



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KATEDRA I ZAKŁAD CHEMII ORGANICZNEJ  
PROF. DR HAB. LUCJUSZ ZAPRUTKO

ul. Grunwaldzka 6  
60-780 Poznań

tel. 061 854 66 70  
fax 061 854 66 80  
e-mail: zaprutko@ump.edu.pl

**Recenzja rozprawy doktorskiej  
magistra farmacji Łukasza Pałkowskiego  
zatytułowanej „Analiza zależności struktura, właściwości powierzchniowe  
i aktywność przeciwdrobnoustrojowa chlorków *bis*-imidazoliowych”**

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska magistra farmacji Łukasza Pałkowskiego została zrealizowana na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, wchodzącym w skład Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, pod naukową opieką profesora dr hab. Jerzego Krysińskiego. Dotyczy ona zagadnień szeroko analizowanych już od wielu lat, jednak ciągle niezwykle aktualnych, m.in. ze względu na wysoką użyteczność danych uzyskiwanych w efekcie prowadzonych badań. Analiza zależności pomiędzy strukturą a właściwościami (SPR) różnorodnych substancji chemicznych jest wykorzystywana w bardzo wielu obszarach zastosowań tych substancji. W obszarze nauk farmaceutycznych metoda ta została nieco bardziej ukierunkowana na określanie działania farmakologicznego i przyjęła nazwę (ilościowej) analizy pomiędzy strukturą a aktywnością farmakologiczną, lub szerzej biologiczną (QSAR). Zasadniczym celem podejmowania tego rodzaju zadań jest wskazanie skutecznej drogi do uzyskania substancji o możliwie optymalnej strukturze dla spełnienia przyszłej roli API, w danej grupie związków chemicznych cechujących się dużym stopniem jednorodności. Dzięki zastosowaniu metod QSAR możliwe stało się modelowanie wielu parametrów podstawowych dla uzyskania oczekiwanej dostępności biologicznej nowo otrzymanywanych substancji, ich trwałości, podatności metabolicznej, toksyczności, zdolności do eliminacji czy też kierunku i natężenia działań niepożądanych. Wykorzystanie tego aparatu badawczego pozwoliło na przejście od prostych zależności określanych za pomocą nieskomplikowanych równań matematycznych, poprzez ich coraz bardziej rozbudowane formy, aż do samouczących się sieci neuronowych umożliwiających równoległe modelowanie wielu parametrów, na grupach o względnie wysokiej liczebności. Mający miejsce w ostatnich latach gwałtowny rozwój metod numerycznych, przy jednoczesnym ogromnym wzroście zdolności obliczeniowej wykorzystywanych w tym celu komputerów, umożliwił nie tylko modelowanie chemicznych i fizycznych interakcji pomiędzy cząsteczkami znanych leków i ich receptorów, ale także stworzył szanse na podobne modelowanie dla cząsteczek nowo otrzymanych o jeszcze nie do końca poznanym działaniu a także dla cząsteczek pozostających ciągle jeszcze tylko w sferze planowanego ich otrzymania. Umożliwiło to także skuteczną identyfikację farmakoforów

cząsteczkowych, a przez to planowanie struktury nowych związków o szczególnie pożądanej budowie. Jedną z metod stosowanych w tych celach jest wykorzystanie odpowiednio dobranych deskryptorów matematycznych, opisujących cechy związku za pomocą zestawu wielkości liczbowych. Ten sposób podejścia jest szczególnie dogodny dla dalszej obróbki uzyskiwanych danych i wykorzystywania ich w praktyce. I to właśnie tego typu metodykę magister Łukasz Pałkowski skutecznie zastosował w swojej pracy doktorskiej, wykorzystując ją do skonstruowania modelu typu SAR dla dużej grupy związków bis-amoniowych o strukturze imidazoliowej, wykazujących zdolność do obniżania napięcia powierzchniowego cieczy, w których zostały rozpuszczone. Pomimo bardzo szerokiej możliwości zastosowań surfaktantów wykorzystanych w ocenianej pracy, Doktorant słusznie skupił się na jednej z ich kluczowych właściwości, tj. zdolności do zwalczania drobnoustrojów chorobotwórczych. Badaniom fizykochemicznym i biologicznym oraz przede wszystkim analizie SAR poddał On 266 związków będących czwartorzędowymi solami bis-imidazoliowymi, zaliczonymi do dwóch grup substancji wewnątrznie wysoce ze sobą spokrewnionych pod względem strukturalnym. Badane związki w owych grupach można uznać za struktury „oligo-homologiczne”, co w sposób szczególny ułatwia dokonanie kodowania poszczególnych związków i umożliwia wyciąganie bardzo precyzyjnych wniosków z uzyskanych wyników.

