



PODPIS ZAUFANY

SYLWIA  
FREZA

24.11.2022 13:29:49 [GMT+1]

Dokument podpisany elektronicznie  
podpisem zaufanym

**Dr Sylwia Freza**

Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego

ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk

Katedra Chemii Teoretycznej

Pracownia Chemii Kwantowej

Załącznik nr 3a

**Autoreferat**

***Projektowanie i badanie metodami chemii kwantowej wielofunkcyjnych  
aminokwasów niebiałkowych umożliwiającym alternatywne  
sieciowanie peptydów***



Wydział Chemii

Gdańsk 2022

## 1. Imię i nazwisko

Sylwia Freza (z domu Smuczyńska)

## 2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne - z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- 2010 – doktor nauk chemicznych, Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, Tytuł rozprawy doktorskiej: „Alternatywne aniony superhalogenowe”
- 2006 – magister chemii, Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, Tytuł pracy magisterskiej: „Podział energii wiązania nadmiarowego elektronu w procesie tworzenia słabo związanych anionów molekularnych”

## 3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

- Październik 2011 – do chwili obecnej: adiunkt na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego;
- Październik 2010 – wrzesień 2011: asystent na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego;
- Październik 2010 – marzec 2013, maj 2013 – sierpień 2013, styczeń 2017 – marzec 2021 - starszy specjalista w zakresie chemii teoretycznej na Wydziale Fizyki Technicznej i Matematyki Stosowanej Politechniki Gdańskiej.

## 4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

Osiągnięcie naukowe zatytułowane

***Projektowanie i badanie metodami chemii kwantowej wielofunkcyjnych aminokwasów niebiałkowych umożliwiających alternatywne sieciowanie peptydów***

stanowi cykl 8 powiązanych tematycznie oryginalnych prac naukowych opublikowanych w latach 2014 - 2020 w czasopismach z tzw. Listy Filadelfijskiej.

#### 4.1. Lista publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe

[H1] Sylwia Freza, Marzena Marchaj, Piotr Skurski (2014) *Double amino acid – A novel molecule enabling peptide interpenetrating structure*, **Chemical Physics Letters**, 599, 34-37.

[H2] Sylwia Freza (2016) *The stability of the double amino acid with respect to deamination in gas and aqueous phases*, **Theoretical Chemistry Accounts**, 135:146.

[H3] Sylwia Freza (2017) *The stability of the double amino acid against decarboxylation in gas and aqueous phases*, **Theoretical Chemistry Accounts**, 136:7.

[H4] Marcin Czapla, Sylwia Freza (2017) *Uncatalyzed peptide bond formation between two double amino acid molecules in the gas phase*, **International Journal of Quantum Chemistry**, 117:e25435.

[H5] Sylwia Freza (2019) *Water-assisted peptide bond formation between two double amino acid molecules in the gas phase*, **Journal of Molecular Modeling**, 25:184.

[H6] Sylwia Freza (2018) *The cyclization mechanism of cis DAA-DAA dipeptide. An ab initio study*, **Structural Chemistry**, 29:1025-1029.

[H7] Sylwia Freza (2020) *Cyclo(DAA-DAA) dipeptide as a peptide linker and  $\beta$ -sheet inducer*, **Chemical Physics Letters**, 758, 137914.

[H8] Marcin Czapla, Sylwia Freza (2018) *Functionalized ACC molecule as an effective peptide clasp*, **Chemical Physics Letters**, 703, 52–55.

#### 4.2. Merytoryczne omówienie osiągnięcia naukowego będącego podstawą do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego

Elementarnym składnikiem strukturalnym wszystkich białek, polipeptydów i peptydów w każdym organizmie żywym są aminokwasy. Jako główny budulec białka, odgrywają one zatem decydującą rolę we wszystkich procesach życiowych. Wspomnieć w tym miejscu należy, że różne funkcje biologiczne w organizmach żywych pełnią również aminokwasy występujące w stanie wolnym.

