



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KATEDRA I ZAKŁAD CHEMII FARMACEUTYCZNEJ

ul. Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

tel.: 61 8546651
fax: 61 8546652
e-mail: ajelinsk@ump.edu.pl

Poznań, dnia 21 lipca 2022 r.

Recenzja pracy doktorskiej Pani mgr Anny Badury
pt. *Wykorzystanie modeli sieci neuronowych do przewidywania aktywności przeciwdrobnoustrojowej czwartorzędowych soli amoniowych,*
wykonanej pod kierunkiem Pana Prof. dra hab. Adama Bucińskiego
na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przedstawiona do recenzji praca porusza bardzo ciekawe i istotne zagadnienie, jakim jest wykorzystanie modeli sieci neuronowych do przewidywania aktywności przeciwdrobnoustrojowej czwartorzędowych soli amoniowych. O istotności podjętego tematu może świadczyć fakt, że sztuczne sieci neuronowe zostały opisane w Farmakopei Polskiej XI w rozdziale 5.21. *Metody chemometryczne stosowane do danych analitycznych*, gdzie zamieszczono podstawy i możliwości ich wykorzystania także w przypadku leków. W poszukiwaniu kandydatów na leki przyjmujemy, że potencjalny lek powinien wykazywać selektywność i odpowiedni poziom aktywności w odniesieniu do miejsca działania. Jego synteza powinna być prosta, z ograniczonym zastosowaniem toksycznych rozpuszczalników, a otrzymany lek powinien być trwały chemicznie i posiadać akceptowalne parametry farmakokinetyczne. Aby spełnić wszystkie wymienione powyżej warunki, konieczne jest przeprowadzenie niezliczonej ilości badań, tym bardziej jeżeli poszukuje się kandydatów na leki wśród 140 nowych związków. Dlatego podjęcie przez Doktorantkę próby wykorzystania modeli sieci neuronowych do przewidywania aktywności przeciwdrobnoustrojowej czwartorzędowych soli amoniowych uważam za ważne i uzasadnione.

Układ pracy jest typowy dla publikacji będącej zbiorem prac własnych Autorki. Praca składa się z sześciu podstawowych rozdziałów, w tym wstępu, celu pracy, materiałów i metod, wyników z publikacjami 1-3, podsumowania, wniosków, piśmiennictwa i oświadczeń autorów. Praca liczy 80 stron. W rozdziale *Wstęp* Autorka opisała rys historyczny sztucznych

sieci neuronowych, budowę sztucznego neuronu, funkcje aktywacji, strukturę, ich uczenie i zastosowanie, a także aktywność przeciwdrobnoustrojową czwartorzędowych soli amoniowych. Poszukiwanie nowych aktywnych związków w grupie czwartorzędowych soli amoniowych jest zagadnieniem bardzo istotnym, a jednocześnie wymagającym długich, często kosztowych badań. Zainteresowanie tego typu związkami jest bardzo duże z uwagi na możliwości ich wykorzystania w wielu dziedzinach. W lecznictwie znajduje się już kilka związków z tej grupy, nie mniej badania prowadzące do otrzymania nowych, aktywnych pochodnych są prowadzone w wielu jednostkach naukowych.

W kolejnym rozdziale – *Cel pracy*, Autorka doprecyzowała cel swoich badań oraz przedstawiła jakie badania eksperymentalne zostaną przeprowadzone. Głównym celem badań było potwierdzenie możliwości zastosowania sztucznych sieci neuronowych do przewidywania aktywności przeciwdrobnoustrojowej czwartorzędowych soli amoniowych wobec trzech szczepów – *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* i *Candida albicans*. Aby zrealizować założony cel pracy Autorka zaplanowała zbudowanie, uczenie i testowanie dwóch modeli predykcyjnych – regresyjnego i klasyfikacyjnego dla każdego z badanych drobnoustrojów. Celem oceny wpływu poszczególnych deskryptorów na zdolności predykcyjne opracowanych modeli sieci neuronowych, przeprowadzona została analiza wrażliwości.

W rozdziale *Material i metody* Autorka przedstawiła badane związki chemiczne, metodykę i wyniki oznaczenia minimalnego stężenia hamującego, deskryptory molekularne oraz analizę. W badaniach wykorzystano 140 nowych czwartorzędowych chlorków bisimidazoliowych, zsyntezowanych na Politechnice Poznańskiej. Badania minimalnego stężenia związku hamującego wzrost mikroorganizmów zostały wykonane w Katedrze Technologii Postaci Leku Collegium Medicum im. L. Rydygiera Uniwersytetu Mikołaja Kopernia w Toruniu.

Kolejny rozdział, najistotniejszy dla oceniającego to *Wyniki i podsumowanie*.

W rozdziale tym Autorka zamieszcza trzy publikacje, w których opisano wszystkie przeprowadzone badania. Wymienione prace to:

1. *Application of artificial neural networks to prediction of new substances with antimicrobial activity against Escherichia coli*. J Appl Microbiol, 2021. 130(1): p. 40-49. DOI: <https://doi.org/10.1111/jam.14763>.
2. *Prediction of the antimicrobial activity of quaternary ammonium salts against Staphylococcus aureus using artificial neural networks*. Arabian J Chem, 2021. 14(7): p.103233. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arabic.2021.103233>.

