizację struktur zarówno w środowisku wodnym, jak i w próżni, wykazuje większościową zgodność w parametrach charakteryzujących klasyfikację. W zestawie zawierającym cząsteczki, dla których przeprowadzono optymalizację struktury wyizolowanych cząsteczek i obliczono parametry molekularne za pomocą metody Hartree-Focka 6-31G z funkcjami polaryzacji d, p, oraz w obecności cząsteczek wody, gdzie obliczono parametry molekularne metodą półempiryczną RM1, klasyfikacja była częściowo zgodna z budową chemiczną i aktywnością biologiczną analizowanych sulfonamidów.

Analizując deskryptory chemii kwantowej charakteryzujące wartości aktywności biologicznej otrzymane z programu HyperChem dla cząsteczek w próżni oraz w środowisku wodnym, można zauważyć, że są one porównywalne, ale różnią się od tych dla cząsteczek z programu Gaussian w próżni. Natomiast deskryptory pochodzące z programu Dragon dostarczają znacznie bardziej szczegółowych informacji o badanych cząsteczkach sulfonamidów przeciwdrobnoustrojowych. Wśród różnych parametrów, najważniejsze dla aktywności przeciwdrobnoustrojowej sulfonamidów potwierdziły się jako deskryptory właściwości elektronowych analizowanych cząsteczek, które pojawiły się w zaproponowanych równaniach modelowych, charakteryzujących zarówno parametry biologiczne, jak i retencyjne tych związków.

Przeprowadzone prognozy przy użyciu profesjonalnego oprogramowania i szerokiej gamy deskryptorów molekularnych dostarczają bardziej szczegółowych informacji o badanych cząsteczkach sulfonamidów. Otrzymane statystycznie istotne deskryptory molekularne należą do różnych klas, jednak można wyróżnić kilka klas wspólnych. Najważniejszą grupą deskryptorów charakteryzujących aktywność biologiczną sulfonamidów są wskaźniki przylegania krawędzi (SpMAD_EA(dm), Eig15_AEA, Eig02_AEA(ed)), a następnie deskryptory oparte na macierzach 2D i 3D (SpMAD_B(s), Wi_G/D), które pojawiły się najczęściej w proponowanych równaniach. Eksperymentalne równania potwierdziły istotną rolę właściwości elektronowych cząsteczek w działaniu przeciwbakteryjnym analizowanych sulfonamidów. Dodatkowo, przy posiadanych chromatograficznych parametrach retencyjnych, przeprowadzono również progresywną krokową analizę multiregresyjną. W przypadku programu Gaussian *in vacuo*, statystycznie istotne deskryptory molekularne charakteryzujące

parametry chromatograficzne to: IsoPol, ESE, E_LUMO, a także MAX_POS i MAX_NEG. Z drugiej strony, najczęściej występującymi deskryptorami *in vacuo* z programu HyperChem są: MeanPol, BE i TE, podczas gdy w środowisku wodnym również MeanPol, BE i E_HOMO, wraz z EL. Analizując statystycznie istotne deskryptory Dragona opisujące parametry retencji na różnych kolumnach chromatograficznych, można wyróżnić nie tylko te same grupy deskryptorów, ale także dokładnie takie same spośród nich w kilku przypadkach. Wśród nich znajdują się ponownie wskaźniki przylegania krawędzi (SM06_EA(bo), SM08_EA(bo), Eig08_AEA(ed), Eig03_EA(ri), Eig09_EA(ri)), deskryptory par atomów 2D (F04[C-O], F06[C-S], B06[C-S], B08[C-O]), deskryptory 3D-MoRSE (Mor26p, Mor12i, Mor12u), wartości własne Burdena (SpMin1_Bh(s), SpMax2_Bh(p)), a także deskryptory GETAWAY i WHIM. Wszystkie dodatkowe informacje zwracają uwagę na rolę lipofilowości analizowanych sulfonamidów w powiązaniu z fragmentami atomów pierwiastków oraz kształtem, geometrią i powierzchnią van der Waalsa cząsteczek.

W publikacji **H8** przeprowadzono analizę ilościowych zależności struktura-aktywność (QSAR) dla zestawu antybiotyków β -laktamowych, antybiotyków aminoglikozydowych i antybiotyków tetracyklinowych. Badania obejmowały charakterystykę wybranych związków przeciwdrobnoustrojowych pod względem fizykochemicznym i farmakologicznym na podstawie obliczeń mechaniki kwantowej oraz dostępnych danych dotyczących aktywności biologicznej. W ramach analizy statystycznej zastosowano regresję liniową wielokrotną (MLR) wspartą analizą czynnikową (FA) oraz analizę głównych składowych (PCA) jako podejścia chemometryczne. Wykorzystano również modelowanie molekularne *in silico* na poziomie półempirycznym do obliczeń i porównania różnych deskryptorów molekularnych zarówno w próżni, jak i w środowisku wodnym. Wyniki analizy umożliwiły scharakteryzowanie badanych cząsteczek antybiotyków i opisanie zależności między ich strukturą a aktywnością przeciwdrobnoustrojową. Wykazano, że istnieją statystycznie istotne deskryptory molekularne, które należą do różnych elementów strukturalnych, geometrycznych i elektronicznych cząsteczek, determinujących ich aktywność wobec mikroorganizmów.

W pracy skorzystano z danych dotyczących aktywności biologicznej antybiotyków z publikacji Chow *et al.* [39], które opisywały aktywność przeciwbakteryjną przeciwko *Campylobacter fetus*, oraz z publikacji Sabath *et al.* [40], która przedstawiała aktywność przeciwdrobnoustrojową przeciwko *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*. Dane aktywności przeciwbakteryjnej antybiotyków aminoglikozydowych w stosunku do bakterii *Escherichia coli* K-12 zostały oparte na publikacji [41].

W opisanym badaniu przeprowadzono analizę strukturalno-aktywnościową badanych antybiotyków. Proces ten zaczynał się od modelowania molekularnego zastosowanego w oprogramowaniu HyperChem v. 8.0. Geometrię cząsteczki zoptymalizowano początkowo za pomocą mechaniki molekularnej MM+, a następnie za pomocą metody półempirycznej RM1. Po zakończeniu tych optymalizacji przeprowadzono obliczenia jednopunktowe. Aby zasymulować oddziaływanie cząsteczek antybiotyku z wodą, cząsteczki zostały umieszczone w otoczeniu z około 40 cząsteczkami wody, a optymalizację geometrii powtórzono w tym środowisku również przez zastosowanie metody RM1. Następnie skonstruowano zestaw wskaźników kwantowo-chemicznych obejmujących różnorodne parametry, zarówno objętościowe, jak i elektronowe, które miały pomóc w analizie zależności między strukturą cząsteczki a jej aktywnością przeciwdrobnoustrojową.

Kolejnym krokiem analizy były obliczenia PCA, które pozwalają na zrozumienie głównych źródeł zmienności między badanymi cząsteczkami. Wyniki PCA dla analizy w środowisku wodnym wykazały, że największy wpływ na aktywność przeciwdrobnoustrojową miały parametry objętościowe, takie jak energia wiązania, energia elektronów oraz energia całkowita. W przypadku analizy w próżni, energia całkowita, energia wiązania i energia elektronów były kluczowymi czynnikami wpływającymi na aktywność antybiotyków. W następnym etapie analizy, zidentyfikowano istotne statystycznie parametry związane z aktywnością biologiczną różnych klas antybiotyków (β -laktamy, aminoglikozydy i tetracykliny). Wykazano, że wspomniane klasy antybiotyków charakteryzowały się różnymi zestawami kluczowych deskryptorów, na przykład, dla β -laktamów istotnymi deskryptorami były parametry elektronowe (MPOL, E_HOMO), podczas gdy dla aminoglikozydów i tetracyklin, kluczowymi deskryptorami były zarówno parametry elektronowe (ΔQ , E_HOMO) jak i deskryptory 3D-MoRSE. Dodatkowo, analiza przeprowadzona dla struktur antybiotyków w środowisku wodnym i próżniowym wykazała pewne różnice w kluczowych deskryptorach. W przypadku analizy w środowisku wodnym, większy wpływ miały parametry elektronowe, co może wynikać z oddziaływań elektrostatycznych pomiędzy antybiotykami a mikroorganizmami. Natomiast analiza w próżni ujawniła większy wpływ parametrów objętościowych. Na koniec, w pracy zastosowano również oprogramowanie Dragon 7.0 do obliczenia ponad 5200 dodatkowych deskryptorów [17], które pomogły w dalszej analizie strukturalno-aktywnościowej badanych cząsteczek. Po analizie statystycznej deskryptorów molekularnych dla badanych antybiotyków, znaleziono kilka grup, które powtarzają się w różnych przypadkach i są kluczowe dla charakteryzowania aktywności mikrobiologicznej. Dla β -laktamów, najważniejszymi deskryptorami są pary atomów 2D, takie jak B09[C-N], które

