



prof. dr hab. n. farm. Łukasz Komsta
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Wydział Farmaceutyczny
Katedra i Zakład Chemii Leków
ul. Jaczewskiego 4, 20-090 Lublin, tel. 81 4487387, fax 81 4487381

Recenzja pracy doktorskiej mgr Mariusza Zapadki

„Analiza i interpretacja wybranych deskryptorów molekularnych w modelowaniu zależności struktura — aktywność / właściwości fizykochemiczne”

ZWIĄZEK pomiędzy budową chemiczną substancji a jej właściwościami jest celem badań chemików od zarania dziejów. Mimo setek lat rozwoju chemii nikt nie stworzył jednego modelu przewidującego wszystko dla każdej cząsteczki, a biorąc pod uwagę kompleksowość tych zależności, wydaje się to mało prawdopodobne, a wręcz niemożliwe. Niemniej jednak potrafimy konstruować już modele przewidujące określone właściwości cząstek dla pewnych obszarów różnorodności molekularnej.

Modelowanie aktywności biologicznej związku ma istotne zastosowanie praktyczne — staje się nieodzownym etapem pomagającym znaleźć nowe leki, odfiltrować substancje o istotnych działaniach niepożądanych, czy też poprawiać już istniejące i wdrożone molekuly. Wszelka aktywność naukowa w tym zakresie jest wartościowa i przyczynia się do rozwoju cywilizacji, a przykładem jest przedłożona do recenzji rozprawa, wykonana w Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy pod kierunkiem prof. UMK dr hab. n. farm. BOGUMIŁY KUPCEWICZ.

Modelowanie QSAR wzbudzało na pewnym etapie skrajne emocje. Entuzjaści prawie wierzyli, że odkryli *panaceum* na bolączki nauki i mogą modelować wszystko na podstawie wszystkiego. Brak znajomości teorii owocował częstym nadmiernym optymizmem (*overoptimism*) i publikowaniem modeli słabo zwalidowanych, a wręcz przypadkowych. Dodatkowe stosowanie do modelowania technik uczenia szczególnie podatnych na przeuczenie (*overfitting*), jak np. sieci neuronowe, ściągnęło na QSAR tak silną krytykę, że według skrajnych opinii przydatność QSAR jest na granicy błędu i najlepiej byłoby takich badań całkowicie zaniechać. Jak zwykle bywa, prawda leży pośrodku i QSAR może być przydatnym narzędziem pod warunkiem dobrego i starannego stosowania, co widać w recenzowanej rozprawie.

We wstępie dysertacji Autor dowodzi swojej eksperckiej znajomości teorii i aktualnych wytycznych dotyczących badań QSAR. Muszę przyznać, że lektura stawia go w moich oczach w gronie czołówki polskich ekspertów tej metodyki, a tekst jest cennym kompendium dla każdego, kto zajmuje się lub chce się zająć modelowaniem. Należy pochwalić wyczerpujący przegląd literatury i wytycznych oraz odniesienie się do opinii światowych liderów tematyki QSAR, takich jak np. prof. PAOLA GRAMATICA.

Zdecydowanie polecam stworzenie na podstawie tekstu części teoretycznej rozdziału w książce lub artykułu poglądowego. Przyczyniłby się do wzrostu świadomości zagrożeń związanych z nieumiejętnym modelowaniem i zwiększył poziom publikowanych badań. Fakt publikowania niskiej jakości prac zauważa sam Autor, wskazując w jak niewielkim stopniu autorzy próbują interpretować otrzymane wyniki.

Trzeba też przyznać, że oprócz samego modelowania QSAR Doktorant zgłębił arkana chemii obliczeniowej na wysokim poziomie. Zdaję sobie sprawę, ile czasu i mozółu zostało włożone w przetestowanie przydatności i opanowanie stosowanego oprogramowania i ile innych programów Autor przetestował, ale w ostatecznym rozrachunku ich nie zastosował. Dotyczy to zarówno samych obliczeń, jak i bardzo estetycznego przedstawienia wyników w formie obrazów i filmów. Świat oprogramowania *open source* jest dziś zmienny, nowe projekty powstają i znikają, w krótkim czasie pojawiają się nowe programy o bardzo dobrej jakości i pozostawanie na bieżąco z możliwościami wymusza ciągle szperanie i testowanie. Dodatkowo chemia obliczeniowa nadal jest w Polsce swoistym tabu i zgłębienie jej tajników w stopniu umożliwiającym świadomy i poprawny dobór poziomu teorii do optymalizacji geometrii cząsteczek zasługuje na uznanie.

Lektura wskazuje także na intensywne studia literaturowe Autora nad deskryptorami molekularnymi, technikami ich obliczania oraz sposobami interpretacji. Rzadko spotyka się tak dokładne potraktowanie tego aspektu badań QSAR, gdyż wspomniane przez Doktoranta podejście „predykcyjne”, jakie wykazuje wielu autorów (nie zakładające konieczności interpretacji modelu) jest łatwiejsze i wygodniejsze. W recenzowanej pracy mamy do czynienia ze świadomym wyborem ścieżki trudniejszej, wymagającej, ale dzięki temu stworzone modele oprócz samego istnienia wnoszą coś do ogólnej wiedzy o funkcjonowaniu świata.

