

Recenzja rozprawy doktorskiej Anny Rybińskiej-Frycy pt. „Wpływ metody opisu struktury chemicznej cieczy jonowych na zdolność przewidywania w modelach struktura-właściwości”

Przedstawione w recenzowanej pracy wyniki nawiązują do tematyki badań promotora rozprawy prof. Tomasza Puzyna, który zajmuje się między innymi nowymi kierunkami badań (Quantitative) Structure-Activity Relationship (Q)SAR.

Metodyka QSAR stanowiła istotny przełom chemii. W tym kontekście warto wymienić klasyczne metody modelowania zależności struktura-reaktywność Hammetta oraz struktura-aktywność Hanscha. Z jednej strony metoda QSAR fascynuje zdolnością do ilustrowania wpływu chemicznej struktury cząsteczki chemicznej oraz budowania matematycznego modelu takiego wpływu. Z drugiej strony QSAR przynosi cały szereg problemów. Pierwszym problemem, z którym łączy się klasyczny QSAR to fakt, że jest to model ekstra-termodynamiczny. Innymi słowy, nie mający oparcia w termodynamice. Kolejnym ważnym problemem jest zdolność prognozowania vs. modelowania danych. Wiele innych istotnych problemów i wątpliwości omówionych jest w jednej z ostatnich prac poświęconej tej metodzie: T. Fujita, D.A. Winkler, Understanding the Roles of the ‘two QSARs.’ J. Chem. Inf. Model., 56 (2) (2016), pp. 269–27, doi: 10.1021/acs.jcim.5b00229, której podsumowaniem może być stwierdzenie, że w formie klasycznej metoda praktycznie nie jest już stosowana, natomiast jej modyfikacje nie są dobrze rozumiane przez chemików.

Ogólnie metody badania relacji między strukturą a właściwościami pozostają jednym z centralnych zagadnień chemii. Ich rozwiązanie jest koniecznym elementem projektowania nowych materiałów czy leków. W tym kontekście można wyodrębnić dwa nurty badań. Pierwszy - to problem reprezentacji związku chemicznego *in silico*. Drugi – nowe metody modelowania i prognozowania. W tym drugim nurcie mieszczą się np. metody sztucznej inteligencji (w tym *deep learning*). Recenzowana praca mieści się w pierwszym kierunku, badając dostępne populacje reprezentacji struktury chemicznej *in silico* w modelach SAR.

Konstrukcja recenzowanej rozprawy odbiega od typowej pracy doktorskiej. Stanowi ona bowiem zbiór trzech artykułów:

D1 A Rybinska, A Sosnowska, M Barycki, T Puzyn, Geometry optimization method versus predictive ability in QSPR modeling for ionic liquids, *Journal of computer-aided molecular design* 30 (2), 165-176

D2 A Rybinska-Fryca, A Sosnowska, T Puzyn, Prediction of dielectric constant of ionic liquids, *Journal of Molecular Liquids* 260, 57-64

D3 A Rybińska-Fryca, A Sosnowska, T Puzyn Representation of the Structure—A Key Point of Building QSAR/QSPR Models for Ionic Liquids, *Materials* 13 (11), 2500

które poprzedza komentarz. Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich publikacji **D1-D3**. Do pracy dołączone są oświadczenia współautorów (w tym Promotora pracy), które potwierdzają dominujący udział Doktorantki w przeprowadzonych badaniach. W ostatnich latach tak skonstruowane prace doktorskie stają się coraz bardziej popularne.

Napisany w języku polskim komentarz do pracy liczy 76 stron. Autorka cytuje 136 pozycji literaturowych. We wstępie przedstawia podstawowe fakty związane z problematyką cieczy jonowych, w szczególności ich proekologiczną „chemią”. Omawia tak egzotyczne zastosowania cieczy jonowych jak ich wykorzystanie w syntezach nanomateriałów oraz obecność w przestrzeni kosmicznej. Drugim wątkiem – jest metoda (Q)SAR. Zgrabnie i nowocześnie definiuje przy tym QSAR oraz problemy tej metody.

