

ABSTRAKT

Odkrywanie nowych leków małowartościowych pozostaje jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny. Pomimo ogromnego postępu chemii medycznej liczba związków przebadanych eksperymentalnie stanowi jedynie niewielki fragment dostępnej przestrzeni chemicznej. Klasyczna optymalizacja związków wiodących pozwala skutecznie rozwijać pojedyncze serie analogów, jednak dostarcza jedynie lokalnej wiedzy o zależnościach struktura–aktywność. W konsekwencji wiele potencjalnie wartościowych obszarów przestrzeni chemicznej pozostaje nadal niewykorzystanych.

Wśród uprzywilejowanych układów heterocyklicznych szczególne miejsce zajmują 4-tiazolidynony, które od wielu lat stanowią przedmiot intensywnych badań ze względu na swoją różnorodność strukturalną oraz szerokie spektrum aktywności biologicznej. Opisano setki pochodnych wykazujących między innymi aktywność przeciwnowotworową i przeciwbakteryjną. Dotychczasowa wiedza dotycząca zależności struktura–aktywność tych związków pozostaje jednak rozproszona pomiędzy licznymi, niezależnymi seriami analogów. Utrudnia to identyfikację uniwersalnych zasad projektowania nowych cząsteczek oraz racjonalną eksplorację słabo poznanych obszarów przestrzeni chemicznej 4-tiazolidynonów.

Celem rozprawy było opracowanie zintegrowanego podejścia do odkrywania i optymalizacji biologicznie aktywnych pochodnych 4-tiazolidynonu poprzez połączenie klasycznych metod chemii medycznej z nowoczesnymi metodami sztucznej inteligencji. Szczególną uwagę poświęcono lokalnym zależnościom struktura–aktywność, klifom aktywności oraz projektowaniu cząsteczek *de novo*.

Praca obejmowała projektowanie związków, ich syntezę, ocenę aktywności biologicznej oraz analizy obliczeniowe. Otrzymano nowe pochodne 4-tiazolidynonu, które oceniono pod względem aktywności przeciwnowotworowej i przeciwbakteryjnej, identyfikując najbardziej obiecujące struktury wiodące. W celu wyjaśnienia molekularnych podstaw obserwowanej aktywności zastosowano dokowanie molekularne oraz symulacje dynamiki molekularnej. Zależności struktura–aktywność analizowano również z wykorzystaniem modeli QSAR, które umożliwiły identyfikację cech strukturalnych odpowiedzialnych za aktywność biologiczną oraz predykcję właściwości nowych pochodnych.

Rozprawa wykracza jednak poza klasyczną analizę SAR. Szczególną uwagę poświęcono klifom aktywności, czyli lokalnym obszarom krajobrazu struktura–aktywność, w których

niewielkie zmiany struktury prowadzą do dużych zmian aktywności biologicznej. Regiony te stanowią jedno z największych wyzwań dla współczesnych modeli uczenia maszynowego, ale jednocześnie zawierają wyjątkowo cenną wiedzę z punktu widzenia chemii medycznej. W niniejszej pracy klify aktywności potraktowano nie jako źródło błędów predykcyjnych, lecz jako nośniki informacji wspierających racjonalne projektowanie nowych cząsteczek. Przeanalizowano ich znaczenie na kolejnych etapach wykorzystania sztucznej inteligencji w odkrywaniu leków – od reprezentacji molekularnych i oceny modeli predykcyjnych po generatywne projektowanie związków.

Na podstawie uzyskanych wyników opracowano strategię projektowania cząsteczek *de novo* uwzględniającą informacje pochodzące z klifów aktywności. Zaproponowane podejście integruje dane eksperymentalne, modelowanie predykcyjne oraz lokalną wiedzę o zależnościach struktura–aktywność w celu identyfikacji nowych pochodnych 4-tiazolidynonu o zwiększonym potencjale biologicznym. Uzyskane wyniki pokazują, że połączenie chemii medycznej ze sztuczną inteligencją umożliwia bardziej efektywną eksplorację przestrzeni chemicznej niż klasyczna optymalizacja oparta wyłącznie na seriach analogów. Jednocześnie wskazują, że klify aktywności mogą stanowić praktyczne narzędzie wspierające projektowanie nowych związków oraz rozwój kolejnej generacji metod wykorzystywanych w odkrywaniu leków.

Słowa kluczowe: 4-Thiazolidinony; Chemia Medyczna; Klify Aktywności; Sztuczna Inteligencja