występują w dwóch dokładnie takich samych przypadkach, oraz deskryptory GETAWAY, reprezentowane przez R6u+, R6i+. Dodatkowo, w tej grupie pojawił się deskryptor WHIM związany z właściwościami elektronicznymi G1e. Dla aminoglikozydów, kluczowymi deskryptorami są 3D-MoRSE, takie jak Mor24u, Mor19s, Mor31i, które występują w trzech przypadkach, oraz ponownie deskryptory GETAWAY, reprezentowane przez R5s, R3s, które występują w dwóch przypadkach. W przypadku tetracyklin, deskryptory CATS 2D CATS3D_02_DA i WHIM G1i były ważne dla aktywności pMICSa, a deskryptor Mor09v był istotny dla pMICSe. Te powtarzające się grupy deskryptorów są reprezentatywne dla charakterystyki strukturalnej i elektronicznej badanych cząsteczek, co potwierdza ich znaczenie w wpływaniu na aktywność antybiotyku.

W przypadku analizy optymalizowanych struktur w środowisku wodnym i w próżni, wyniki klasyfikacji są w większości zgodne, ale parametry z deskryptorami QM otrzymanymi w próżni wykazują lepsze dopasowanie. Metoda półempiryczna RM1 również odzwierciedla związek między budową chemiczną a aktywnością biologiczną, a kluczowymi parametrami są E_HOMO, ΔQ , EE, TE, a także MPOL, Q-MIN i Q-MAX między klasami β -laktamów, aminoglikozydów i tetracyklin. Deskryptory GETAWAY są szczególnie istotne w przypadku struktur β -laktamowych, a deskryptory 3D-MoRSE wraz z GETAWAY są ważne dla struktur aminoglikozydowych. Deskryptory WHIM związane z elektroujemnością i potencjałem jonizacji mają znaczenie zarówno dla tetracyklin, jak i β -laktamów. To potwierdza, że oddziaływania elektrostatyczne antybiotyków z rybosomem odgrywają ważną rolę w ich aktywności przeciwbakteryjnej.

Analiza deskryptorów molekularnych w połączeniu z metodami chemometrycznymi i prognozami oprogramowania Dragon dostarcza bardziej kompleksowego zrozumienia zależności między strukturą a aktywnością biologiczną badanych antybiotyków. Te informacje są cenne dla dalszego rozwoju badań w dziedzinie leków przeciwbakteryjnych oraz identyfikacji nowych związków o wysokiej aktywności przeciwdrobnoustrojowej.

W publikacji **H9**, zestaw pochodnych 4- i 5-nitroimidazolu wykazujących aktywność przeciwbakteryjną, analizowano metodą ilościowych zależności struktura-aktywność (QSAR). Badano zarówno związki stosowane w udokumentowanym leczeniu, jak i te, które są opisane jako eksperymentalne. Celem pracy było wykazanie cech wspólnych i różnicujących wyżej wymienione związki chemiczne zarówno pod względem fizykochemicznym, jak i farmakologicznym w oparciu o obliczenia chemii kwantowej i dane dotyczące aktywności mikrobiologicznej.

W trakcie badania przeprowadzono analizę PCA i MLR jako typy proponowanych podejść chemometrycznych. Modelowanie molekularne *in silico* na poziomie półempirycznym i *ab initio* zostało przeprowadzone w celu obliczenia deskryptorów molekularnych. Na podstawie wybranych deskryptorów zaproponowano modele QSAR. Związek między strukturą nitro pochodnych a danymi dotyczącymi aktywności mikrobiologicznej umożliwił sklasyfikowanie i opisanie aktywności przeciwbakteryjnej przy użyciu statystycznie istotnych deskryptorów molekularnych. Zastosowane podejścia chemometryczne ujawniły wpływowe cechy badanych struktur odpowiedzialnych za aktywność przeciwdrobnoustrojową badanych nitro pochodnych.

W pracy wykorzystano dane literaturowe dotyczące aktywności mikrobiologicznej, wyrażonej jako MIC, log 1/ lub log 1/ED50 jako dane dotyczące dawki skutecznej przeciwko rzesistkowicy u myszy z pracy Jokipii *et al.* [42], z pracy Edwardsa *et al.* [43] zastosowano dane dotyczące aktywności przeciwko *Trichomonas vaginalis* (MIC *T.v.*), *Clostridium welchii* (MIC *C.w.*), *Clostridium tertium* (MIC *C.t.*), *Clostridium bifermentans* (MIC *C.bf.*), *Clostridium pasteurianum* (MIC *C.p.*), *Clostridium sporogenes* (MIC *C.s.*), *Clostridium histolyticum* (MIC *C.h.*), *Clostridium tetanomorphum* (MIC *C.tm.*) i *Clostridium butyricum* (MIC *C.b.*); parametr aktywności przeciwdrobnoustrojowej (log A) przeciwko *Salmonella typhimurium* TA-100, który również wykorzystano w badaniu, pochodzi z pracy Cantelli-Forti *et al.* [44] ponadto zastosowano dane dotyczące aktywności związków przeciwko *Staphylococcus aureus* (*S.a.*), *Streptococcus pyogenes* (*S.p.*), *Clostridium perfringens* (*C.p.*), *Mycoplasma gondii* (*M.g.*) i *Trichomonas vaginalis* (*T.v.*) oraz skuteczną dawkę przeciwko *Trichomonas vaginalis* dla myszy z pochodzące pracy Cavalleri *et al.* [45].

W trakcie badania obliczono nieempiryczne wskaźniki strukturalne (wskaźniki kwantowo-chemiczne). Strukturę związków badano za pomocą modelowania molekularnego przy użyciu programu Gaussian 03W. Geometria cząsteczek została zoptymalizowana przy użyciu ograniczonej metody Hartree-Focka 6-31G (d, p) przeprowadzono również dodatkową optymalizację struktur w środowisku wodnym, stosując metodę PCM [12-14], zastosowano także metody półempiryczne dla całej grupy analizowanych związków. Struktury badanych związków badano za pomocą modelowania molekularnego przy użyciu oprogramowania HyperChem v. 8.0. Geometria cząsteczki została początkowo zoptymalizowana za pomocą mechaniki molekularnej MM+, a następnie metodą półempiryczną RM1 Po zakończeniu optymalizacji wykonano obliczenia jednopunktowe. Cząsteczkę umieszczono w obrębie około 40 cząsteczek wody, a optymalizację geometrii powtórzono w środowisku cząsteczek wody przez RM1. Wśród wskaźników kwantowo-chemicznych uwzględniono: energię całkowitą

(TE), energię wiązania (BE), energię elektronów (EE), ciepło tworzenia (HF), energię najwyższego zajętego orbitalu molekularnego (E_HOMO), energię najniższego niezajętego orbitalu orbital molekularny (E_LUMO) oraz różnicę między energią HOMO i LUMO zdefiniowaną jako przerwa energetyczna (EG). Ponadto zastosowano również następujące wartości: największy ładunek dodatni na atomach elektronów (MAX_POS), największy ujemny ładunek na atomach elektronów (MAX_NEG), różnicę między największym ładunkiem dodatnim i ujemnym (DELTA_Q lub ΔQ), całkowity moment dipolowy (TDM) i polaryzowalność izotropowa (IPOL), średnia polaryzowalność (MeanPol) oraz wartości energii dla najbardziej długotrwałego przejścia.