Rezultaty przeprowadzonych badań zostały zaprezentowane w postaci opracowania monograficznego o strukturze edytorskiej typowej dla dysertacji eksperymentalnych z zakresu nauk ścisłych. Cała praca zawarta jest na 104 stronach, z czego 12 stron zajmuje wykaz piśmiennictwa złożony ze 118 pozycji, a na 36 stronach zaprezentowano zbiory wyznaczonych parametrów i deskryptorów w postaci całostronicowych tabel numerycznych. W treści pracy zamieszczono ponadto 6 nośnych informacyjnie wykresów. Piśmiennictwo jest dobrane i cytowane prawidłowo, jego aktualność jest odpowiednia do tematyki, której dotyczy. Znakomita większość cytowanych prac pochodzi z bieżącego wieku a 38 pozycji opublikowanych zostało w ostatnich 3 latach. Autor cytuje również jedną oryginalną pracę własną (poz.70). Część opisowa rozprawy składa się z jasno wyodrębnionych rozdziałów poświęconych kolejno: wprowadzeniu teoretycznemu z rozbiciem na część chemiczną i obliczeniową, precyzyjnie określonymu celowi pracy, omówieniu wykorzystywanych materiałów i stosowanych metod, oraz prezentacji a następnie omówieniu i dyskusji uzyskanych wyników i wniosków. Poszczególne, wymienione wyżej części zredagowane są jasno i przekonująco, w sposób prawidłowy zarówno pod względem merytorycznym jak i językowym. Równowaga pomiędzy ich objętością również nie odbiega od powszechnie przyjętych norm. Głównym zadaniem Doktoranta było przeprowadzenie analizy SAR dla określonej grupy soli amoniowych, przy wykorzystaniu opracowanych w tym celu systemów informacyjnych, z wykorzystaniem reguł decyzyjnych jako podstawowego narzędzia badawczego. Z zapisów w rozdziale 6.4. „Oznaczenie MIC” można wnioskować, że część tych oznaczeń była wykonana przez Doktoranta, szkoda tylko, że nie podano jak duża to była ich liczba, szczególnie w kontekście podania liczby powtórzeń wyliczeń w rozdziale dotyczącym krosvalidacji warstwowej. Zastosowany do obliczeń aparat matematyczny nie budzi żadnych zastrzeżeń, jest to system adresowany do tego typu działań i jest on kompetentnie przez Doktoranta wykorzystywany do uzyskania oczekiwanych informacji i założonych rezultatów.

W części przeznaczony na dyskusję wyników badań własnych Autor w sposób niezwykle umiejętny wykorzystuje wyniki własne i przeplata je z danymi piśmiennictwa. Tworzy w ten sposób jasny i zrozumiały wywód na temat cech biologicznych i chemicznych przypisywanych badanym związkom, przedstawiając to na tle informacji dotyczących innych, podobnych układów chemicznych i ich cech użytkowych. Rozdział ten (8.) jest przykładem bardzo dobrego połączenia różnych form ekspresji językowej, prowadzącym do uzyskania efektu wysokiej komunikatywności przy zachowaniu pełnej treści przekazywanych informacji. Ta część pracy kończy się podrozdziałem zatytułowanym „Podsumowanie”, gdzie Autor jako konkluzję proponuje trzy struktury związków wymienionych z nazwy, jako te najbardziej aktywne przeciwbakteryjnie w oparciu o siłę przypisanych im reguł decyzyjnych i wysokich wartości współczynników konfirmacji atrybutów warunkowych. W moim odczuciu zabrakło w tym miejscu wzorów strukturalnych tych związków, pomimo, że byłyby one w znacznej mierze powtórzeniem wzorów zamieszczonych wcześniej na Ryc. 2 i 3 oraz w Tabelach 6 i 7. Różniłyby się jednak doprecyzowaniem wartości charakteryzujących długości poszczególnych łańcuchów alkilowych.