Dalej formułuje cel pracy (str. 45). Celem Autorki jest weryfikacja hipotezy badawczej: że metoda opisu struktury cieczy jonowych wpływa na jakość przewidywania (lepiej powiedzieć chyba prognozowania) w modelach struktura-aktywność/właściwości (QSAR/QSPR). Uważam, że cel pracy sformułowany został bardzo zgrabnie, a pod względem redakcyjno-technicznym nowocześnie. Wciąż w doktoratach rzadkością jest prezentowanie w sposób otwarty hipotez badawczych.

W bardziej szczegółowym kontekście praca analizuje problemy:

(I) która metoda chemii kwantowej najlepiej sprawdza się przy optymalizacji geometrii struktur poszczególnych jonów, (II) czy przeprowadzać optymalizację geometrii struktury pary jonowej, (III) czy konieczne jest rozszerzenie metodyki modelowania poprzez uwzględnienie deskryptorów opisujących parę jonową.

Nieprzypadkowo obiektem badań autorki są ciecze jonowe. W ostatnich latach stały się one tematem szeregu interesujących nowych aplikacji w chemii. Wykorzystuje się przy tym ich unikatowe właściwości, które decydują o ich potencjalnych zastosowaniach w zielonej chemii. W tym kontekście Autorka omawia np. dyrektywę REACH, pokazując jak bardzo rośnie zainteresowanie w literaturze cieczami jonowymi (rys 11, str. 42).

Badania opisane w publikacjach D1 do D3 prowadzą do wniosku że metoda opisu struktury cieczy jonowych wpływa na jakość prognozowanie modeli struktura aktywność. I tak metoda półempiryczna PM 7 jest wystarczająca aby zbudować wiarygodny model QSPR dla cieczy jonowych przy założeniu że jony opisywane są osobno. Uwzględnienie oddziaływania między jonami tzn. optymalizacja geometrii struktury pary jonowej nie jest konieczne aby uzyskać wiarygodny QSPR. Metoda opisu struktury związku chemicznego deskryptorami 2D okazuje się być najbardziej korzystna zarówno pod względem optymalizacji jakości modelu jak i możliwości jego dalszego wykorzystania.

Analizując bardziej szczegółowo treści prac D1 do D3, warto wskazać kilka interesujących innowacyjnych elementów. I tak modelując relacje 3D QSAR Autorka generuje komputerowo zbiór 15000 cieczy jonowych. Dobrze ilustruje to potencjał obliczeniowy dzisiejszych maszyn obliczeniowych. Ciekawe jest także ujęcie, w którym swoje badanie Autorka interpretuje jako „studium przypadku” (str. 54-55). Warta podkreślenia wydaje mi się także analiza potencjału prognozowania zastosowanych metod w kontekście liczby stosowanych deskryptorów. Generalnie treści kolejnych prac autorka omawia w komentarzu na stronach od 46 do 55. W pracy D1 analizowano wpływ metody optymalizacji geometrii struktury chemicznej jonów na jakość modeli QSPR dla cieczy jonowych. W pracy D2 oceniono wpływ oddziaływań między jonami. W pracy D3, zależność między sposobem opisu struktury a sposobem budowy modelu QSPR dla cieczy jonowych. Autorka stwierdza, że metoda półempiryczna PM7 jest wystarczająca aby skonstruować wiarygodny model QSPR dla cieczy jonowych, kiedy argumentami funkcji są deskryptory obliczane dla poszczególnych jonów (D1). Z kolei uwzględnienie oddziaływania między jonami (optymalizacji 3D pary jonowej) nie jest konieczne dla uzyskania takiego modelu (D2) a zastosowanie deskryptorów 2D jest korzystniejsze niż 3D. W tym kontekście ciekaw jestem jak Autorka interpretuje takie wnioski w sensie bardziej ogólnym. Cząsteczki mają budowę 3D a nie 2D.