Przeprowadzono analizę PCA dla struktur zoptymalizowanych pod kątem geometrii zarówno dla izolowanych cząsteczek, jak i w próżni, w celu porównania podobieństwa strukturalnego między analizowanymi cząsteczkami. Wyniki PCA i analizy czynnikowej są prawie zbieżne. Na awrtość czynnika pierwszego największy wpływ miały: ergia całkowita (TE) oraz wartości rozciągłości przestrzennej elektronu (ESE) i polaryzowalności izotropowej (IPOL). Wszystkie parametry są typu masowego, zależą od wielkości cząsteczki. Nieco mniejszy wpływ na wartość PC1 mają parametry biegunowe, tj. największy dodatni ładunek atomu cząsteczki (MAX_POS), różnica między największym ładunkiem dodatnim i ujemnym (ΔQ) oraz E_HOMO, w przypadku pozostałych składowych najniższy niezajęty orbital molekularny (E_LUMO). W przypadku zoptymalizowanych struktur w wodzie (metoda PCM) parametrami o największym zznaczeniu są: zasięg przestrzenny elektronu (ESE), dyspersja energii (DE) – o przeciwnym znaku, polaryzowalność izotropowa (IPOL), energia kawitacji (CE), energia oddziaływania spolaryzowana substancja rozpuszczona-rozpuszczalnik (PSSIE), TE (o przeciwnym znaku), energia odpychania (RE) oraz różnicę między największym ładunkiem dodatnim i ujemnym (ΔQ). Niektóre parametry (ESE, IPOL, TE) zależą od wielkości cząsteczki, natomiast inne (związane z energią hydratacji, ΔQ) są parametrami polarnymi, pozostałymi parametrami o największym wpływie są E_LUMO, energia rozpadu (EG) oraz całkowita energia oddziaływań nieelektrostatycznych (Tne).

Na wartość PC1 w analizie PCA z danymi z programu HyperChem w środowisku wodnym największy wpływ mają TE i EE (o przeciwnym znaku), MPOL, SA i V cząsteczek. Wszystkie wymienione parametry dotyczą wielkości cząstek w masie. Nieco mniejszy wpływ na wartość współczynnika 1 ma energia wiązania (BE) oraz ciepło tworzenia (HF). Na wartość współczynnika 2 największy wpływ mają ładunki elektronów na atomach: największy dodatni ładunek cząsteczki (MAX_POS), najmniejszy ujemny (MAX_NEG) oraz różnica między największym ładunkiem dodatnim i ujemnym (ΔQ). Tym samym parametry istotnie

wpływające na współczynnik 2 różnią się od tych uzyskanych we wcześniejszej pracy [38], gdzie dominuje energia E_LUMO, ale tylko nieznacznie różnią się od uzyskanych w analizie zoptymalizowanych struktur *in vacuo*. Klasyfikacja przeprowadzona dla związków lepiej odzwierciedla ich budowę chemiczną i właściwości biologiczne oraz jest porównywalna dla wszystkich trzech typów analizowanych danych. W kolejnym kroku analizowano wartości aktywności biologicznej wraz z deskryptorami Gaussian i HyperChem. W przypadku deskryptorów *in vacuo* w charakterystyce aktywności biologicznej pojawiają się TDM i ΔQ , natomiast w środowisku wodnym zdecydowanie najczęściej są to EL i TDM. W ostatnim kroku obliczono ogromny zestaw dodatkowych deskryptorów [17] i za pomocą oprogramowania Dragon.

Wyniki symulacji z wykorzystaniem profesjonalnego oprogramowania oraz szerokiej gamy deskryptorów molekularnych dostarczają bardziej szczegółowych informacji o badanych cząsteczkach. Otrzymane deskryptory molekularne należą do różnych klas, ale wśród najważniejszych można wyróżnić kilka wspólnych dla nich klas: deskryptory GETAWAY, 3D-MoRSE wraz z deskryptorami właściwości elektronicznych i deskryptorami właściwości molekularnych. Wyniki eksperymentalnych równań potwierdziły sugerowaną już wcześniej istotną rolę właściwości elektronowych cząsteczek w działaniu przeciwbakteryjnym. Dodatkowo zauważono, że lipofilowość związana z elementami fragmentów atomów odgrywa kluczową rolę, a także kształt, geometria i powierzchnia van der Waalsa.

Zbiór analizowanych cząsteczek, dla których przeprowadzono optymalizację budowy w środowisku wodnym i w próżni, otrzymane parametry charakteryzujące klasyfikację są w większości zgodne we wszystkich przypadkach (metoda PCM i RM1). Parametrami kwantowo-chemicznymi mającymi największy wpływ na aktywność biologiczną są zdecydowanie: całkowity moment dipolowy, wartości energii dla najdłuższego przejścia elektronu oraz różnica między największym ładunkiem dodatnim i ujemnym. Parametry elektronowe potwierdzają wcześniejsze obserwacje mechanizmów działania biologicznego analizowanych związków. Z drugiej strony zaobserwowano również istotną rolę deskryptorów właściwości molekularnych (takich jak MLOGP2 i P_VSA_LogP), które często występują razem i również wpływają na aktywność biologiczną badanych cząsteczek.

Wnioski te potwierdzają kompleksowy charakter analiz i prognoz dotyczących aktywności przeciwbakteryjnej związków, a wykorzystanie różnorodnych deskryptorów umożliwi lepsze zrozumienie relacji między strukturą cząsteczki a jej aktywnością biologiczną, natomiast dalsze badania w tym obszarze mogą doprowadzić do identyfikacji bardziej efektywnych molekuł.

W publikacji **H10** zaproponowano klasyfikację farmakologiczną i fizykochemiczną wybranych analogów zasad kwasów nukleinowych. Parametry strukturalne otrzymane przez PCM z kilkoma rodzajami metod obliczeniowych dla struktur w próżni i w środowisku wodnym wraz z zestawem deskryptorów uzyskanych przez profesjonalne oprogramowanie i literaturowe wartości aktywności biologicznej zostały użyte do wyszukiwania relacji. Przeprowadzono analizę głównych składowych (PCA) wraz z analizą czynnikową (FA) i wielokrotną regresję liniową (MLR) jako rodzaje podejścia chemometrycznego opartego na półempirycznych badaniach modelowania molekularnego *ab initio*. Zaproponowano równania ze statystycznie istotnymi deskryptorami w celu wykazania wspólnych i różnicujących cech analogów zasad kwasów nukleinowych na podstawie obliczeń chemii kwantowej i danych dotyczących aktywności biologicznej. Uzyskane modele QSAR mogą posłużyć do przewidywania i wyjaśniania aktywności badanych cząsteczek.

Dane dotyczące działania hamującego wzrost mutantów komórkowych drożdży *Saccharomyces cerevisiae* pochodzą z pracy Lomaxa i Woodsa [46]. Wykorzystując biochemiczne podobieństwo powstawania oporności niektórych typów nowotworów na leczenie analogami zasad bakterii *Salmonella typhimurium* i niektórych szczepów drożdży oraz szczepy *dap slw*, które były wrażliwe na największą liczbę badanych związków, gdzie: I – Inhibicja [%] dla analogu i danego szczepu komórek drożdży, druga grupa danych dotyczących aktywności biologicznej pochodzi z pracy Bowena i Whitmana [47], dla wszystkich rozważanych podstawowych analogów autorzy podali wartość CFU (jednostki tworzącej kolonie), wyznaczając wartości CFU dla kontroli oraz indywidualnie rozpatrywanych analogów dodanych do pożywki w stężeniu 1 mg/ml. Ponadto obliczono również wartość $\log 1/\text{MIC}$.

