

RPH / 7212 / 2023

RM-BF 4100.3.2022

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

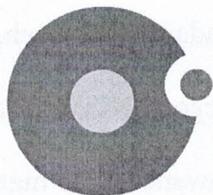
BIURO

RADY DYSCYPLINY NAUKI FARMACEUTYCZNE

Podpis Foralewski

11.05.2023

Bydgoszcz, 2023-04-03



## Recenzja

pracy doktorskiej mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej

pt. „Teoretyczne badanie trójpierścieniowych związków o  
charakterze leczniczym.”

Współczesne projektowanie leków jest dziedziną interdyscyplinarną, na którą składa się wiele kierunków naukowych jak farmacja, chemia, biologia, fizyka, matematyka i inżynieria materiałowa. Uzyskanie związku chemicznego, który uzyskałby miano leku wymaga kilku etapów badań teoretycznych, eksperymentalnych i klinicznych. W pierwszym etapie projektowania leków, ze względu na nieograniczone moce obliczeniowe, niskie koszty, szybkość uzyskania wyników oraz ich wiarygodność wykorzystuje się chemię obliczeniową. Pozwala ona na przeprowadzenie podstawowych i skринingowych badań o dużym znaczeniu porządkującym i wyjaśniającym. Mgr inż. Małgorzata Szymańska wnosi konkretny wkład w tego rodzaju badania w odniesieniu do problematyki projektowania nowych leków. Podjęta w pracy doktorskiej tematyka kwalifikuje się do starań o stopień doktora w dziedzinie nauk farmaceutycznych.

Oceniana praca doktorska zawiera materiały niezależnie zweryfikowane przez recenzentów czterech oryginalnych prac naukowych. Zostały one opublikowane przez mgr inż. Małgorzatę Szymańską w pełnotekstowych „impaktowanych” czasopismach naukowych *Journal of Molecular Structure* i *Molecules* o łącznej wartości 490 punktów ministerialnych i wartości Impact Factor równej 18.622, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Wymienione czasopisma spełniają wysokie wymagania ustanowione przez Ministerstwo

Nauki i Szkolnictwa Wyższego co do międzynarodowego zasięgu polskich badań naukowych, o czym świadczą wysokie wartości współczynników, zarówno ministerialnego MNiSW, jak i międzynarodowego IF. Wyniki badań objętych doktoratem były prezentowane przez mgr inż. Małgorzatę Szymańską na trzech sympozjach. Można zatem stwierdzić, że Doktorantka jest doświadczonym badaczem. Ta świadomość ułatwiła mi podjęcie decyzji recenzowania dysertacji doktorskiej mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej, gdyż mogłam skupić się na aspekcie aplikacyjnym, zakładając poprawność założeń, na których bazują uznane metody chemii i chemii kwantowej zaimplementowane do oceny właściwości farmaceutycznych i biologicznych związków chemicznych.

Część wstępna pracy doktorskiej zawiera wprowadzenie do problematyki badawczej, gdzie zostało wskazane powiązanie potencjalnych właściwości farmakologicznych z budową chemiczną leku. Doktorantka w tej części pracy sugeruje powiązanie niektórych parametrów strukturalnych oraz właściwości chemicznych i fizycznych badanych molekuł z ich właściwościami biologicznymi i leczniczymi. Autorka wskazuje, że na szczególną uwagę badacza zasługują takie parametry jak moment dipolowy, polaryzowalność, różnica energii HOMO-LUMO, stałe opisujące właściwości podstawników, czyli stała Hammeta czy Tafta, hydrofobowość oraz ilość donorów i akceptorów wiązania wodorowego w cząsteczce. Jako przedmiot swoich badań Doktorantka wybrała związki trójpierścieniowe o charakterze leczniczym, takie jak dibenzoazepiny o właściwościach przeciwdepresyjnych, fenotiazyny o właściwościach uspokajających, pochodne antronów stosowanych jako leki przeciwluszczycowe oraz antrachinony o właściwościach przeciwutleniających. Większość z tych struktur zbudowanych jest z dwóch pierścieni aromatycznych połączonych są ze sobą fragmentami alifatycznymi tworzącymi zamknięty cykl.