W sensie strukturalnym, aminokwasy są nieskomplikowanymi związkami organicznymi, w budowie których wspólnym elementem jest obecność grupy aminowej oraz grupy karboksylowej. W przyrodzie występują głównie  $\alpha$ -aminokwasy, co oznacza, że obie grupy funkcyjne ( $-\text{NH}_2$  oraz  $-\text{COOH}$ ) związane są z tym samym atomem węgla, zwanym „węglem  $\alpha$ ” ( $\text{C}_\alpha$ ). W przypadku aminokwasów kanonicznych, czyli aminokwasów

posiadających własne kodony genetyczne, kolejne wiązanie atomu C $\alpha$  wysyczone jest zawsze atomem wodoru, a ostatnie charakterystycznym łańcuchem bocznym (-R).

W zależności od przyjętego kryterium, dokonać można systematycznego podziału aminokwasów. Na przykład, biorąc pod uwagę budowę łańcucha bocznego (-R), można wyróżnić aminokwasy polarne i niepolarne, czy też alifatyczne bądź aromatyczne. Z kolei ze względu na zdolność organizmów do syntezy aminokwasów, wyodrębnia się aminokwasy endogenne i egzogenne. Z punktu widzenia moich badań, najistotniejszy wydaje się jednak podział na aminokwasy białkowe (proteinogenne) oraz niebiałkowe (niekodowane). Pierwsza ze wspomnianych grup obejmuje 20 aminokwasów podstawowych, tzw. kanonicznych, których wbudowywanie do białek sterowane jest informacją zawartą w kodzie genetycznym. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że niektóre źródła literaturowe zaliczają do aminokwasów białkowych również 3 dodatkowe aminokwasy, mianowicie selenometioninę, selenocysteinę oraz pirolizynę.<sup>1,2</sup> W przeciwieństwie do aminokwasów białkowych, aminokwasy niebiałkowe stanowią liczną oraz bardzo zróżnicowaną grupę związków organicznych, które, jak sama nazwa wskazuje, nie biorą udziału w syntezie białek, jednak występując w przyrodzie w stanie wolnym lub w postaci peptydów, pełnią bardzo ważne funkcje biologiczne. Przykładowo, L-ornityna i L-cytrulina uczestniczą w biosyntezie mocznika, kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA) pełni rolę neuroprzekaźnika hamującego w układzie nerwowym, a cykloseryna, jako antybiotyk, stosowana jest na przykład w leczeniu gruźlicy. Pomimo, iż aminokwasy niebiałkowe są wykluczone z procesu syntezy białek, kilka z nich pojawia się w naturalnie występujących proteinach w wyniku potranslacyjnej modyfikacji reszt aminokwasowych uprzednio wbudowanych do łańcucha białkowego.<sup>3-5</sup> Co więcej, obecność niebiałkowych aminokwasów zawierających zmodyfikowane łańcuchy główne (np. N-alkilowane aminokwasy lub  $\beta$ -aminokwasy) powoduje zwiększenie aktywności biologicznej danego peptydu w stosunku do jego naturalnego odpowiednika. Zmiany strukturalne wywołane wprowadzeniem takiego aminokwasu do łańcucha peptydowego powodują wzrost jego odporności względem degradacji enzymatycznej, zwiększenie przenikalności peptydu przez błony lub wzrost selektywności i powinowactwa do konkretnego receptora.<sup>6-9</sup> Aminokwasy niekodowane są zatem niezwykle istotne w procesach projektowania nowych leków, również tych o charakterze niepeptydowym.<sup>10,11</sup> Warto w tym miejscu zwrócić uwagę na fakt, że niektóre aminokwasy niebiałkowe są obecne w naturze, jednak ich zdecydowana większość jest syntezowana w laboratoriach, co pozwala na uzyskanie

produktu o pożądanych właściwościach. Poza bezdyskusyjną rolę, jaką związki te odgrywają w nowoczesnej farmakologii, aminokwasy niebiałkowe są w ostatnim czasie przedmiotem badań w wielu dziedzinach nauki, takich jak nanobiologia<sup>12</sup>, biotechnologia czy nanomedycyna. Przykładowo, białka zawierające w swej strukturze aminokwasy niekodowane posiadające reszty fluorescencyjne<sup>13</sup>, redoks-aktywne<sup>14</sup> bądź światłoczułe<sup>15</sup> mogą służyć jako biosensory oraz związki przydatne w medycznej diagnostyce obrazowej.