W badaniu obliczono nieempiryczne wskaźniki strukturalne, tj. wskaźniki kwantowo-chemiczne. Strukturę badanych związków badano metodą modelowania molekularnego z wykorzystaniem programu Gaussian 03W. Geometria cząsteczek została zoptymalizowana za pomocą ograniczonej metody Hartree-Fock (RHF) 6-31G (d, p). Następnie przeprowadzono optymalizację struktur w środowisku wodnym metodą PCM [12-14]. Wśród wskaźników kwantowo-chemicznych uwzględniono: energię całkowitą (TE), elektronowy zasięg przestrzenny (ESE – elektronowy zasięg przestrzenny – zasięg przestrzenny cząsteczki definiuje się jako powierzchnię pokrywającą objętość wokół cząsteczki, poza którą gęstość elektronowa jest mniejsza niż 0,001 elektronu bohr⁻³ i opisuje czułość cząsteczki na pole elektryczne), energię najwyższych zajętych orbitali molekularnych (EHOMO), energię najniższych wolnych orbitali molekularnych (ELUMO) oraz różnicę energii HOMO i LUMO wyznaczoną

jako energia luka (EG), która może być miarą wzbudzenia cząsteczek. Dodatkowo zastosowano następujące wartości: największy dodatni ładunek elektronów na atomach (MAX_POS) i największy ujemny ładunek elektronów na atomach (MAX_NEG), różnicę między najwyższym ładunkiem dodatnim i ujemnym (DELTA_Q), całkowity moment dipolowy (TDM) i polaryzacja izotropowa (IPOL). Następnie dla wyizolowanych cząsteczek (w próżni) zoptymalizowano geometrię metodą *ab initio* HF 6-31++G (d, p), tj. przy użyciu dwóch funkcji rozproszonych (rozmytych), oznaczonych jako „++”. Pierwsza dotyczy cięższych atomów, druga atomów wodoru. Funkcje dyfuzyjne zwiększają dokładność obliczeń [48]. Następnie dla wyizolowanych cząsteczek (w próżni) przeprowadzono optymalizację geometrii gęstości z wykorzystaniem teorii funkcyjności gęstości (DFT) w wariacie B3LYP, najczęściej stosowanym w obliczeniach dla związków organicznych i w tej samej bazie funkcyjnej 6-31++G (d, p). W wersji obliczeń zdefiniowanej jako FO (orbitale graniczne – orbitale graniczne) zastosowano takie same parametry jak w obliczeniach HF (TE, ESE, EHOMO, ELUMO, EG, MAX_POS, MAX_NEG, DELTA_Q, TDM, IPOL). Zaproponowana przez autorów cytowanej pracy metoda OVGf (oparta na funkcji Greena) również budzi pewne wątpliwości, gdyż zakłada optymalizację geometrii cząstek wybraną metodą z grupy DFT, a następnie obliczenia metodą HF z uwzględnieniem funkcji Greena. Otrzymane wartości energii orbitali HOMO i LUMO niemal praktycznie odbiegają od tych obliczonych metodą HF. Tak więc opisana w literaturze metoda mimo, że dłuższa została wybrana wydając się być bardziej korzystną. W badaniu tym obliczono zarówno wartości pionowego potencjału jonizacji (VIP) i pionowego powinowactwa elektronowego (VEA), jak i wartości adiabaticznego potencjału jonizacji (AIP) i powinowactwa elektronowego (AEA). Na podstawie obliczonych wartości energii, korzystając z koncepcji Mullikena [30,31], Pearsona [32] i Parra [33], obliczono „pionową” elektroujemność (VEN) oraz „pionową” twardość cząstek (V_HARD). Wraz z innymi parametrami strukturalnymi obliczonymi metodami DFT (z wyłączeniem E_HOMO, E_LUMO i EG) stanowią one wersję obliczeń VE (energie pionowe). Ponieważ omawiane związki są stosunkowo małymi cząsteczkami możliwa była optymalizacja jonów molekularnych (kationów i anionów), obliczając w ten sposób adiabaticzne wartości potencjału jonizacji (AIP) i powinowactwa elektronowego (AEA) i analogicznie „adiabaticzna” elektroujemność (AEN) i „adiabaticzna” twardość cząsteczek (A_HARD). Ponadto dla całej grupy molekuł wykorzystano oprogramowanie Dragon 7.0 do obliczenia zestawu (>5200) dodatkowych deskryptorów [17].

W przypadku badanych cząsteczek analizowanych metodą próżniową z programu Gaussian w trybie 03W RHF 6-31G (d, p) największy wpływ na PC1 ma EG, następnie energia

całkowita (TE), wartość największego ładunku dodatniego (MAX_POS) oraz różnica między największym ładunkiem dodatnim i ujemnym (DELTA Q). Na PC2 największy wpływ ma największy ujemny ładunek atomu cząsteczki (MAX_NEG), a także energia całkowita (TE), inne zmienne mają dość niewielki wpływ na ten czynnik. PC3 jest opisany głównie przez całkowity moment dipolowy (TDM) wraz z MAX_POS, MAX_NEG i ΔQ . Analiza czynnikowa przeprowadzona w tych samych warunkach obliczeniowych całkowicie pokrywa się z wynikami dla cząsteczek otrzymanymi metodą PCA.

W środowisku wodnym na wartości PCA uzyskane metodą PCM z programu Gaussian z trybem 03W RHF 6-31G (d, p) największy wpływ ma energia dyspersji (DE), przerwa energetyczna (EG), TE i TDM. W tym przypadku na PC2 ma wpływ głównie całkowita energia oddziaływań nieelektrostatycznych (TNE), ΔQ i MAX_POS, natomiast PC3 jest wyjaśnione przez spolaryzowaną energię oddziaływań substancji rozpuszczonej i rozpuszczalnika (PSSIE), energię kawitacji (CE) i ponownie MAX_NEG i DE.

Wyniki obliczeń w przypadku zastosowanej funkcji gęstości Gaussian 03 W DFT B3LYP 6-31++G (d, p): PC1 jest wyjaśnione głównie wartościami adiabatycznego potencjału jonizacji (AIP), wartości pionowego potencjału jonizacji (VIP), pionowej elektroujemności (VEN), elektroujemności adiabatycznej (AEN), ale także pionowej twardości cząstek (V_HARD) i adiabatycznej twardości cząsteczek (A_HARD). PC2 charakteryzuje MAX_NEG, powinowactwo elektronowe (AEA) wraz z polaryzacją izotropową (IsoPol) i TDM. PC3 jest opisywane na najwyższym poziomie przez EG, MAX_NEG, A_HARD, a także E_LUMO. Przeprowadzona FA ponownie potwierdziła podobieństwo wyników uzyskanych metodą PCA przy zastosowaniu identycznych metod obliczeniowych.

We wszystkich tych przypadkach wśród zmiennych niezależnych występujących w otrzymanych zależnościach dominują parametry polarne, jak największy ujemny ładunek na atomie (MAX_NEG), moment dipolowy (TDM) czy energia orbitali LUMO (E_LUMO) (lub powinowactwo pionowe VEA), choć istnieją również zmienne związane z parametrami masowymi (związane z rozmiarem cząsteczki), takie jak energia całkowita (TE), wydają się być bardziej związane z interakcjami typu dyspersyjnego. Znaczenie parametrów polarnych wskazuje na znaczenie oddziaływań elektrostatycznych, dipolowych, kwadrupolowych itp. z przenoszeniem ładunków i aktywnością biologiczną badanych cząsteczek.

W kolejnym kroku przeprowadzono analizę MLR próbując opisać aktywność biologiczną z wykorzystaniem statystycznie istotnych parametrów cząsteczek. Analizując otrzymane parametry chemii kwantowej dla wartości biologicznych w przypadku HF *in vacuo* największy wpływ na log CFU/ml ma TDM, a na I [%] dap^+ TDM i EG. Z kolei w przypadku cząsteczek

w wodzie CFU/ml charakteryzuje się TNE i I [%] dap+ przez MAX_NEG i E_LUMO. Natomiast statystycznie istotnym deskryptorem kwantowo-chemicznym *in vacuo* jest MAX_NEG pojawiający się za pomocą metody DFT.

W końcowym etapie przeprowadzono progresywną krokową analizę multiregresyjną, ale z wykorzystaniem ogromnego zestawu dodatkowych deskryptorów uzyskanych przez profesjonalne oprogramowanie dla analizowanych związków o posiadanych wartościach aktywności biologicznej. Prognozy przeprowadzane z wykorzystaniem profesjonalnego oprogramowania i szerokiej gamy deskryptorów molekularnych dostarczają bardziej szczegółowych informacji o badanych cząsteczkach. Wśród najważniejszych deskryptorów charakteryzujących aktywność chemioterapeutyczną wybranych analogów zasad kwasów nukleinowych wyróżnia się kilka wspólnych klas. Szczególnie istotne są wartości własne Burdena oraz deskryptory WHIM. Na drugim miejscu znajdują się deskryptory 2D oraz deskryptory oparte na macierzach 3D. Równania eksperymentalne potwierdziły bardzo ważną rolę właściwości elektronowych i strukturalnych cząsteczek w ich aktywności biologicznej, co potwierdzają szczególnie często występujące istotne statystycznie deskryptory, takie jak SpMin i VE3.