Cel pracy jest sformułowany krótko, ale klarownie. Zbadanie wpływu podstawników w pierścieniu środkowym i w pierścieniach bocznych na geometrię całej cząsteczki trójpierścieniowych związków o charakterze leczniczym wydaje się być ważnym aspektem farmaceutycznym. Autorka wskazuje, że ważnym aspektem badań jest nie tylko dobór podstawników, ale i znalezienie takich parametrów geometrycznych, które będą wrażliwe na efekty podstawnikowe.

Zastosowana metodyka zalicza się w pełni do badań *in silico*. W pierwszym kroku badane związki chemiczne zostały zoptymalizowane w oparciu o program Gaussian wersja 16, metodą DFT-D3 na poziomie B3LYP/6-311++G\*\* z uwzględnieniem dyspersji Grimma, co wydaje się prawidłowym wyborem w przypadku postawionego celu. Zastosowanie metod DFT pozwala na bezpośrednie określenie gęstości elektronowej stanu podstawowego układu z zasady wariacyjnej, zastosowanej do energii jako funkcjonału tej gęstości. Pozwala to dalej na pozbycie się w znacznym stopniu błędu korelacji, zachowując przy tym idee orbitali molekularnych. Natomiast zastosowanie funkcji nie tylko dyspersyjnych, ale i polaryzacyjnych zapewnia prawidłowy opis nie tylko samej struktury, ale i wiązań wodorowych.

Mgr inż. Małgorzata Szymańska potwierdza, że badane struktury osiągnęły pożądane minima energetyczne, co pozwoliło na dalsze przeprowadzenie analiz. I tak, do wyznaczenia parametrów dotyczących gęstości elektronowych została użyta metoda QTAIM, natomiast anizotropie gęstości indukowane prądem wyznaczono za pomocą programu ACID. Ponieważ Autorka w swoich badaniach zauważyła, że wartości kąta pomiędzy dwoma bocznymi pierścieniami, tak zwanym kątem motylkowym, są szczególnie czułe na podstawienia, i ponieważ zmiana geometrii pociąga za sobą zmianę aromatyczności, do opisu tych zmian Doktorantka zastosowała geometryczny indeks HOMA. W związku z tym w opublikowanych pracach zbadano wpływ podstawników na zmianę właśnie tego parametru aromatyczności.

Uzyskane metodami ab initio wyniki zostały poparte przez Doktorantkę wynikami otrzymanymi dla struktur krystalicznych pobranych z bazy CSD.

Po przeprowadzonych badaniach w swojej dysertacji mgr inż. Małgorzata Szymańska opisała geometrię badanych związków, aromatyczność pierścieni, gęstość elektronową w punkcie krytycznym, eliptyczność wiązań w pierścieniu aromatycznym, lokalną energię jonizacji, entalpię dysocjacji wiązania, wpływ obecności wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych, ACID oraz przeprowadziła badanie tautomerii ketonowo-enolowej.

Pierwszym i ważnym aspektem w projektowaniu leków jest znajomość budowy strukturalnej związku chemicznego oraz wpływu zmian geometrycznych na właściwości fizykochemiczne i biodostępność nowego leku. W oparciu o zrealizowane badania Autorka wskazuje, że najczulszym parametrem opisującym geometrię związków trójpierścieniowych jest kąt pomiędzy dwoma pierścieniami aromatycznymi, na którego wartość ma wpływ nie tylko akceptorowo-donorowy charakter podstawników, ale i samo ich ułożenie w środkowym pierścieniu alifatycznym. Nic więc dziwnego, że ze zmianą wartości opisywanego kąta wiąże się zmiana konformacji centralnego pierścienia alifatycznego, w konsekwencji czego zmienia się gęstość elektronowa, energia kinetyczna i potencjalna elektronów w RCP. Poza tym Autorka wskazuje, że niezwykle ważnym aspektem jest obecność lub brak wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych, a ich obecność prowadzi do zmniejszenia wartości badanego kąta motylkowego.

Ponieważ uwadze Doktorantki nie uszedł niezwykle ważny aspekt, jakim jest aromatyczność związku, która jest bezpośrednio związana z budową strukturalną analizowanych leków, Autorka wskazuje, że na wartość HOMA centralnego pierścienia ma wpływ obecność podstawników o charakterze elektronodonorowym i elektronoakceptorowym w bocznych pierścieniach leku. Nic więc dziwnego, że i sama obecność atomu azotu z wolną parą elektronową, wiązania podwójnego i obecność innych heteroatomów w środkowym

pierścieniu leku będzie zmieniała wartość tego geometrycznego parametru, co wyraźnie zostało udowodnione przez Autorkę pracy.