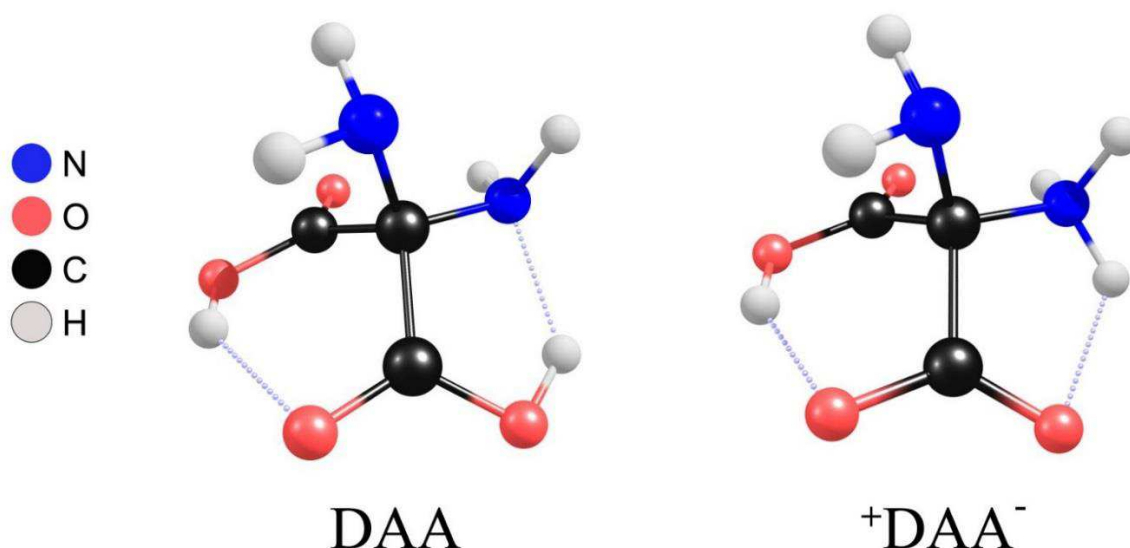
Oprócz wymienionych powyżej zastosowań białek posiadających w swej strukturze niekodowane aminokwasy, należy zwrócić uwagę, że obecność tego typu układów daje sposobność wprowadzenia do łańcucha peptydowego ugrupowań aktywnych chemicznie, które umożliwiają występowanie dodatkowych oddziaływań (a nawet wiązań kowalencyjnych) pomiędzy peptydami, jak również otrzymywanie peptydów rozgałęzionych. Jak wiadomo, aktywność biologiczna białek związana jest właśnie z procesem tworzenia kompleksów z innymi białkami.<sup>16,17</sup> Wiązania i oddziaływania obecne w takich kompleksach są więc kluczowe dla ich funkcji biologicznych, a charakterystyka tego typu połączeń jest niezwykle istotna. Jedną z metod pozwalającą na identyfikację zarówno przejściowych, jak i stabilnych oddziaływań w kompleksach białkowych jest chemiczne sieciowanie (*ang. chemical cross-linking*).<sup>18,19</sup> Technika ta obejmuje tworzenie wiązań kowalencyjnych między dwoma białkami przy użyciu dwufunkcyjnych odczynników sieciujących (*ang. cross-linking reagents*) zawierających reaktywne grupy końcowe zdolne do przereagowania z grupami funkcyjnymi reszt aminokwasowych, takimi jak pierwszorzędowe grupy aminowe czy grupy tiolowe.<sup>20,21</sup> Liczba możliwych związków sieciujących jest ogromna, a ich wybór podyktowany jest zawsze konkretnym zastosowaniem. Sieciowanie chemiczne wykorzystywane jest także do wielu innych celów, w tym na przykład do stabilizacji trzeciorzędowej i czwartorzędowej struktury białka podczas jego analizy, identyfikacji nieznanymi oddziaływań białkowych lub dołączania peptydów do większych strukturalnie białek pełniących rolę „nośników”.

