



Poznań, 10.10.2020 r.

Dr hab. inż. Marcin Śmiglak  
Zespół Syntez Materiałowych  
Poznański Park Naukowo-Technologiczny  
Fundacja Uniwersytetu im. A. Mickiewicza  
Ul Rubież 46  
61-612 Poznań

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Anny Rybińskiej-Fryca pt. „ Wpływ metody opisu struktury cieczy jonowych na zdolności przewidywania w modelach struktura-właściwości”.

Promotor pracy: Prof. dr hab. Tomasz Puzyn

Rozprawa doktorska mgr Anny Rybińskiej-Fryca wykonana pod kierunkiem Prof. dr hab. Tomasza Puzyna – promotora pracy, dotyczy badań prac nad wytworzeniem szeregu modeli QSAR/QSPR różniących się sposobem opisu cieczy jonowej w celu zweryfikowania hipotezy zakładającej, iż metoda opisu struktury cieczy jonowej może mieć znaczący wpływ, na jakość przewidywania właściwości w tych modelach.

W ramach pracy Doktorantka podjęła się próby odpowiedzi na postawione przez siebie trzy główne pytania badawcze, które to posłużyły w końcowej części pracy na weryfikację postawionej hipotezy badawczej. Na przedstawioną rozprawę doktorską składają się trzy opublikowane prace naukowe, a przedstawione w nich badania pozwoliły na weryfikację tej hipotezy. W poszczególnych etapach pracy Doktorantka podjęła się próby odpowiedzi na następujące zagadnienia:

- którą metodę chemii kwantowej należy wybrać do przeprowadzenia optymalizacji geometrii struktury poszczególnych jonów
- czy należy przeprowadzić optymalizację geometrii struktury pary jonowej
- czy konieczne jest rozszerzenie metodyki modelowania QSAR/QSPR poprzez uwzględnienie deskryptorów opisujących parę jonową.

Rozprawa doktorska została przedłożona w formie opracowanej monografii. Praca jest tematycznie związana z tytułem rozprawy. Rozprawa obejmuje 122 strony, 13 ilustracji oraz 5 tabel oraz załączone 3 prace naukowe opublikowane w czasopiśmie międzynarodowych stanowiące podstawę merytoryczną pracy doktorskiej. Spis literatury zawiera 136 pozycji. Praca składa się z spisu treści (1 strona), wykazu prac stanowiących rozprawę doktorską (1 strona), komentarza do rozprawy doktorskiej wraz z wprowadzeniem i przeglądem literatury (43 strony), celem pracy (1 strona), omówieniem badań własnych (10 stron) i podsumowaniem (3 strony), odnośników literaturowych (15 stron), wykazu stosowanych skrótów (2 strony), spisu ilustracji i tabel (1 strona), publikacji naukowych stanowiących podstawę merytoryczną pracy doktorskiej wraz z oświadczeniami współautorów odnośnie zaangażowania w prace badawcze przedstawione w poszczególnych publikacjach (38 stron) oraz streszczenia rozprawy doktorskiej (2 strony) i wykazu dorobku naukowego Doktorantki (4 strony).

Wstęp pracy w krótkich słowach umiejscawia zagadnienia poruszane w pracy w jednym z głównych nurtów prac nad cieczami jonowymi w ostatnich latach, a mianowicie badaniami nad potencjalnymi zagrożeniami środowiskowymi, jakie może nieść ze sobą niekontrolowane i nieodpowiedzialne używanie cieczy jonowych bez zbadania potencjalnych zagrożeń, jakie te substancje mogą powodować w środowisku.