Zbiór analizowanych molekuł, dla których przeprowadzono optymalizację struktur zarówno w środowisku wodnym, jak i próżni, wykazał zgodność większości parametrów charakteryzujących klasyfikację we wszystkich przypadkach. Wśród parametrów chemii kwantowej wyróżniono takie jak polaryzacja cząsteczki - całkowity moment dipolowy, rozkład ładunku elektronu - największy ujemny ładunek na atomie, a także parametry związane z energią orbitali, takie jak energia najniższych niezajętych orbitali molekularnych, przerwa energetyczna i całkowita energia. Wartości aktywności biologicznej były głównie determinowane przez oddziaływania nieelektrostatyczne. Aktywność chemioterapeutyczna analizowanych analogów zasad kwasów nukleinowych była także charakteryzowana przez deskryptory molekularne Weighted Holistic Invariant Molecular oraz wartości własne Burdena, które reprezentują przede wszystkim właściwości elektronowe cząsteczek. Zaproponowane równania QSAR, wykorzystujące duży zestaw różnych klas deskryptorów molekularnych, potwierdzają istotną rolę właściwości elektronowych i molekularnych w związkach pomiędzy analizowanymi strukturami a ich aktywnością biologiczną.

Podsumowanie

W zaprezentowanych publikacjach przeprowadzono kompleksowe analizy strukturalne w połączeniu z aktywnościami farmakologicznymi i dodatkowymi parametrami właściwości fizyko-chemicznych różnych związków chemicznych, wykorzystując metody modelowania molekularnego w oparciu o wybrane kwantowo-chemiczne metody obliczeniowe *ab initio* i półempiryczne, analizy regresji, oraz inne podejścia chemometryczne. Wnioski z tych prac sugerują i potwierdzają, że wybrane parametry strukturalne i fizykochemiczne związków chemicznych mają istotny wpływ na ich aktywność farmakologiczną. Wartości tych parametrów mogą być wykorzystane do klasyfikacji związków i przewidywania ich właściwości farmakologicznych. Analizy chemometryczne, takie jak zastosowane głównie PCA, FA i MLR, są skutecznymi narzędziami do zrozumienia zależności między strukturą chemiczną a aktywnością biologiczną badanych związków. Warto zauważyć, że analizy te wykorzystywały różnorodne metody obliczeniowe, co pozwoliło na uzyskanie bardziej kompleksowego zrozumienia czynników wpływających na aktywność tych związków. Wyniki pochodzące z prac mogą mieć znaczenie dla przyszłego projektowania leków i bardziej precyzyjnego dostosowywania ich właściwości chemicznych do potrzeb ich konkretnego zastosowania, natomiast dogłębna analiza deskryptorów molekularnych w połączeniu z metodami chemometrycznymi i modelowaniem molekularnym może być skutecznym narzędziem do bardziej kompleksowego zrozumienia zależności między strukturą a aktywnością biologiczną nowo-syntezowanych molekuł.

Literatura

1. Kawczak P., Bączek T. „Nowe strategie obliczeniowe podczas badań ilościowych zależności struktura-aktywność/struktura-właściwości (QSAR/QSPR) leków”, Centrum Zastosowań Matematyki, ISBN 978-83-942947-4-8, PORTAL CZM 2015, <http://www.czm.mif.pg.gda.pl/wp-content/uploads/fam/publ/kawczakbaczek.pdf>, dostęp on-line 03.07.2023.
2. Cherkasov A, Muratov E.N., Fourches D., Varnek A., Baskin I.I., Cronin M., Dearden J., Gramatica P., Martin Y.C., Todeschini R., Consonni V., Kuz'min V.E., Cramer R., Benigni R., Yang C., Rathman J., Terfloth L., Gasteiger J., Richard A., Tropsha A. “QSAR Modeling: Where Have You Been? Where Are You Going To?” J. Med. Chem. 57:4977–5010, 2014.
3. Patel H.M., Noolvi M.N., Sharma P., Jaiswal V., Bansal S., Lohan S., Kumar S.S., Abbot V., Dhiman S., Bhardwaj V. “Quantitative structure–activity relationship (QSAR) studies as strategic approach in drug Discovery” Med. Chem. Res. 23:4991–5007, 2014.
4. Hansch C., Maloney P., Fujita T., Muir R., “Correlation of Biological Activity of Phenoxyacetic Acids with Hammett Substituent Constants and Partition Coefficients” Nature 194:178–180, 1962.

5. Veldstra H. "The Relation of Chemical Structure to Bio-Logical Activity in Growth Substances" *Annu. Rev. Plant Physiol.* 4:151–198, 1953.
6. Hansch C. "Quantitative Approach to Biochemical Structure–Activity Relationships" *Acc. Chem. Res.* 2:232–239, 1969.
7. Fujita T., Imai S., Koshimizu K., Mitsui T., Kato I. "Plant Growth Activities of 5- and 8-Halogeno-dihydro- and -Tetrahydro-1-naphthoic Acids" *Nature* 184:1415–1416, 1959.
8. Hansch C., Fujita T. "p- σ - π Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure" *J. Am. Chem. Soc.* 86:1616–1626, 1964.
9. Hansch C., Muir R., Fujita T., Maloney P., Geiger F., Streich M. "The Correlation of Biological Activity of Plant Growth Regulators and Chloromycetin Derivatives with Hammett Constants and Partition Coefficients" *J. Am. Chem. Soc.* 85:2817–2824, 1963.
10. Martin Y.C., Holland J.B., Jarboe C.H., Plotnikoff N. "Discriminant Analysis of the Relation between Physical Properties and the Inhibition of Monoamine Oxidase by Aminotetralins and Aminoindans" *J. Med. Chem.* 17:409–413, 1974.
11. Le T., Epa V.C., Burden F.R., Winkler D.A. "Quantitative Structure–Property Relationship Modeling of Materials Properties" *Chem. Rev.* 112:2889–2919, 2012.
12. Tomasi J, Persico M. „Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent" *Chem. Rev.* 94: 2027–2094, 1994.
13. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. „Quantum mechanical continuum solvation models" *Chem. Rev.* 105:2999–3093, 2005.
14. Caricato M., Scalmani G. „On the importance of the orbital relaxation in ground-state coupled cluster calculations in solution with the polarizable continuum model of solvation" *J. Chem. Theory Comput.* 7:4012–4018, 2011.
15. Hollósy F., Seprödi J., Örfi L., Erös D., Kéri M., Idei G. „Evaluation of lipophilicity and antitumour activity of parallel carboxamide libraries" *J. Chromatogr. B*, 780: 355–363, 2002.
16. Hansch C., Leo A. „Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology" Wiley: New York, NY, USA, 1979.
17. Todeschini R., Consonni V. „Molecular Descriptors for Chemoinformatics: Volume I: Alphabetical Listing/Volume II: Appendices, References", Volume 41; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2010.
18. Di Paolo T., Kier L.B., Hall L.H. "Molecular Connectivity and Structure – Activity Relationship of General Anesthetics" *Mol. Pharmacol.* 13:31-37, 1977.
19. Kier L.B., Hall L.H., Murray W.J., Randic M. "Molecular Connectivity I: Relationship to Nonspecific Local Anesthesia" *J. Pharm. Sci.* 64:1971-1974, 1975.
20. Timmermans, P.B.M.W.M.A., De Jonge A., Thoolen M.J.M.C., Wilffert B., Batink H., Van Zwieten P.A. „Quantitative Relationships between α -Adrenergic Activity and Binding Affinity of α -Adrenoceptor Agonists and Antagonists" *J. Med. Chem.* 27:495-503, 1984.
21. Nasal A., Bucinski A., Bober L., Kaliszan R. „Prediction of pharmacological classification by means of chromatographic parameters processed by principal component analysis" *Int. J. Pharm.* 159:43–55, 1997.
22. Eric, S., Solmajer T., Zupan J., Novic M., Oblak M., Agbaba D. „Quantitative structure-activity relationships of $\alpha 1$ adrenergic antagonists", *J. Mol. Model.* 10:139-150, 2004.
23. Nikolic K., Filipic S., Agbaba D. „QSAR study of imidazoline antihypertensive drugs" *Bioorg. Med. Chem.* 16:7134-7140, 2008.
24. Saucin M., van de Vorst A. „On the formation of charged transfer complexes between neuroleptic drugs and chloranil" *Biochem. Pharmacol.* 21:2673-2680, 1972.
25. Unger S.H., Chiang G.H. „Octanol-Physiological Buffer Distribution Coefficients of Lipophilic Amines by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography and Their Correlation with Biological Activity" *J. Med. Chem.* 24:262-270, 1981.