Pomimo, iż różne typy oddziaływań pomiędzy łańcuchami peptydowymi czy strukturami białkowymi zostały już dość dobrze zbadane i opisane, możliwość istnienia wzajemnie przenikających się łańcuchów peptydowych nie była do tej pory rozważana. Z tego powodu, swoje badania ukierunkowałam na projektowanie oraz

charakteryzowanie wielofunkcyjnych związków chemicznych umożliwiających nowe sposoby sieciowania łańcuchów peptydowych.

W tym celu, w pracy H1 otwierającej omawiany tutaj cykl publikacji stanowiący osiągnięcie naukowe, zaproponowałam zupełnie nowy, wielofunkcyjny układ mogący pełnić rolę nietypowego linkera nitek peptydowych. Częsteczka, o której tutaj mowa, jest opisana wzorem sumarycznym  $(\text{NH}_2)_2\text{C}(\text{COOH})_2$ , czyli składa się z dwóch grup karboksylowych ( $-\text{COOH}$ ) oraz dwóch grup aminowych ( $-\text{NH}_2$ ) przyłączonych do tego samego atomu węgla. Z uwagi na fakt, że formalnie każdy związek organiczny posiadający w swej strukturze grupy aminową oraz karboksylową jest aminokwasem, również zaproponowany w pracy H1 układ należy zakwalifikować do tej klasy związków. Ponadto, z racji tego, że liczba grup funkcyjnych (czyli aminowych i karboksylowych) w stosunku do klasycznych aminokwasów jest tu podwojona, zaproponowaną cząsteczkę określiłam mianem podwójnego aminokwasu (*ang. Double Amino Acid (DAA)*).

Przeprowadzone obliczenia wykazały, że zarówno w fazie gazowej, jak i w środowisku wodnym, istnieje kilka stabilnych geometrycznie izomerów cząsteczki podwójnego aminokwasu. Zgodnie z intuicją, w fazie gazowej dominuje forma niezjonizowana  $((\text{NH}_2)_2\text{C}(\text{COOH})_2)$ , podczas gdy w obecności wodnego rozpuszczalnika przeważają formy połowicznie  $((\text{NH}_3^+)(\text{NH}_2)\text{C}(\text{COOH})(\text{COO}^-))$ ,  $^+(\text{DAA})^-$  oraz całkowicie  $((\text{NH}_3^+)_2\text{C}(\text{COO}^-)_2)$ ,  $^{++}(\text{DAA})^{--}$  zjonizowane. Struktury równowagowe najbardziej stabilnych izomerów obu wspomnianych form zostały zaprezentowane na Rysunku 1.



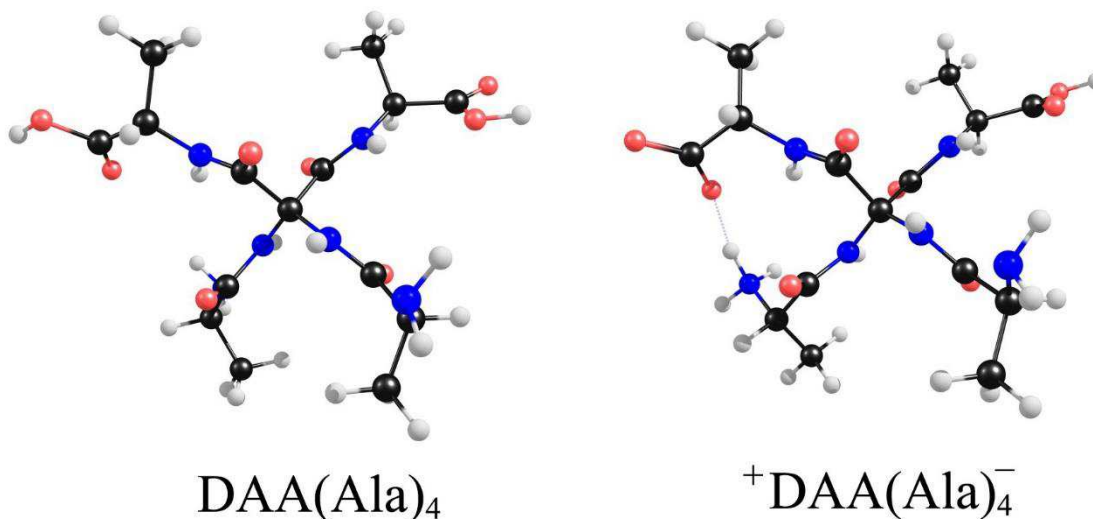
Rysunek 1. Struktury równowagowe najbardziej stabilnych izomerów cząsteczki podwójnego aminokwasu występujących w fazie gazowej (DAA) oraz w środowisku wodnym ( $^+\text{DAA}^-$ ).