3. *Application of artificial neural networks to the prediction of antifungal activity of imidazole derivatives against Candida albicans*. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 2022. 222: p. 104501.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2022.104501>

Przed manuskrytem każdej publikacji Autorka zamieściła krótki wstęp oraz cel badań i wnioski wynikające z przeprowadzonych badań.

Pierwsza praca dotyczyła przewidywania właściwości przeciwdrobnoustrojowych czwartorzędowych soli amoniowych wobec szczepu *Escherichia coli*, druga wobec *Staphylococcus aureus*, a trzecia wobec *Candida albicans*. W pierwszym przypadku przedstawiono modele sztucznych sieci neuronowych (ANN) do przewidywania aktywności biologicznej związków na podstawie ich struktury. W drugim przypadku skuteczność ANN oceniano na podstawie danych z modelowania molekularnego i minimalnego stężenia hamującego, natomiast w trzeciej pracy ANN zastosowano do przewidywania właściwości przeciwrzybiczych czwartorzędowych soli amoniowych. Zaprojektowane przez Autorkę modele dobrze odzwierciedlają związek między aktywnością obliczoną i określoną eksperymentalnie. Duże znaczenie przypisuje się także analizie wrażliwości, wskazującej, które zmienne wejściowe są najważniejsze dla sieci. W przypadku badań Doktorantki, najistotniejsze dla przewidywania aktywności przeciwdrobnoustrojowej były deskryptory molekularne z bloku *Molecular properties*. We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, co jest warunkiem koniecznym przy procedowaniu prac doktorskich. Łączna wartość wskaźnika *Impact Factor* (IF) dla prezentowanego cyklu prac wynosi 12,428, co odpowiada 240 punktom Ministerstwa Edukacji i Nauki. Załączone oświadczenia współautorów o udziale Doktorantki w powstawaniu publikacji potwierdzają Jej znaczący wkład w zaplanowanie, wykonanie badań, opis i analizę uzyskanych wyników oraz przygotowanie manuskryptów publikacji.

Założenia pracy zostały przygotowane prawidłowo, a odpowiedzi na pytania, przedstawione jako cele pracy, zostały przedstawione w postaci 4 wniosków:

1. Potencjał jaki niosą sztuczne sieci neuronowe, daje możliwość wykorzystania ich do przewidywania aktywności przeciwdrobnoustrojowej czwartorzędowych soli amoniowych.
2. Modele regresyjne oparte o sztuczne sieci neuronowe pozwalają z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć wartość minimalnego stężenia hamującego.

3. Modele klasyfikacyjne sztucznych sieci neuronowych okazały się dobrym narzędziem do różnicowania związków aktywnych bądź nieaktywnych wobec danego drobnoustroju.
4. Na podstawie analiz wrażliwości wykonanych dla wszystkich modeli sztucznych sieci neuronowych stwierdzono, że najistotniejszymi deskryptorami molekularnymi do budowy modeli były deskryptory z bloku Molecular properties obliczane na podstawie log P, molowego współczynnika załamania światła, masy cząsteczkowej oraz liczby atomów.

Wnioski sformułowane są poprawnie i wynikają z przeprowadzonej w pracy analizy oraz dyskusji.

Dobór literatury w liczbie 84 pozycji, uwzględnia najnowsze piśmiennictwo i spełnia wymagania w tym zakresie. Przedstawiona dyskusja potwierdza znajomość i zrozumienie poruszanych zagadnień z zakresu nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Wykonane przez Doktorantkę badania, ich omówienie i wnioski potwierdzają, umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych oraz dobrej współpracy z innymi zespołami badawczymi, wnoszą także znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki farmaceutyczne, są cenne dla farmaceutów, chemików, biologów oraz naukowców z dziedzin pokrewnych.

W całości praca doktorska stanowi obraz bardzo dobrej pracy, która spełnia wymogi stawiane dla rozprawy doktorskiej.

Podczas obrony pracy doktorskiej chciałabym przedyskutować, jakie inne parametry lub właściwości fizyko-chemiczne mogą być przydatne do budowy modeli ANN, na podstawie których można wnioskować o aktywności lub jej braku dla danej grupy związków.

W podsumowaniu pragnę zwrócić uwagę na zasługującą na uznanie wysoką jakość przeprowadzonych badań w ramach przedstawionej do oceny pracy doktorskiej. Doktorantka miała wprawdzie możliwość realizacji badań w bardzo dobrym zespole badawczym, pod kierunkiem Pana Prof. Adama Bucińskiego, jednakże bez Jej zaangażowania, realizacja tak zaplanowanego zakresu badań byłaby niemożliwa.

Wniosek końcowy

Oceniając pozytywnie, zarówno pod względem formalnym, jak i merytorycznym pracę doktorską mgr Anny Badury pod tytułem *Wykorzystanie modeli sieci neuronowych do przewidywania aktywności przeciwdrobnoustrojowej czwartorzędowych soli amoniowych*, mam zaszczyt zwrócić się do Pana Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki

Farmaceutyczne oraz do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne w Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o przyjęcie pracy i dopuszczenie Pani mgr Anny Badury do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, uwzględniając wysoki poziom przeprowadzonych badań, ich kompleksowe przedstawienie oraz opublikowanie wyników badań w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania, w oddzielnym piśmie występuję z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

KIEROWNIK

Katedry i Zakładu Chemii Farmaceutycznej



Prof. zw. dr hab. n. farm. Anna Jelińska