UNIWERSYTET IM. ADAMA MICKIEWICZA W POZNANIU

Wydział Chemii

Poznań 22.08.2022

dr hab. Renata Jastrząb, prof. UAM
Wydział Chemii
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Zakład Chemii Koordynacyjnej
e-mail: renatad@amu.edu.pl
tel.: 618291712

**RECENZJA**

**rozprawy doktorskiej mgr Pauliny Natalii Mech-Warda**

**„Badania *in silico* zależności struktura-aktywność wybranych związków N-heterocyklicznych"**

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani mgr Pauliny Natalii Mech-Warda została wykonana w Katedrze Chemii Bionieorganicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego pod kierunkiem Pani dr hab. Agnieszki Chylewskiej, prof. UG. Tematyka badawcza realizowana w Katedrze Chemii Bionieorganicznej to w głównej mierze:

- projektowanie nowych materiałów koordynacyjnych;
- synteza, analiza struktur i właściwości fizykochemicznych związków koordynacyjnych z bioligandami heterocyklicznymi, lekami oraz toksynami nieorganicznymi, związkami o potencjalnym zastosowaniu jako chemioterapeutyki i/lub substancje o właściwościach antybakteryjnych/przeciwgrzybicznych;
- teoretyczne badania struktur i widm oscylacyjnych z zastosowaniem metod obliczeniowych chemii kwantowej;
- równowag kwasowo-zasadowych związków kompleksowych w roztworach wodnych i niewodnych;
- wyodrębnianie ligandów z wybranymi metalami w stanie stałym.

Praca doktorska Pani mgr Pauliny Natalii Mech-Warda doskonale wpisuje się w tą tematykę i niewątpliwie przyczynia się do rozwijania dotychczasowych osiągnięć Katedry Chemii Bionieorganicznej.

Otrzymana do recenzji rozprawa doktorska pod tytułem „Badania *in silico* zależności struktura-aktywność wybranych związków *N*-heterocyklicznych" obejmuje wyznaczenie *in silico* parametrów fizykochemicznych wybranych heterocyklicznych amin aromatycznych o szkielecie pirazynowym oraz anilinosulfonamidowym w aspekcie powstawania reaktywnych form zdolnych do tworzenia oddziaływań z DNA. W pracy wykorzystano metody teoretyczne, których zadaniem było określenie:

- izomerycznych form konformacyjnych i tautomerycznych posiadających najniższą energię;
- wpływu podstawnika na trwałość związków na podstawie wyliczonej przerwy energetycznej orbitali HOMO-LUMO;
- ścieżki deprotonowania oraz ich wartości stałych $pK_a$;
- możliwości przenikania badanych biomolekół do wnętrza komórki
- możliwości oddziaływania z cząsteczką DNA.

Praca doktorska, została napisana w układzie klasycznym, obejmuje 123 strony, w tym 28 stron wstępu literaturowego, opartego na 106 bardzo dobrze dobranych odnośnikach literaturowych oraz 90 stron części obejmującej cel badań, metodykę badań własnych, wyniki i ich dyskusję, podsumowanie, literaturę dorobek naukowy oraz załączniki. Ponadto praca zawiera wykaz stosowanych skrótów oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że Doktorantka, jest współautorem 5 prac o obiegu międzynarodowym, a 2 z nich zostały zawarte w rozprawie doktorskiej. Ponadto doktorantka 3-krotnie była beneficjentką konkursu na finansowanie projektów Badań Młodych Naukowców służącemu rozwojowi młodych naukowców oraz doktorantów Wydziału Chemii UG. Prace doktorantki zostały zacytowane 34 razy a Index Hirsha tych prac wynosi 3 (zgodnie z bazą Scopus z dnia sporządzania recenzji).

Praca napisana jest w sposób logiczny i zrozumiały z doskonale sprecyzowanym celem, który Doktorantka sobie postawiła. Pomimo bardzo szczegółowego celu śmiało można stwierdzić, że został on osiągnięty w 100%. Dysertacja została przygotowana niezwykle starannie, a pojawiające się w trakcie czytania pytania i wątpliwości natychmiast zostawały rozwiewane na kolejnych stronach. Nie mniej jednak obowiązkiem każdego recenzenta jest wskazanie drobnych błędów. Wszelkie drobne omyłki edytorskie, potknięcia językowe czy

interpunkcyjne, które bardzo rzadko pojawiają się w pracy w żaden sposób nie umniejszają jej wartości i nie ma konieczności, aby się nad nimi szczególnie pochylać. Drobne uwagi, które nie dotyczą części merytorycznej pracy pozwalam sobie zamieścić poniżej.