Ponieważ energie względne pozostałych zidentyfikowanych izomerów są stosunkowo nieduże (<8 kcal/mol), można oczekiwać, że wspomniane izomery będą również reprezentowane w warunkach standardowych. Warto także zaznaczyć, że cechą dystynktywną izomerów konformacyjnych w poszczególnych grupach struktur (DAA,  $^+(DAA)^-$  i  $^{++}(DAA)^{-}$ ) jest wzajemna orientacja grup funkcyjnych i wynikająca z niej sieć wiązań wodorowych.

Z uwagi na nietypową budowę zaproponowanej cząsteczki DAA (dwie grupy karboksylowe przyłączone do tego samego atomu węgla), która natychmiastowo nasuwa intuicyjne wątpliwości dotyczące stabilności układu, w pracy H1 przeprowadziłam wstępną analizę podatności DAA na dekarboksylację. Wykazałam, że niezjonizowana forma DAA jest podatna na odrywanie cząsteczki CO<sub>2</sub>, gdyż obliczona entalpia swobodna ( $\Delta G^{298}$ ) takiej reakcji przyjmuje wartość ujemną (-16,4 kcal/mol). Należy jednak podkreślić, że jest to sytuacja typowa również dla wielu aminokwasów naturalnych, które w fazie gazowej wykazują termodynamiczną niestabilność względem dekarboksylacji. Przykładowo, wartości  $\Delta G^{298}$  reakcji dekarboksylacji glicyny i alaniny, uzyskane na tym samym poziomie obliczeniowym, wynoszą odpowiednio -16,7 oraz -15,6 kcal/mol. Odmienną sytuację obserwujemy natomiast badając ten sam proces w obecności polarnego rozpuszczalnika. Mianowicie, występujące w środowisku wodnym jako jony obojętne (zwitterjony) naturalne aminokwasy są stabilne względem procesu dekarboksylacji (wartości  $\Delta G^{298}$  reakcji dekarboksylacji dla jonów obojętnych glicyny i alaniny zawierają się w przedziale 50-54 kcal/mol). Cząsteczka DAA, która w środowisku wodnym przyjmuje formę połowicznie zjonizowaną, również okazuje się być stabilna w kontekście odłączania cząsteczki CO<sub>2</sub>, na co wskazuje wyznaczona dla tego procesu entalpia swobodna równa 29 kcal/mol. Wynika z tego, że zaproponowany w pracy H1 układ (NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(COOH)<sub>2</sub> wykazuje, w kontekście ewentualnej dekarboksylacji, bardzo podobne właściwości do aminokwasów naturalnych.

Mimo, iż zasadniczym celem publikacji H1 było zaproponowanie nowej cząsteczki o charakterystyce aminokwasu i nietypowej strukturze zawierającej podwojoną liczbę grup funkcyjnych, w pracy tej zasygnalizowano również potencjalną funkcjonalność omawianego związku. Mianowicie, w publikacji H1 przedyskutowaliśmy możliwą rolę, jaką cząsteczka podwójnego aminokwasu mogłaby pełnić po wbudowaniu jej w większe struktury (np. peptydy czy nawet białka). Ponieważ najważniejszą cechą układu DAA jest niewątpliwie obecność czterech grup funkcyjnych, należy oczekiwać, że każda z nich

może być zaangażowana w tworzenie wiązania peptydowego. W celu zilustrowania takiej możliwości, na Rysunku 2 przedstawiłam układ, w którym cząsteczka DAA wykorzystuje swoje dwie grupy aminowe oraz dwie grupy karboksylowe do utworzenia wiązań peptydowych z czterema cząsteczkami alaniny.



