

Streszczenie w języku polskim

Niniejsza rozprawa doktorska została przygotowana w oparciu o cykl czterech powiązanych tematycznie publikacji pełnotekstowych poświęconych predykcji wybranych parametrów toksykologicznych dla związków fosforoorganicznych z grupy Novichok przy użyciu metod toksykologii *in silico*.

Novichok, związki serii A, to grupa środków paralityczno-drgawkowych stworzonych potajemnie podczas zimnej wojny przez Związek Radziecki. Stanowią czwartą generację chemicznych środków bojowych; podobnie jak inne środki paralizujące, są związkami fosforoorganicznymi zaprojektowanymi tak, aby były nieuleczalne i niewykrywalne. Struktura chemiczna związków typu Novichok nadal pozostaje niepewna, postuluje się dwie wersje. Pierwszy wariant, według Vil S. Mirzayanov'a, jako fosforamidy. Druga alternatywna struktura zaproponowana przez Hoenig'a i Ellison'a opisuje związki Novichok jako fosforylowane oksymy. Mechanizm działania toksycznego związków serii A polega na nieodwracalnym wiązaniu się z acetylocholinoesterazą (AChE) i hamowaniu hydrolizy neuroprzekaźnika, tj. acetylocholinocholiny (ACh) do octanu oraz choliny. Nadmierna stymulacja receptorów cholinergicznych w wyniku gromadzenia się ACh w szczelinie synaptycznej prowadzi, w zależności od drogi, dawki oraz czasu ekspozycji, do manifestacji szeregu objawów toksycznych poprzez trzy rodzaje reakcji: muskarynową, nikotynową i ośrodkowego układu nerwowego. Dotychczas trzykrotnie byliśmy świadkami „pokazu” ogromnego potencjału toksycznego środków paralizujących Novichok. Pierwsze dwa przypadki użycia tych środków paralizujących miały miejsce w 2018 roku w Salisbury i Amesbury (Wielka Brytania). Trzecim przykładem zastosowania związku Novichok było zatrucie Alexeia Navalnego podczas lotu krajowego w Rosji. Przypadek ten stanowi jedyne opublikowane badanie kliniczne dotyczące leczenia zatrucia związkiem Novichok, w którym udowodniono skuteczność terapii butyrylocholinoesterazą oraz wykazano brak skuteczności reaktywacji po podaniu obidoksymu.

Ze względu na swoją toksyczność, praca ze związkami serii A wymaga nadzwyczajnych środków ostrożności. Ponadto, badania eksperymentalne powinny zostać poprzedzone szacowaniem parametrów toksykologicznych. Co więcej, po zaktualizowaniu listy CWA (ang. Chemical Warfare Agent), ponad 10 000 struktur może kandydować na miano związku Novichok. Niemożliwe jest zatem zsyntetyzowanie i oszacowanie docelowych parametrów dla

każdej struktury z osobna. Biorąc pod uwagę globalne zagrożenie stwarzane przez związki serii A, wiele niewiadomych oraz luk w danych wymaga uzupełnienia. Stąd inspiracja do badań wykorzystujących metody toksykologiczne *in silico* w postaci predykcji wybranych parametrów Novichok.

Właściwości związków Novichok takie jak toksyczność oraz los środowiskowy określono stosując podejście *in silico*, ilościową zależność struktura-aktywność (QSAR). Do estymacji parametrów medialnej dawki śmiertelnej (LD₅₀), biodegradacji, okresu półtrwania hydrolizy oraz stałej szybkości hydrolizy wykorzystano oprogramowania takie jak: pakiet aplikacji QSAR Toolbox, Estimation Program Interface Suite oraz Toxicity Estimation Software Tool.

Dotychczas w literaturze twierdzono, że związki fosforoorganiczne z grupy Novichok przewyższają swoją toksycznością znane konwencjonalne związki serii -V czy -G. Związek A-230 miał być rzekomo 5-8 razy bardziej toksyczny niż VX, podczas gdy A-232 być 10 razy bardziej toksyczny niż Soman (GD). Wykonane predykcje zaprzeczyły tym doniesieniom, najgroźniejszą z badanych struktur Novichok A-232 (LD₅₀ = 0,41 mg/kg mc.) oszacowano jako czterokrotnie mniej toksyczną niż związek VX (LD₅₀ = 0,1 mg/kg mc.) oraz siedmiokrotnie słabszą od GD (LD₅₀ = 0,06 mg/kg mc.). Estymowany okres półtrwania oraz stała szybkość hydrolizy wskazują, że użyte związki Novichok mogą utrzymywać się w środowisku zewnętrznym, w zależności od użytego związku fosforoorganicznego, od kilku godzin (A-230, A-242 i irańskiego "Novichok"), przez ponad miesiąc (A-232, A-234, A-262 i C01A043-A045), nawet do kilku lat (C01A035-A042). Dodatkowo, stosując modele *in silico* do predykcji szybkiej biodegradacji wykazano, że związki serii A są strukturami trudno ulegającymi degradacji tlenowej oraz beztlenowej. Nie uzyskano związków opornych, a ramy czasowe tego procesu oscylowały od tygodni (A-230, A-242, C01-A037 oraz C01-A041) do miesięcy.

Podsumowując, predykcja parametrów związków fosforoorganicznych jest procesem złożonym oraz wymagającym zastosowania różnorodnych podejść *in silico*. Dzięki badaniom toksykologicznym *in silico* w bezpieczny dla zdrowia sposób uzyskano kompleksowy wgląd w naturę środków paraliżujących Novichok. Choć nadal sporo informacji odnośnie związków serii A owianych jest tajemnicą, to pomyślna predykcja właściwości toksycznych oraz środowiskowych struktur Novichok ($n = 17$) uzupełniła część istotnych, brakujących w literaturze naukowej danych.

Maulj Neja