26. Frisk-Holmberg M., van der Kleijn E. „The relationship between the lipophilic nature of tricyclic neuroleptics and antidepressants, and histamine release” *Eur. J. Pharmacol.* 18:139-147, 1972.
27. Davis P.W, Brody T.M. „Inhibition of Na⁺K⁺ activated adenosine triphosphatase activity in rat brain by substituted phenothiazines” *Biochem. Pharmacol.* 15:703-710, 1966.
28. Gozalbes R., Brun-Pascaud M., Garcia-Domenech R., Galvez, J., Girard P-M., Doucet J-P. Derouin F. “Prediction of quinolone activity against *Mycobacterium avium* by molecular topology and virtual computational screening” *Antimicrob. Agents Chemother.* 44:2764–2770, 2000.
29. Martinez-Martinez L., Joyanes P., Pascual A., Terrero E., Perca E.J. “Activity of eight fluoroquinolones against enterococci” *Clin. Microbiol. Infect.* 3:497–499, 1997
30. Mulliken R.S. “A New Electroaffinity Scale; Together with Data on Valence States and on Valence Ionization Potentials and Electron Affinities” *J. Chem. Phys.* 2, 782–793, 1934.
31. Mulliken R.S. „Electronic Structures of Molecules XI. Electroaffinity, Molecular Orbitals and Dipole Moments” *J. Chem. Phys.* 3:573–785, 1935.
32. Pearson R.G. „Absolute electronegativity and hardness correlated with molecular orbital theory” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83:8440–8441, 1986.
33. Parr R.G., Pearson, R.G. „Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity” *J. Am. Chem. Soc.* 105:7512–7516, 1983.
34. Krüger-Thiemer E., Bünger P. „The Role of the Therapeutic Regimen in Dosage Design. Part II” *Chemotherapy* 10:129–144, 1965.
35. Von Rieder J. „Physikalisch-chemische und biologische untersuchungen an sulfonamiden” *Arznei-Forschung* 13:81–88, 1963.
36. Othmer K. „Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology” 5th Edition. J Wiley & Sons Inc., Hoboken, 2007
37. Koba M., Bober L., Judycka-Proma U., Bączek T. „Influence of HPLC retention data and molecular modeling descriptors on prediction of pharmacological classification of drugs using factor analysis method” *Comb. Chem. High. T. Scr.* 13:765–776, 2010.
38. Bober L., Koba M., Judycka-Proma U., Bączek T. „Pharmacological Classification of Drugs by Principal Component Analysis Applying Molecular Modeling Descriptors and HPLC Retention Data” *J Chromatogr. Sci.* 49:758-763, 2011.
39. Chow A.W., Patten V., Bednorz, D. „Susceptibility of *Campylobacter fetus* to twenty-two antimicrobial agents” *Antimicrob. Agents Chemother.* 13:416– 418, 1978.
40. Sabath L.D., Garner C., Wilcox C., Finland, M. „Susceptibility of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* to 65 Antibiotics” *Antimicrob. Agents Chemother.* 9:962–969, 1976.
41. Allen N.E., Alborn Jr. W.E., Kirst H.A., Toth J.E. „Comparison of aminoglycoside antibiotics with respect to uptake and lethal activity in *Escherichia coli*” *J. Med. Chem.* 30:333–340, 1987.
42. Jokipii L., Jokipii A.M. „Comparative Evaluation of the 2-Methyl-5-Nitroimidazole Compounds Dimetridazole, Metronidazole, Secnidazole, Ornidazole, Tinidazole, Carnidazole, and Panidazole against *Bacteroides fragilis* and Other Bacteria of the *Bacteroides fragilis* Group” *Antimicrob. Agents Chemother.* 28:561-564, 1985.
43. Edwards D.I., Dye, M., Carne, H. „The Selective Toxicity of Antimicrobial Nitroheterocyclic Drugs” *J. Gen. Microb.* 76:135-145, 1973.
44. Cantelli-Forti G., Aicardi G., Guerra M.C., Barbaro, A.M., Biagi G.L. „Mutagenicity of a Series of 25 Nitroimidazoles and two Nitrothiazoles in *Salmonella Typhimurium*” *Teratogen. Carcin. Mut.* 3:51-63, 1983.
45. Cavalleri B., Volpe G., Arioli V., Pizzocheri F., Diena, A. „Synthesis and biological activity of new 2-nitroimidazole derivatives” *J. Med. Chem.* 21:781-784, 1978.

46. Lomax C.A., Woods R.A. „Mutant of Yeast Sensitive to 2,6-Diaminopurine” J. Bacteriol. 100:817–822, 1969.
47. Bowen T.L., Whitman W.B. „Incorporation of exogenous purines and pyrimidines by Methanococcus voltae and isolation of analog-resistant mutants” Appl. Envir. Microb. 53:1822–1826, 1987.
48. Jensen F. “Introduction to Computational Chemistry” 3rd ed.; Wiley & Sons Ltd: New York, 2017.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej

PRZED UZYSKANIEM STOPNIA DOKTORA

W trakcie studiów magisterskich na kierunku Farmacja byłem zaangażowany w prace studenckiego koła naukowego działającego w Katedrze i Zakładzie Biofarmacji i Farmakodynamiki AMG (ówczesnej Akademii Medycznej w Gdańsku, obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny), a następnie rozpoczęłam tam badania naukowe, które wykonywałam w ramach pracy magisterskiej pod kierunkiem prof. dr hab. Romana Kaliszana badania dotyczyły oznaczania metabolitów w płynach biologicznych przy wykorzystaniu elektroforezy kapilarnej (CE).

W październiku 2003 roku rozpocząłem Stacjonarne Studia Doktoranckie w Katedrze i Zakładzie Biofarmacji i Farmakodynamiki AMG (ówczesnej Akademii Medycznej w Gdańsku, obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny). Opiekunem naukowym oraz promotorem przygotowywanej rozprawy doktorskiej był prof. dr hab. Antoni Nasal. Podczas studiów doktoranckich zainteresowania naukowe habilitanta skupione były wokół badania lipofilowości oraz pKa z zastosowaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej w gradiencie oraz w warunkach izokratycznych. Pracę doktorską pt. Zastosowanie wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) do szybkiego przesiewowego oznaczania kwasowości i lipofilowości substancji biologicznie aktywnych obroniłem w roku 2003.

W okresie od września do listopada 2004 miałem okazję odbyć staż doktorancki w Belgii – Department of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vrije Universiteit Brussel w Brukseli, pod kierunkiem prof. Yvana Vander Heydena, w ramach tego stażu skupiłem się na podstawach teoretycznych i zastosowaniu micelarnej chromatografii cieczowej oraz zastosowaniu monolitycznych kolumn w systemach chromatograficznych. To było krótkie, ale intensywne doświadczenie, w którym miałem okazję pracować w zaawansowanych laboratoriach analizy farmaceutycznej i biomedycznej, było to niezwykle wartościowe doświadczenie, które pomogło mi rozwijać umiejętności w zakresie analizy farmaceutycznej. W okresie od września 2005 roku do czerwca 2006 roku miałem możliwość odbycia stażu doktoranckiego w Holandii – Avans University of Professional Education, Research Group Analysis Techniques in Life Science, Separation Sciences, w Bredzie. W ramach grupy badawczej, którą kierował dr. Henk Claessens; w trakcie tego stażu miałem okazję zgłębić wiele aspektów związanych z teorią i zastosowaniem praktycznym analizy QSRR, analizą statystyczną metodami regresji: MLR, PCR, PLS oraz podstawami teoretycznymi i zastosowaniem praktycznym programów Unscrambler, Matlab, Dragon. W tym miejscu skupiałem się na badaniach związanych z technikami analitycznymi i obliczeniowymi w naukach o życiu, ze szczególnym uwzględnieniem chromatografii. Praca w tej renomowanej grupie badawczej pozwoliła mi pogłębić moją wiedzę na temat zaawansowanych technik chromatograficznych także chemometrycznych. Obydwa wspomniane staże naukowe były dla mnie niezwykle ważne i inspirujące, dając mi okazję do nauki od doświadczonych naukowców w różnych zakątkach świata, dzięki tym doświadczeniom miałem możliwość poszerzenia swojej wiedzy, rozwinięcia umiejętności badawczych a zdobyte cenne doświadczenia miały ogromny wpływ na moją karierę naukową i profesjonalny rozwój, pomagając mi stać się bardziej kompetentnym i zaangażowanym w prowadzone badania.