Analizując wpływ podstawników o różnym charakterze chemicznym na właściwości antyoksydacyjne badanych związków ciekawym wydaje się stwierdzenie mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej, że najlepszych właściwości przeciwutleniających można spodziewać się w przypadku związków z grupą aminową  $\text{NH}_2$ .

Ostatecznie Autorka stwierdza, że przemiana keto-enolowa zachodzi znacznie szybciej w obecności pirydyny, jako nośnika protonu.

Według mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej brak doniesień literaturowych dotyczących wpływu obecności podstawników, podwójnego wiązania czy też obecności heteroatomów na struktury związków trójpierścieniowych takich jak enotiazyny, dibenzoazepiny, antrony i antrachinony było inspiracją do podjęcia badań w tym zakresie. Praca doktorska mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej zawiera elementy nowości naukowej w zakresie farmacji i chemii organicznej.

Autorka wykazała się dobrą wiedzą chemiczną i farmaceutyczną oraz umiejętnościami warsztatowymi w zakresie badań *in silico*. Praca doktorska jest dobrze zredagowana i napisana z pełnym zrozumieniem problematyki oraz jasnym językiem. Zgrabnie i czytelnie zostały skonstruowane tabele i opisy pod rysunkami. Autorka wykazuje sprawność w przeszukiwaniu baz danych. Również przegląd literaturowy wykazany w opublikowanych i powiązanych z dysertacją doktorską Pani mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej czterech artykułach jest wyrazem dość rozległej wiedzy badacza w tej tematyce.

Mam dwie uwagi natury merytorycznej i jedną natury redakcyjnej. Po pierwsze Autorka przeprowadziła optymalizację struktur tylko w fazie gazowej. Brak uwzględnienia wpływów solwatacyjnych budzi moje największe wątpliwości co do wiarygodności uzyskanych wyników. Proszę zatem o ustosunkowanie się mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej

co do braku uwzględnienia wpływów środowiskowych. Idąc dalej tym tropem, chcąc prawidłowo uwzględnić sposób podania leku, biodostępność, w tym przechodzenie przez błony oraz farmakokinetykę należało by przeprowadzić badania w innych rozpuszczalnikach niż woda. Ze względu na wielkość tego typu badań podaję uwagę jako moją propozycję dalszych badań w przewodzie habilitacyjnym już przyszłej Pani Doktor.

Po drugie mgr inż. Małgorzata Szymańska zastosowała do opisu aromatyczności tylko jeden z wielu stosowanych parametrów, jakim jest geometryczny indeks HOMA. Powszechnie natomiast wiadomo, że zmiany wartości indeksu HOMA w największym stopniu skorelowane są ze zmianami wartościami magnetycznego indeksu NICS. Być może Doktorantka posiada takie zestawienia porównawcze, a nie zostały one jeszcze przedstawione pod postacią wyników opublikowanych? Jakie inne parametry aromatyczności można by użyć do poparcia uzyskanych wyników?

Trzecia i ostatnia uwaga mieści się w klasie uwag redakcyjnych i raczej subiektywnych. Mianowicie opis merytoryczny indeksu HOMA powinien zostać umieszczony w części metodycznej.

Niezależnie od uwag powyżej, niewątpliwie mgr inż. Małgorzata Szymańska dysponuje dobrym warsztatem badawczym. Wykazała ona w pracy badawczej oraz w opisie tekstowym zrozumienie problematyki i biegłość formalną w zakresie metod chemii obliczeniowej i farmacji. Podniesione wyżej niedociągnięcia i uwagi rozprawy doktorskiej mają charakter drugorzędny oraz prognozujący dalsze prace badawcze. Praca doktorska mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej jest wartościowa i spełnia ustawowe wymogi.

Wnioskuje do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie mgr inż. Małgorzaty Szymańskiej do publicznej obrony tej dysertacji doktorskiej.

*Szeffler Beata*

*dr hab.n. farm. Beata Lucyna Szeffler, prof. UMK*