- Już na pierwszych stronach doktorantka zapisała pierwsze informacje na temat wartości $pK_a$ związków monoheterocyklicznych, natomiast definicje parametrów fizykochemicznych w tym właściwości kwasowo-zasadowych $pK_a$ zostały podane kilkanaście stron później.
- Oznaczenie $pK_a$ powinno być zapisywane w indeksie dolnym.
- Doktorantka w pracy stosuje określenie „własności", gdzie przy opisywaniu parametrów fizykochemicznych powinno się stosować „właściwości".

Praca doktorska została przygotowana niezwykle starannie, a przytoczone uwagi stanowią bardziej fanaberie recenzenta niż realne niedociągnięcia.

**OCENA MERYTORYCZNA**

Dogłębna analiza zarówno prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej Pani mgr Pauliny Natalii Mech-Warda jak również przygotowanej przez doktorantkę dysertacji, wskazuje, że zawarto w nich wszystkie założenia pracy. Na uwagę zasługuje fakt, że główną metodą zastosowaną w pacy jest dokowanie molekularne, które jest niezwykle istotne w procesie projektowania leków. Doktorantka jest świadoma ograniczeń algorytmów przeszukiwania i niedoskonałości funkcji dodatnich oraz fałszywie ujemnych, w których główną wadą dokowania molekularnego jest statyczna natura receptora nie uwzględniająca w obliczeniach rzeczywistej dynamicznej natury struktur biologicznych. Przy tak złożonych obliczeniach oczywiste wydaje się, że obliczenia były wykonywane centrach obliczeniowych jednak tej informacji nie zostało wyraźnie podkreślone w tekście.

Niezwykle istotnym aspektem pracy jest połączenie wyników obliczeń teoretycznych z badaniami cytotoksyczności oraz aktywności przeciwdrobnoustrojowej, co pozwoliło na praktyczne wykorzystanie uzyskanych wyników. Praca stanowi kompletny opis struktury oraz właściwości fizykochemicznych wybranych związków N-heterocyklicznych na podstawie obliczeń teoretycznych oraz porównanie ich z wartościami eksperymentami. Wyniki te jednoznacznie wskazują, że algorytmy obliczeniowe zostały dobrane prawidłowo a badania

*in silico* pozwalają na przewidywanie właściwości biologicznych a następnie przeprowadzanie syntezy wybranych aktywnych biocząsteczek a także form, których nie można otrzymać w roztworze czy ciele stały.

Pozostałe drobne uwagi/sugestie dotyczące merytorycznej oceny pracy doktorskiej Pani mgr Pauliny Natalii Mech-Warda przedstawione zostały poniżej.

- W części teoretycznej strona 11 Doktorantka przedstawia przykłady pochodnych pirazyny, które mają właściwości przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, przeciwgrzybiczne czy przeciwbakteryjne. W celu porównania tych substancji przydałoby się zebranie z danych literaturowych ich wartości $pK_a$.
- Na rysunku 17 przedstawiającym zależność całkowitej energii układu w kolejnych krokach (co 0,05 Å) na skali odciętych krok przedstawiony został jako wartości liczb całkowitych z różną wartością maksymalną. Czy zostało to przeliczone na inną skalę czy faktycznie dokładność kroku wynosiła 0,05 Å?

Należy zauważyć, że Pani Paulina Natalia Mech-Warda w pełni zrealizowała założone na wstępie cele pracy doktorskiej, co udokumentowane zostało w 2 pracach o zasięgu międzynarodowym. Przedstawione wyniki są niezwykle ciekawe i poruszają istotne problemy związane z projektowaniem bioligandów i ich związków kompleksowych o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych i/lub przeciwbakteryjnych/przeciwgrzybicznych. Rozprawa jest spójna, doskonale zaplanowana oraz zawiera bardzo ciekawą interpretację uzyskanych nowatorskich wyników. Charakter podjętych badań ma ogromne znaczenie, które stanowi znaczny dorobek badawczy, a do najważniejszych osiągnięć doktorantki zaliczyć należy określenie możliwości oddziaływania badanych biocząsteczek z DNA.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani mgr Pauliny Natalii Mech-Warda stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, doktorantka wykazała się rozległą wiedzą teoretyczną w dyscyplinie oraz posiada umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych i spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim, które określone zostały w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. Ustaw 2017 r. poz. 1789) i wnioskuję o dopuszczenie Doktorantki do

dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, chcąc podkreślić wysoki poziom rozprawy doktorskiej wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego o jej wyróżnienie.

Renata Jastrząb