Mój dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia doktora, z uwzględnieniem prac, na podstawie których powstała rozprawa doktorska, obejmował 2 prace oryginalne wartości IF = 8,270 i punktacji MNiSW = 48. Wyniki prowadzonych przeze mnie badań zostały zaprezentowane w formie 7 doniesień na zjazdach i konferencjach naukowych o zasięgu krajowym i międzynarodowym.

W roku 2007 otrzymałem zespołową nagrodę Ministra Zdrowia za cykl publikacji dotyczących teorii i metod optymalizacji rozdzieleń chromatograficznych bioanalitów jonogennych, natomiast w roku 2008 otrzymałem Zespołową nagrodę Ministra Zdrowia za cykl publikacji dotyczących poszukiwania ligandów receptorów adenozytowych wśród tricyklicznych pochodnych ksantynowych.

PO UZYSKANIU STOPNIA DOKTORA

Po uzyskaniu stopnia doktora, w okresie od lipca 2008 roku do lipca 2010 roku miałem przyjemność odbyć staż podoktorski w Stanach Zjednoczonych - Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, State University of New York at Buffalo w Buffalo pod kierunkiem prof. Wiliam Jusko oraz prof. Wojciech Krzyżańskiego, w trakcie, którego skupiłem się na aspektach: teoria i zastosowania praktycznego farmakokinetyczno/farmakodynamicznego (PK/PD) modelowania leków w tym badaniach in vivo farmakokinetyki i farmakodynamiki leków wpływających na układ krwiotwórczy oraz pracy z radioligandami promieniotwórczymi (^{14}C) w eksperymentach dotyczących przeżywalności elementów morfotycznych krwi. Podczas tego stażu miałem okazję pracować w renomowanym instytucie, który specjalizuje się w analizach farmakokinetyczno-farmakodynamicznych, był to wyjątkowy czas, w którym mogłem zgłębić wiedzę i zdobyć doświadczenie w zaawansowanych badaniach.

W roku 2010 rozpocząłem pracę w Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej GUMed na stanowisku adiunkta. Moje zainteresowania naukowe skupiły się na analizach z zastosowaniem QSRR/QSPR/QSAR w tym modelowaniu molekularnym, analizie statystycznej danych oraz chemometrii i chemoinformatyce.

W ramach aktywności publikacyjnych jestem również zaangażowany we współpracę z sektorem gospodarczym tj. Zakładami Farmaceutycznymi „POLPHARMA” Spółka Akcyjna, Starogard Gdański,

W latach 2010-2013 byłem współwykonawcą projektu badawczego o numerze N N405 423839, który został dofinansowany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Projekt nosił tytuł "Usprawnienie rozdzielania peptydów w proteomice z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej z gradientem pH".

Projekt badawczy o tytule "Nowatorskie metody oznaczania lipofilowości substancji wykazujących aktywność biologiczną oraz zastosowanie bezpośredniego nastrzyku płynów biologicznych z wykorzystaniem micelarnej chromatografii cieczowej (MLC)" został dofinansowany w roku 2014 w ramach programu Krajowego Naukowego Ośrodka Wiodącego (KNOW), tym projekcie pełniłem funkcję kierownika i jednocześnie wykonawcy.

Na mój dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych, składa się współautorstwo 27 prac oryginalnych, 2 prac poglądowych pierwszoautorskich w czasopiśmie z listy filadelfijskiej o sumarycznym współczynniku oddziaływania $IF = 60,788$ i punktacji $MNiSW = 1220$, także współautorstwo 2 rozdziałów w podręcznikach międzynarodowych, 2 prace popularnonaukowe oraz 18 doniesień ze zjazdów i konferencji naukowych o zasięgu międzynarodowym i krajowym.

W latach 2014-2023 byłem recenzentem 100 manuskryptów dla następujących czasopism naukowych: *ACS Omega*, *Acta Polonice Pharmaceutica*, *Advances in Mechanical Engineering*,

Antibiotics, Applied Sciences, Arabian Journal of Chemistry, Artificial Intelligence, Bioengineering, Biology, Biomedicines, Biomolecules, Biotechnology Letters, Chemical Papers, Chromatographia, Computational and Structural Biotechnology Journal, Current Drug Metabolism, Current Medicinal Chemistry, Farmacia Journal, Foods, Gene Reports, International Journal of Analytical Chemistry, International Journal of Environmental Research and Public Health, International Journal of Molecular Sciences, Journal of Applied Life Sciences International, Journal of Chemical Information and Modeling, Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, Journal of Microbiological Methods, Journal of Molecular Modeling, Letters in Drug Design & Discovery, Life, Medicinal Chemistry, Medicinal Chemistry Research, Molecules, Natural Product Research, Open Chemistry, Open Medicine, Pharmaceuticals, Pharmaceutics, Plants, Processes, Scientific Reports, Sensors, Sustainable Chemistry and Pharmacy, Value in Health Regional Issues, Veterinary Sciences.

Po uzyskaniu stopnia doktora otrzymałem 7 nagród Rektora GUMed za działalność naukową: w roku 2013 – naukowa zespołowa I-go stopnia Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za badania nad fizykochemicznymi właściwościami substancji leczniczych z użyciem nowych technik rozdzielczych i modelowania molekularnego, w roku 2016 – nagroda naukowa zespołowa II-go stopnia Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za badania nad nowymi rozwiązaniami analitycznymi wspierającymi efektywną ocenę aktywności leków, w roku 2018 – nagroda naukowa zespołowa II-go stopnia Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za badania aktywności biologicznej substancji leczniczych i ksenobiotyków środowiskowych z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych i obliczeniowych, w roku 2019 – nagroda naukowa zespołowa II-go stopnia Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za opracowanie nowych rozwiązań umożliwiających ocenę właściwości fizykochemicznych i aktywności biologicznej ksenobiotyków z wykorzystaniem metod chromatograficznych i podejścia QSRR, w roku 2021 nagroda specjalna Rektora Gdańskiego

Uniwersytetu Medycznego za publikację: "Chemometric analysis of bio-inspired micellar electrokinetic chromatographic systems-modeling of retention mechanism and prediction of biological properties using bile salts surfactants oraz nagroda specjalna Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za publikację: „Multivariate assessment of anticancer oleane triterpenoids lipophilicity”, a także nagroda naukowa zespołowa II-go stopnia Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za opracowanie i zastosowanie metod chromatograficznych, biochromatograficznych oraz elektromigracyjnych do oceny kandydatów na lek.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę

Przed uzyskaniem stopnia doktora aktywnie uczestniczyłem w działalności dydaktycznej, prowadząc ćwiczenia z farmakokinetyki dla studentów V i IV roku Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Gdańsku oraz seminaria z farmakoterapii i chemii biologicznej dla różnych roczników studentów na Gdańskim Uniwersytecie Medycznym i Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii UG-GUMed.

Od roku 2010 jestem zatrudniony w Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, gdzie na moją działalność dydaktyczną składają się:

- prowadzenie ćwiczeń laboratoryjnych, także seminariów i wykładów z przedmiotu *Chemia Farmaceutyczna* dla studentów II roku (2015-2019) i III roku (od 2010) kierunku farmacja na Wydziale Farmaceutycznym GUMed;
- prowadzenie seminariów i wykładów z przedmiotu *Ekonomika i zarządzanie w farmacji* dla studentów IV roku (2017-2021) i V roku (2012-2017) kierunku farmacja na Wydziale Farmaceutycznym GUMed oraz przedmiotu *Farmakoekonomika* dla studentów V roku kierunku farmacja na Wydziale Farmaceutycznym GUMed (od 2023);