Literatura pracy stanowi ponad 130 starannie wyselekcjonowanych pozycji i może z powodzeniem

funkcjonować w oddzieleniu od tekstu pracy jako zestaw do lektury dla każdego, komu tematyka QSAR jest bliska.

Praca jest zredagowana od strony technicznej niezwykle estetycznie i starannie. Podczas lektury nie znalazłem niczego, co wymagałoby korekty, a trzy szczegóły potraktowałbym jako temat do dyskusji:

1. Nie bardzo spodobało mi się pojęcie *konstytucja molekularna* (str. 14, jest to kalka z angielskiego, polecałbym termin budowa czy struktura).
2. Zaskoczyło mnie stwierdzenie, że QSAR jest oficjalnie rekomendowany jako *alternatywa* (a nie uzupełnienie) do badań na zwierzętach w jakichkolwiek zaleceniach (str. 33). Wydaje mi się, że w badaniach nad lekiem nie da się jeszcze wyeliminować zwierząt wyższych mimo nieustannych prób schodzenia niżej w stronę larw ryb, kultur tkankowych czy organizmów jednokomórkowych. Ciężko mi sobie wyobrazić całkowite zastąpienie metodami *in silico* testów *in vitro* i *in vivo*.
3. Patrząc na Rys. 43 (str. 186) zastanawiam się, na ile wpływ na konstrukcję modelu mają w takich przypadkach substancje odstające o dużej wartości modelowanej w porównaniu z chmurą substancji o wartościach niskich.



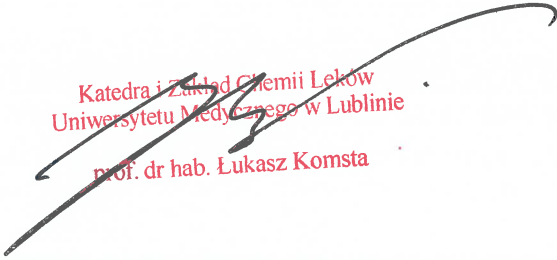
Rozprawa stanowi całościowy i dobrze wyodrębniony projekt badawczy wpisujący się w aktualną problematykę, istotną dla rozwoju metodyki QSAR, a przez to skuteczniejszego poszukiwania nowych leków, a więc oraz poprawy stanu zdrowia ludzkości. Część wyników została już opublikowana w prestiżowych czasopismach. Można oczekiwać istotnego zainteresowania wynikami przez inne grupy badawcze oraz przemysł farmaceutyczny.

Podjęta tematyka badawcza odznacza się specyficzną krzywą uczenia i bardzo dużym nakładem pracy w stosunku do szybkości i prawdopodobieństwa sukcesu, wymagała zatem odwagi zarówno od Doktoranta, jak i od Promotorki, co zasługuje na uznanie.

Chociaż formalnie dorobek naukowy nie ma wpływu na recenzję pracy doktorskiej, nie sposób nie pochwalić Doktoranta w tym zakresie. W dniu pisania recenzji baza Scopus notuje 9 prac, 81 cytowań oraz indeks $h = 3$, a współczynnik IF przekracza 20.

Podsumowując, praca doktorska mgr Mariusza Zapadki spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom doktorskim, zawiera istotne elementy nowości naukowej i wnioskuję o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dodatkowo, biorąc pod uwagę nakład pracy, ekspercką wiedzę konieczną do podjęcia tak trudnej tematyki, niezmierną dokładność i szczegółowość prowadzonych badań oraz częściowe opublikowanie wyników w prestiżowych czasopismach z przyjemnością wnioskuję o wyróżnienie przedłożonej mi do recenzji pracy: zarówno w tym miejscu, jak i na oddzielnym wymaganym regulaminowo wniosku.



Katedra i Zakład Chemii Leków
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
prof. dr hab. Łukasz Komsta

Lublin, 21 czerwca 2023.



prof. dr hab. n. farm. Łukasz Komsta

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Wydział Farmaceutyczny

Katedra i Zakład Chemii Leków

ul. Jaczewskiego 4, 20-090 Lublin, tel. 81 4487387, fax 81 4487381

WNIOSEK O WYRÓŻNIENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Na podstawie uchwały nr 158/2014 Rady Wydziału Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy w sprawie wyróżnień rozpraw doktorskich na Wydziale Farmaceutycznym CM UMK, jako recenzent pracy doktorskiej **mgr Mariusza Zapadki**, wyznaczony uchwałą nr 14/2023 Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne w CM UMK,

wnioskuję o wyróżnienie przedłożonej mi do recenzji dysertacji,

w związku z dużym nakładem pracy Doktoranta, jego ekspercką wiedzą konieczną do podjęcia tak trudnej tematyki, niezmierną dokładnością i szczegółowością prowadzonych badań oraz częściowym opublikowaniem wyników w prestiżowych czasopismach.

Katedra i Zakład Chemii Leków
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
prof. dr hab. Łukasz Komsta

Lublin, 21 czerwca 2023.