Wstęp do pracy doktorantka rozpoczyna od kwestii najważniejszej, jeśli chodzi o praktyczne aspekty potencjalnego zastosowania wyników swoich badań. W wstępie do pracy, Doktorantka w trafny sposób opisuje potencjał zastosowania metod obliczeniowych przy ocenie ryzyka nowych substancji chemicznych wprowadzanych na rynek w kontekście wymogów rozporządzenia REACH. Jest to niezmiernie istotne zagadnienie, jako że obecny poziom rozwoju technologicznego, a w szczególności przemysłu chemicznego i co chwila pojawiające się nowe zastosowania dla odkrywanych substancji chemicznych wymagają coraz to bardziej sformalizowanego i dogłębnego sposobu ewaluacji potencjalnych zagrożeń, które może za sobą nieść niekontrolowane wprowadzanie substancji chemicznych do powszechnego użytku. Doktorantka przybliży regulacje prawne dotyczące wymogów rejestracji w Centralnej Agencji ds. Chemikaliów, nowych substancji chemicznych wprowadzanych do obrotu na terenie UE. Opisuje obowiązki rejestrującego oraz zakres badań do wykonania w celu określenia właściwości fizykochemicznych, toksykologicznych, ekotoksykologicznych rejestrowanej substancji. Tak jak zauważa Doktorantka, znaczna część informacji którą należy przedstawić w dokumentacji rejestracyjnej wymaga prowadzenia badań na zwierzętach lub z wykorzystaniem narządów lub tkanek (na przykład w trakcie badań krótkookresowej toksyczności dawki powtórzonej). Tak intensywne badania, prowadzone niejednokrotnie w kilku powtórzeniach, w przypadku tylko jednego badania wymienionego w REACH wymagają użycia zwierząt doświadczalnych w ilości od kilkunastu do kilkudziesięciu sztuk. Stąd, aby ograniczyć liczbę badań na zwierzętach w rozporządzeniu REACH umieszczono zapisy umożliwiające zastosowanie metod alternatywnych oceny substancji takich jak (i)

informacji o podobnych substancjach, (ii) łączenie informacji z różnych źródeł, (iii) badania na komórkach, tkankach lub organach (*in vitro*), oraz (iv) metody ilościowe/jakościowej zależności struktura-aktywność (QSAR). Metody te, a w szczególności badanie zależności pomiędzy strukturą chemiczną związku a jego aktywnością biologiczną, wykorzystujące modele QSAR, są najczęściej stosowane do określenia zdolności do bioakumulacji oraz przewidywania toksyczności krótko i długoterminowej wobec zwierząt. Tak postawiony problem praktycznego zastosowania metod QSAR jest głównym motywem badawczym prowadzonych przez Doktorantkę prac.

W kolejnych częściach wstępu do pracy Doktorantka opisuje metody ilościowego modelowania zależności struktura-aktywność (QSAR) skupiając się na wyjaśnieniu założeń metod QSAR, etapów budowania modelu QSAR z wyszczególnieniem etapu zbierania danych eksperymentalnych, wyznaczenia zbiorów uczącego i testowego, wyznaczania deskryptorów molekularnych, wyboru optymalnej kombinacji deskryptorów i kalibracji modelu, oraz oceny jakości modelu i jego interpretacji. Opis jest zwięzły i w sposób uporządkowany zapoznaje czytelnika z metodami budowania modelu QSAR.

W kolejnej części wstępu w sposób prosty, a zarazem wyczerpujący Doktorantka opisuje charakterystykę cieczy jonowych z podziałem na ich klasy, grupy, klasyfikacje, metody syntezy, właściwości fizykochemiczne i aktywność biologiczną, również w kontekście stosowanych metod obliczeniowych przy wyznaczaniu wartości poszczególnych parametrów własności fizykochemicznych i aktywności biologicznej. Doktorantka opisuje również potencjalne zastosowania cieczy jonowych skupiając się przede wszystkim na właściwościach biologicznych takich jak toksyczność, która to, w zależności od aplikacji może być również rozpatrywana, jako zaleta jak w przypadku cieczy jonowych z grupy związków aktywnych farmaceutycznie (API-IL). Również w tej części Doktorantka przytacza prace nad opracowaniem modeli obliczeniowych w celu szybszego typowania substancji z grupy cieczy jonowych o potencjalnym działaniu bakteriobójczym.

W ostatniej części wstępu Doktorantka podsumowuje obecne prace nad opracowywaniem modeli QSAR w kontekście ewaluacji właściwości biologicznych cieczy jonowych powołując się na prace przeglądowe, z których płynące wnioski wskazują w większość, iż to rodzaj kationu oraz jego podstawników jest głównym czynnikiem wpływającym na toksyczność cieczy jonowych. Jednakże autorzy tych artykułów przeglądowych zwracają również uwagę na kwestie opisu cieczy jonowych w procesie budowania modelu QSAR, gdzie istnieje tendencja do budowy modelu w oparciu o deskryptory opisujące oddzielnie poszczególne jony, a tylko nielicznie brane są pod uwagę interakcji pomiędzy kationem a anionem.