Warto także wyróżnić dobrze napisaną część literaturą oraz wstęp w komentarzu do rozprawy doktorskiej. I tak we wstępie tym Autorka omawia problem oceny ryzyka

chemicznego na przykładzie wymogów rozporządzenia REACH, metodykę modelowania QSPR, problemy związane z cieczami jonowymi oraz aplikacje metod QSAR w badaniach nad cieczami jonowymi. Bardzo zgrabnie wyodrębnia przy tym kilka kluczowych elementów badań QSAR. Pierwszy - to etap budowy modelu QSAR, drugi dostępność deskryptorów molekularnych, trzeci wybór optymalnej kombinacji deskryptorów oraz kalibracja modelu, czwarty ocena jakości modelu.

Warto podkreślić prawidłowe stosowanie przez Autorkę pojęcia deskryptora molekularnego. W badaniach QSAR (QSPR) deskryptorem określamy dowolną postać numeryczną, którą otrzymujemy poprzez przetworzenie informacji chemicznej zakodowanej w cząsteczce chemicznej (Todeschini). W odróżnieniu od tego, właściwości związane są z pomiarami eksperymentalnymi. Pomiar jest pojęciem definiowanym przez IUPAC. Inaczej, najczęściej deskryptory związane są z molekułami a właściwości z substancjami, czyli zbiorami molekuł *in vitro*. Bogactwo chemii i miękki charakter tej nauki (soft science) decyduje jednak, że odróżnienie deskryptorów i właściwości nie zawsze jest proste. Takie odróżnienie jest jednak ważne ponieważ znacznie ułatwia szybkie i dokładne sprecyzowanie problemu oraz jego zrozumienie. Często zapobiega także nieporozumieniom.

Praca napisana jest bardzo dojrzałym językiem. Trudno mi znaleźć jakieś nieprzemysłane fragmenty czy błędy. Pewna uwaga krytyczna dotyczy tytułu. Osobiście zgrabniejsze wydaje mi się prognozowanie a nie przewidywanie. Czy Autorka potrafi przytoczyć argumenty popierającą wyższość *przewidywania*?

Podsumowując, przedstawiłem powyżej bardzo skrótowo treści recenzowanej pracy. Stanowi ona głęboko przemyślane studium innowacyjnego ujęcia QSPR cieczy jonowych. Zgadzam się, że przedstawione w pracy wyniki stanowią istotny krok w kierunku metod modelowania ryzyka aplikacji cieczy jonowych, stanowiąc ważny element współczesnej chemii cieczy jonowych. Warto tu dodać, że wyniki pracy pani Anny Rybińskiej-Frycy zostały opublikowane w znaczących artykułach naukowych w czasopiśmie z listy filadelfijskiej. Pracę oceniam bardzo wysoko. To nowoczesne i aktualne studium otwierające drogę do interesujących dalszych badań w zakresie nowego typu badania związków chemicznych (cieczy jonowych) *in silico*.

Biorąc zaś pod uwagę merytoryczną wartość pracy, sądzę, że warto rozważyć wyróżnienie przygotowanej przez Doktorantkę rozprawy. Wniosek o wyróżnienie uzasadniania wysoki poziom naukowy badań, które wnoszą istotne nowości w chemię cieczy jonowych oraz są pełne innowacyjnych idei w zakresie badań QSPR. Doktorantka znacznie przekroczyła wymagany poziom pracy doktorskiej. Także sposób przygotowania rozprawy zasługuje na docenienie. Praca napisana jest bardzo poprawnym językiem. Czyta się ją z przyjemnością i zainteresowaniem. Formalnie praca jest zbiorem 3 publikacji (140, 100 i 70 pkt. MNISW). Natomiast oprócz tego w dorobku Autorka ma wiele innych znaczących publikacji 3 x 200 pkt oraz kilka 140 pkt. W sumie w jej dorobku google scholar rejestruje 12 współautorskich publikacji. To naprawdę dobry dorobek uzasadniający wniosek o wyróżnienie Doktorantki. Wniosek ten spełnia także regulamin wyróżniania doktorantów WChem UG.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim przez ustawę o stopniach i tytułach naukowych, w związku z czym wnoszę o dopuszczenie pani Anny Rybińskiej-Frycy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jarosław Polański