Pracę kończy rozdział prezentujący bardzo trafnie wyciągnięte wnioski, których liczba i objętość są odpowiednio wyważone i adekwatne do rzeczywistej treści pracy. Można by się jedynie zastanawiać czy wspomniane wyżej, zaproponowane optymalne struktury powinny być zaprezentowane w obrębie „Podsumowania” czy też właśnie jako „Wnioski”.

Naturalnym dopełnieniem pracy jest jej streszczenie w języku polskim i angielskim wskazujące, że w pracy „wegenerowano reguły decyzyjne przedstawiające najistotniejsze zależności między opisem związków chemicznych (obiektów), ich właściwościami powierzchniowymi i minimalnym stężeniem hamującym (MIC) ... co stanowi cenne wskazówki w planowaniu syntezy nowych związków chemicznych o potencjalnie wysokiej aktywności przeciwdrobnoustrojowej”.

Układ ocenianej pracy, jej forma graficzna, a przede wszystkim forma językowa są godne pochwały. W jej treści pojawiają się jedynie nieliczne tzw. błędy literowe, a tylko pojedyncze z nich dotyczą nazw chemicznych których brzmienie jest bardzo zbliżone (np. „imidazolowe – imidazoliowe” itp.).

Wymienione w powyższym omówieniu drobne uwagi mają w większości przypadków charakter jedynie subiektywnych odczuć oceniającego i w niczym nie umniejszają bardzo wysokiej oceny recenzowanej pracy doktorskiej jako całości.

A zatem, podsumowując, czuję się upoważniony stwierdzić, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska magistra farmacji Łukasza Pałkowskiego, zatytułowana „Analiza zależności struktura, właściwości powierzchniowe i aktywność przeciwdrobnoustrojowa chlorków *bis*-imidazoliowych” w pełni spełnia zwyczajowe i ustawowe wymagania określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, Dz.U. z roku 2003, poz.595; tekst jednolity Dz.U. z roku 2014, poz. 1852. Znaczy to, że zgodnie z zapisem artykułu 13. ustęp 1. tejże Ustawy

- rozprawa doktorska została przygotowana pod opieką naukową promotora, prof. dr hab. nauk farmaceutycznych Jerzego Krysińskiego, będącego uznanym autorytetem w

zakresie wykorzystywania teorii zbiorów przybliżonych do zastosowań użytkowych w chemii medycznej i szerzej w naukach farmaceutycznych,

- rozprawa ta stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, umiejętnie sformułowanego i kompetentnie analizowanego, co prowadzi do przedstawienia adekwatnych obserwacji i wniosków,
- wskazuje ona na posiadanie przez Kandydata ogólnej wiedzy teoretycznej na poziomie odpowiadającym siódmemu poziomowi kompetencji w dyscyplinie nauk farmaceutycznych,
- udowadnia ona ponadto, że Kandydat wykazuje umiejętność samodzielnego, skutecznego analizowania tekstów naukowych, organizowania i przeprowadzania eksperymentów, stawiania hipotez naukowych i ich przemyślanego weryfikowania, czyli prowadzenia pracy naukowej w szerokim jej rozumieniu.

Biorąc pod uwagę powyższe obserwacje zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu z wnioskiem o dopuszczenie Pana magistra Łukasza Pałkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego, zmierzającego do nadania mu stopnia doktora nauk farmaceutycznych.

Jednocześnie, działając zgodnie z Uchwałą Nr 158/2014 Rady Wydziału Farmaceutycznego CM UMK z dnia 18 listopada 2014 r. i biorąc pod uwagę wysoki poziom naukowy ocenianej pracy oraz fakt opublikowania części wyników pracy doktorskiej w czasopiśmie naukowym posiadającym impact factor wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału o rozważeniu możliwości wyróżnienia dysertacji przedstawionej przez magistra Łukasza Pałkowskiego.

Poznań, dnia 26 kwietnia 2015 r.

Prof. dr hab. n. farm. Lucjusz Zaprutko

Prof. dr hab. n. farm.  
Lucjusz Zaprutko

