

## STRESZCZENIE

Analiza ilościowych zależności struktura-aktywność (QSAR), na przestrzeni kilkudziesięciu lat, stała się narzędziem umożliwiającym znaczne przyspieszenie i ograniczenie kosztów poszukiwania nowych substancji, o pożądanych właściwościach. Przewidywanie potencjalnej aktywności związków chemicznych, zanim dojdzie do ich syntezy, wykorzystywane jest w poszukiwaniu substancji o szerokim spektrum aktywności, w tym przeciwdrobnoustrojowej. Rosnące zjawisko oporności bakterii na stosowanie leki, zmusza do szybkiego odkrywania nowych substancji, o wysokiej skuteczności działania.

W pracy, przeprowadzono analizę QSAR 266 chlorków bis-imidazoliowych, należących do grupy czwartorzędowych soli amoniowych (CSA). Jej celem było odnalezienie ilościowych zależności między deskryptorami molekularnymi, opisującymi właściwości struktury badanych związków, a ich aktywnością przeciwdrobnoustrojową, wyrażoną w formie logarytmu minimalnego stężenia hamującego wzrost drobnoustrojów (logMIC). Jednocześnie, podjęto próbę wykazania przewagi wielokrotnych obliczeń modeli predykcyjnych, nad generowaniem pojedynczych równań. Zmienne niezależne obliczono dla struktur poddanych procesowi modelowania molekularnego i optymalizacji, przeprowadzonej na węzłach superkomputera Tryton (CI TASK, Politechnika Gdańska), w programie Gaussian 09. Zmienne zależne stanowiły wartości MIC, uzyskane dla sześciu szczepów drobnoustrojów: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* oraz *Candida albicans*.

Wykorzystując technikę *bootstrap*, modele QSAR generowano 1000-krotnie. Równania otrzymano trzema metodami statystycznymi: regresją LASSO, regresją krokową oraz regresją metodą cząstkowych najmniejszych kwadratów (PLS). Obliczenia wykonano w programie MATLAB R2018a. Iteracyjne podejście do przeprowadzania obliczeń umożliwiło ocenę rozrzutu parametrów walidacyjnych modeli oraz utworzenie rankingów najczęściej występujących w równaniach deskryptorów, korelujących z wartością logMIC.

Uzyskane wyniki świadczą o istotnej roli stosowania wielokrotnych obliczeń w badaniach QSAR. Takie podejście pozwala na zwiększenie wiarygodności analiz i wybranie właściwych modeli, w związku z możliwością występowania szerokich obszarów zmienności parametrów, określających ich zdolność predykcyjną.

Modele o wysokiej predykcji, uzyskano dla zbiorów danych opisujących aktywność badanych związków przeciwko bakteriom Gram-dodatnim: *Staphylococcus aureus* i

*Enterococcus faecalis* oraz szczepowi *Candida albicans*. Zastosowane w analizie metody statystyczne, prowadziły do otrzymania modeli o zróżnicowanej jakości. Równania uzyskane przy zastosowaniu regresji LASSO, charakteryzowały się niewielką liczbą zmiennych, przy zachowaniu akceptowalnych wartości parametrów predykcyjnych. Regresja krokowa oraz PLS generowały modele o wysokiej predykcji i niskich wartościach błędu, jednak składające się z dużej liczby zmiennych.

Wyniki badań wskazują, że deskryptory obliczane na podstawie dwuwymiarowej struktury chlorków bis-imidazoliowych, m.in. odległości między pierścieniami heterocyklicznymi czy akceptorami wiązań wodorowych, przekładające się na wielkość cząsteczek, wykazują silną korelację z aktywnością przeciwdrobnoustrojową tej grupy związków.

**Słowa kluczowe:** QSAR, bootstrap, analiza regresji, chlorki bis-imidazoliowe, aktywność przeciwdrobnoustrojowa

Kowalek