Stwierdzam, że część literaturowa rozprawy została opracowana przez Doktorantkę merytorycznie dobrze i stanowi doskonałe mini-kompedium wiedzy dla naukowców chcących się zapoznać z tematyką metod ilościowego modelowania zależności struktura-aktywność oraz praktycznego zastosowania opisywanych

metod w kontekście badań nad właściwościami cieczy jonowych i ich ewentualnego oddziaływania na środowisko. Ponadto część literaturowa rozprawy, stanowi doskonałe uzupełnienie merytoryczne wstępów prac naukowych załączonych do Doktoratu, a będących podstawą pracy doktorskiej.

Celem pracy było zbadanie, w jaki sposób metoda opisu struktury cieczy jonowych wpływa, na jakość przewidywania w modelach struktura-aktywność/właściwości (QSAR/QSPR), a w szczególności zbadanie:

- wpływu metody optymalizacji geometrii struktury chemicznej jonów na jakość modeli QSAR dla cieczy jonowych
- ocena wpływu oddziaływania między jonami w cieczach jonowych
- zbadanie zależności między sposobem opisu struktury, a procesem budowy modelu QSAE dla cieczy jonowych.

W ramach prowadzonych prac badawczych powstały 3 publikacje naukowe, których pierwszym autorem jest Doktorantka, a które stanowią podstawę merytoryczną przedłożonej pracy doktorskiej. Każda z wymienionych prac dotyczy tematyki badawczej doktorantki, jest spójna i tematycznie powiązana z tematem pracy doktorskiej.

Cześć pracy doktorskiej dotycząca omówienia wyników została przez Doktorantkę podzielona na 3 główne sekcje które bezpośrednio korespondują z załączonymi pracami opublikowanymi w czasopismach międzynarodowych. Część pierwsza dotyczy badania wpływu metody optymalizacji geometrii struktury chemicznej jonów na jakość modeli QSAR dla cieczy jonowych. W celu znalezienia odpowiedzi na postawione pytanie badawcze Doktorantka podjęła się najpierw analizy wpływu metody optymalizacji geometrii, na wartości otrzymanych deskryptorów 3D, a następnie porównania jakości modeli QSAR zbudowanych w oparciu o deskryptory obliczone na podstawie geometrii uzyskanej za pomocą różnych metod chemii teoretycznej. Badania zostały przeprowadzone wykorzystując zbiór danych dla 66 cieczy jonowych zawierających informacje o gęstości, a różniących się między sobą rodzajem kationu i anionu. Optymalizację geometrii struktury prowadzono z wykorzystaniem trzech metod: PM7, HF/6-311+G\*, oraz B3LYP/6-311+G\*, a następnie dla otrzymanych geometrii obliczono deskryptory 3D za pomocą programu Dragon. W wyniku prowadzonych prac Doktorantka wykazała, iż w przypadku niektórych grup deskryptorów 3D występują różnice w ich wartościach w zależności od wybranej metody optymalizacji geometrii. Następnie Doktorantka zbadła czy otrzymane różnice będą rzutować na jakość modeli QSAR. Wniosek płynący z przeprowadzonych badań jest taki, że prowadzenie procesu optymalizacji metoda HF oraz PM7 daje modele o zbliżonej jakości jednak zaletą metody półempirycznej PM7 jest jej krótszy czas obliczeń w przypadku gdy model bazuje na deskryptorach obliczonych dla poszczególnych jonów.

W drugiej części dyskusji wyników prac badawczych Doktorantka podejmuje się oceny wpływu oddziaływań między jonami w cieczach jonowych i wpływu jaki oddziaływanie między jonami mogą mieć na budowaną strukturę, a tym samym powodować większą zmienność wartości deskryptorów i jakość budowanego modelu QSAR. Jako studium przypadku posłużył zbiór danych zawierający 52 ciecze jonowe dla których znane są wartości stałej dielektrycznej. W wyniku przeprowadzonych obliczeń i zbudowaniu modeli QSAR Doktorantka stwierdza, iż obecność drugiego jonu znacznie wpływa na geometrie cząsteczki co przekłada się na wartości deskryptorów a tym samym jakość modelu QSAR. W analizowanym przypadku uwzględnienie oddziaływań między jonami podczas tworzenia modelu QSAR pozwala na dokładniejsze oszacowanie stałej dielektrycznej cieczy jonowych. Doktorantka zauważa jednak, że w przypadku modelowania wielkości dla dużej liczby związków metoda zakładająca opis struktury poszczególnych jonów, bez uwzględnienia interakcji jest bardziej korzystna gdyż dostarcza wystarczająco wiarygodnych informacji przy mniejszym koszcie związanym z jej opracowaniem.