- prowadzenie seminariów z przedmiotu *Podstawy projektowania leków* dla studentów III roku kierunku farmacja na Wydziale Farmaceutycznym GUMed (od 2021);
- prowadzenie wykładów z przedmiotu *Propedeutyka praktyki farmaceutycznej* dla studentów I roku kierunku farmacja na Wydziale Farmaceutycznym GUMed (od 2020)
- prowadzenie wykładów *Biofarmaceutyki* z przedmiotu *Farmacja przemysłowa* dla studentów V roku kierunku farmacja na Wydziale Farmaceutycznym GUMed (2012-2014) oraz wykładów *Biofarmaceutyki* z przedmiotu *Farmacja przemysłowa II* dla studentów IV roku kierunku farmacja na Wydziale Farmaceutycznym GUMed (od 2015);
- prowadzenie wykładów oraz ćwiczeń laboratoryjnych z przedmiotu *Biotechnologia, farmaceutyczna – blok tematyczny* dla studentów IV roku kierunku farmacja na Wydziale Farmaceutycznym GUMed (2010-2020);
- prowadzenie ćwiczeń laboratoryjnych , także seminariów i wykładów z przedmiotu *Pharmaceutical chemistry* dla studentów III roku (od 2020) kierunku Master of Pharmacy na Wydziale Farmaceutycznym GUMed.
- prowadzenie seminariów i wykładów z przedmiotu *Economics and management in pharmacy* dla studentów IV roku kierunku Master of Pharmacy na Wydziale Farmaceutycznym GUMed (2021) oraz przedmiotu *Pharmacoeconomics* dla studentów V roku kierunku Master of Pharmacy na Wydziale Farmaceutycznym GUMed (od 2023);
- prowadzenie seminariów z przedmiotu *Basic of drug design* dla studentów III roku kierunku Master of Pharmacy na Wydziale Farmaceutycznym GUMed (od 2021)
- prowadzenie wykładów z przedmiotu *Propaedeutics of pharmaceutical practice* dla studentów I roku kierunku Master of Pharmacy na Wydziale Farmaceutycznym GUMed (od 2020);

- prowadzenie wykładów z fakultetu *Fundamentals of pharmaceutical practice – case studies* dla studentów III roku kierunku Master of Pharmacy na Wydziale Farmaceutycznym GUMed (od 2021)
- prowadzenie seminariów z przedmiotu *Clinical Pharmacology* dla studentów V roku ED na Wydziale Lekarskim GUMed (2015)
- prowadzenie wykładów na Studiach Uzupełniających Farmacja Przemysłowa (2016, 2020), wykładów na Specjalizacji Farmacja Przemysłowa (2017-2018, 2020-2021) oraz wykładów na Specjalizacji Farmacja Szpitalna (2022) realizowanych w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym.

W latach 2011-2021 byłem opiekunem 10 prac magisterskich wykonywanych przez studentów Wydziału Farmaceutycznego GUMed.

W latach 2018-2019 uczestniczyłem w cyklu kursów „Rozwój kompetencji kadry dydaktycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego”, którego zakres obejmował podniesienie kompetencji kadry w zakresie innowacyjnych umiejętności dydaktycznych, w latach 2019-2022 uczestniczyłem w kursie „Szkolenie (*blended learning*) dla nauczycieli akademickich GUMed z zakresu podstawowych zasad dydaktyki akademickiej”, natomiast w roku 2023 brałem udział w szkoleniu w formie warsztatów organizowanym przez organizowane przez Centrum Wsparcia Dydaktyki z zastosowania grywalizacji w dydaktyce akademickiej (wykorzystania elementów gier i technik projektowania gier w edukacji akademickiej).

Jestem współautorem 2 podręczników akademickich, natomiast w roku 2016 otrzymałem Nagrodę za Osiągnięcia Dydaktyczne Zespołowe I-go stopnia Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za przygotowanie rozdziału nowoczesna chromatografia we współczesnym nauczaniu analityki farmaceutycznej.

Byłem członkiem komitetu organizacyjnego międzynarodowych konferencji naukowych, które odbyły się w Gdańsku: 19th International Symposium on Pharmaceutical & Biomedical

Analysis, Gdańsk, Poland June 8-12 (PBA 2008) oraz 16th International Interdisciplinary Meeting on Bioanalysis, Gdańsk, Poland, 24-26th September, 2019 (CECE 2019), gdzie moje obowiązki obejmowały udział w planowaniu i organizacji wydarzenia, a także koordynację działań związanych z konferencją; aktywny udział w komitetach organizacyjnych konferencji naukowych to istotna rola, która przyczynia się do sprawnego przebiegu wydarzeń naukowych i integrowania społeczności badawczej.

W latach 2014-2016 miałem przyjemność pełnić rolę opiekuna reprezentującego zespół Katedry Chemii Farmaceutycznej podczas Medycznego Dnia Nauki w ramach Bałtyckiego Festiwalu Nauki. To była fascynująca okazja, aby dzielić się wiedzą i doświadczeniem z uczestnikami festiwalu, którzy byli zainteresowani zagadnieniami związanymi z farmacją i medycyną. Podczas tych wydarzeń, udostępnialiśmy najnowsze osiągnięcia i badania z dziedziny chemii farmaceutycznej, wskazując na jej kluczową rolę w zapewnianiu bezpiecznych i skutecznych leków. Kolejnym wydarzeniem w którym brałem aktywny udział jako opiekun reprezentujący zespół Katedry Chemii Farmaceutycznej, był X-XI Piknik na Zdrowie, który odbył się w latach 2015-2016. Podczas tego wydarzenia, mieliśmy okazję promować zdrowy styl życia i edukować uczestników na temat roli farmacji w dbaniu o zdrowie publiczne. Była to również doskonała okazja do pokazania praktycznych zastosowań chemii farmaceutycznej i sposobów, w jakie wspiera ona rozwój nowoczesnych leków. W roku 2017 pełniłem rolę opiekuna reprezentującego Katedrę Chemii Farmaceutycznej podczas Dnia Otwartego na Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, na Wydziale Farmaceutycznym. To było wyjątkowe wydarzenie, gdyż mogłem bezpośrednio spotkać się z przyszłymi studentami farmacji i podzielić się z nimi swoją pasją do nauki i badań w dziedzinie chemii farmaceutycznej. Była to doskonała okazja dla przyszłych studentów, aby dowiedzieć się więcej o programie nauczania, infrastrukturze uczelni oraz możliwościach rozwoju w tej dziedzinie. Niezwykle ciekawym i nowatorskim projektem, w którym wziąłem udział, były

wykłady związane z "Modelowaniem molekularnym oraz badaniem ilościowych zależności struktura-aktywność/struktura-właściwości (QSAR/QSPR) w analizie leków". Projekt Farmalotyka, który miał miejsce w 2020 roku, miał na celu zachęcenie studentów do aktywnego uczestnictwa w działalności naukowej na Wydziale Farmaceutycznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, dzięki czemu mogłem przyczynić się do edukowania studentów na temat zaawansowanych metod badawczych w chemii farmaceutycznej, które są kluczowe w projektowaniu innowacyjnych i skutecznych leków. Dodatkowo, jako współautor artykułów popularnonaukowych w poradnikach dla studentów oraz na portalach internetowych, miałem okazję przyczynić się do rozpowszechniania wiedzy na temat farmacji i chemii farmaceutycznej. Artykuły popularnonaukowe których jestem współautorem miały na celu dostarczyć czytelnikom rzetelnych informacji na temat najnowszych trendów i osiągnięć w dziedzinie farmacji.

7. Inne informacje dotyczące kariery zawodowej

W latach 2016-2020 miałem zaszczyt być członkiem Rady Wydziału Farmaceutycznego GUMed, w której miałem możliwość uczestniczenia w podejmowaniu decyzji dotyczących działalności i rozwoju tego wydziału.

Zostałem wybrany na członka Kolegium Elektorów Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego na kadencję 2016-2020. Jako członek tego prestiżowego grona miałem odpowiedzialność w zakresie wyboru nowych władz i kierownictwa uczelni.

W roku 2017 zostałem członkiem Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego. Ta członkostwo pozwoliło mi na aktywny udział w organizacji, która skupia specjalistów i pasjonatów z dziedziny farmacji. Dzięki temu miałem okazję uczestniczyć w różnego rodzaju konferencjach, szkoleniach i spotkaniach, które umożliwiły mi nawiązanie cennych kontaktów z innymi specjalistami oraz wymianę doświadczeń i wiedzy.

Jestem obecnie członkiem Gdańskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej od roku 2022, wcześniej także Olsztyńskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej od roku 2004, co również umożliwia nawiązanie cennych kontaktów zawodowych oraz uczestniczenia w różnych wydarzeniach branżowych, takich jak konferencje, seminaria czy szkolenia.



.....
(podpis wnioskodawcy)