W ostatniej części dyskusji wyników Doktorantka podejmuje się zagadnienia zbadania zależności między sposobem opisu struktury a procesem budowy modelu QSAR dla cieczy jonowych. Doktorantka motywuje swoje badania stwierdzeniem, iż opis struktury związku chemicznego za pomocą deskryptorów molekularnych jest kluczowym krokiem w procesie budowy modeli ilościowej zależności struktura-aktywność/właściwość, stąd też podejmuje się zbadania wpływu modelu opisu struktury chemicznej na wiarygodność modeli QSAR. W tym celu Doktorantka przeprowadziła badanie porównawcze różnych sposobów reprezentacji struktury chemicznej i zbudowała sześć modeli regresyjnych pozwalających na opisanie zależności między strukturą 24 cieczy jonowych, a toksycznością cieczy jonowych wobec bakterii *E. coli*. W wyniku prowadzonych badań Doktorantka formułuje wniosek, iż zastosowanie deskryptorów molekularnych 2D obliczonych dla par jonowych pozwala na uzyskanie wiarygodnego modelu który spełnia standardy jakości opracowane dla modeli QSAR i jest jednocześnie łatwiejszy do odtworzenia. Z kolei zastosowanie deskryptorów 3D, pomimo że pozwala na bardziej precyzyjny opis struktury nie gwarantuje większej dokładności modelu QSAR.

Pod koniec części dyskusji Doktorantka poprawnie formułuje wnioski z przeprowadzonych badań konkludując, że metoda opisu struktury cieczy jonowej ma znaczący wpływ na jakość przewidywania w modelach struktura-aktywność/właściwość, a sposób reprezentacji struktur cieczy jonowych rzutuje na wartości parametrów opisujących dopasowanie modelu do danych ze zbioru uczącego się oraz dokładność przewidywanych wartości w przypadku związków ze zbioru testowego. Ponadto wyniki prowadzonych prac wskazują, iż opis struktury za pomocą deskryptorów 2D jest wystarczający, aby opracowany model spełniał standardy wyznaczone przez OECD, a jakość narzędzi bazujących na metodzie QSAR może w przyszłości posłużyć do oceny ryzyka cieczy jonowych. W tym miejscu pozwolę sobie na odniesienie się do pracy jako

całości, w kontekście przydatności prowadzonych badań i ich zastosowania praktycznego. Bardzo interesuje mnie w jaki sposób Doktorantka widzi możliwość praktycznego zastosowania wypracowanych modeli lub wykorzystania wiedzy uzyskanej w ramach pracy doktorskiej. W szczególności interesuje mnie czy jest to możliwe, aby tak skomplikowany język chemii obliczeniowej został wprowadzony do praktycznych narzędzi (np. oprogramowanie), które pozwoliłoby w przyszłości, mniej biegłym w temacie metod obliczeniowych, wykorzystać zbudowany potencjał i wiedzę do praktycznego zastosowania jak na przykład ewaluowania potencjalnych właściwości biologicznych nowych cieczy jonowych oraz wiarygodności tych danych w kontekście np. rejestracji REACH.

Podsumowując, praca została napisana dobrze, poprawnie opracowana edytorsko i graficznie. W pracy znajdują się drobne błędy edytorskie, które nie mają jednak wpływu na wartość merytoryczną pracy i na moją pozytywną opinię o pracy.

O zaangażowaniu Doktorantki w przedstawioną tematykę rozprawy doktorskiej świadczy bardzo wiele publikacji naukowych (3 dotyczą bezpośrednio prac wykonanych samodzielnie przez Doktorantkę w ramach pracy doktorskiej oraz 8 w publikacji o podobnej tematyce) w takich czasopismach jak *Gen Chem., J. Mol. Liq., J. Hazrd. Mater. czy Materials*. W pięciu pracach Doktorant jest pierwszym Autorem. W dorobku mgr Anny Rybińskiej-Fryca znajduje się również współautorstwo w dwóch rozdziałach książkowych, liczne prezentacje na konferencjach krajowych i zagranicznych. Na podkreślenie zasługuje udział w projektach badawczych Narodowego Centrum Nauki, oraz współfinansowanych w ramach funduszy Horyzont2020. Mgr Anna Rybińska-Fryca przedstawia się, jako dobry eksperymentator, umiejący zaprojektować i wykonać doświadczenie teoretyczne, a na koniec wyciągnąć prawidłowe wnioski.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska mgr Anny Rybińskiej-Fryca w pełni spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce. Wnioskuje do Rady Naukowej Dyscypliny Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie mgr Anny Rybińskiej-Fryca do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