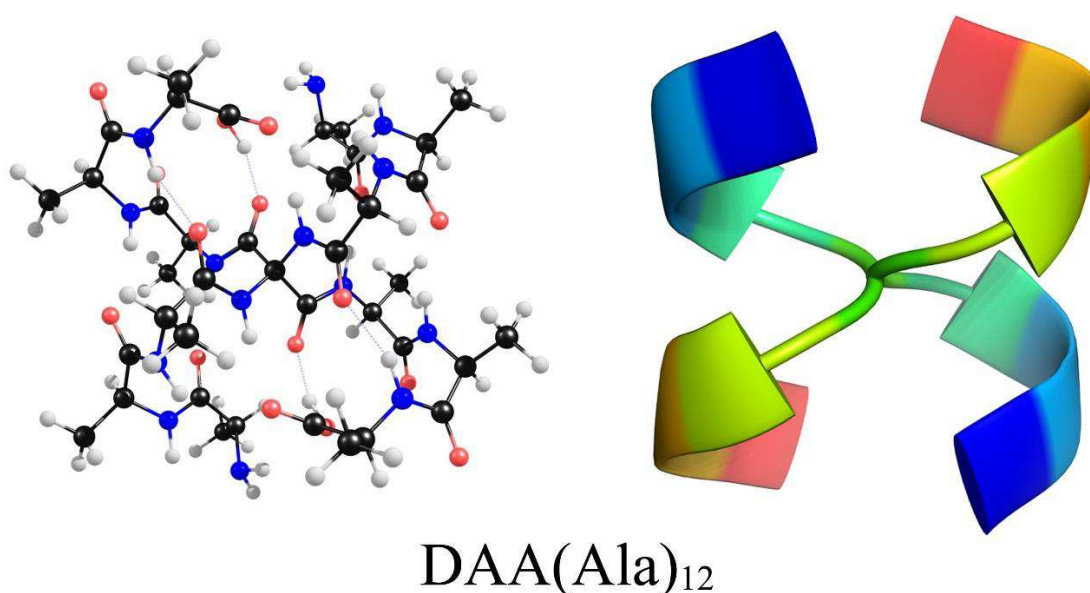
Rysunek 2. Struktury równowagowe najbardziej stabilnych izomerów występujących w fazie gazowej ( $\text{DAA(Ala)}_4$ ) oraz w środowisku wodnym ( $^+\text{DAA(Ala)}_4^-$ ).

Jak widać na Rysunku 2, najbardziej stabilne energetycznie struktury  $\text{DAA(Ala)}_4$  (zarówno w fazie gazowej, jak i wodnej) zawierają cząsteczkę podwójnego aminokwasu zlokalizowaną w centrum układu i przyłączone do niej cztery reszty alaniny, przy czym każda reszta Ala związana jest z inną grupą funkcyjną DAA, tworząc łącznie cztery wiązania peptydowe. Analogicznie do opisanej wcześniej sytuacji dotyczącej izolowanej cząsteczki DAA, również w przypadku układu  $\text{DAA(Ala)}_4$  najbardziej stabilna w fazie gazowej okazała się być forma niezjonizowana, podczas gdy w polarnym rozpuszczalniku (którego rolę pełniła woda) dominuje forma połowicznie zjonizowana (w tym przypadku, mówiąc o formach niezjonizowanych i połowicznie zjonizowanych, rozważamy jonizację grup funkcyjnych terminalnych cząsteczek alaniny, które nie są zaangażowane w tworzenie wiązań peptydowych). Analogię do izolowanej cząsteczki podwójnego aminokwasu, jak również do aminokwasów naturalnych, obserwujemy także badając proces dekarboksylacji układu  $\text{DAA(Ala)}_4$ . Mianowicie, dominujący w fazie gazowej izomer  $\text{DAA(Ala)}_4$  jest niestabilny względem odrywania cząsteczki  $\text{CO}_2$  ( $\Delta G^{298} = -10 \text{ kcal/mol}$ ), podczas gdy połowicznie zjonizowany układ  $^+\text{DAA(Ala)}_4^-$ , który



jest najbardziej stabilnym izomerem w fazie wodnej, nie jest podatny na ten proces ( $\Delta G^{298}=61$  kcal/mol).

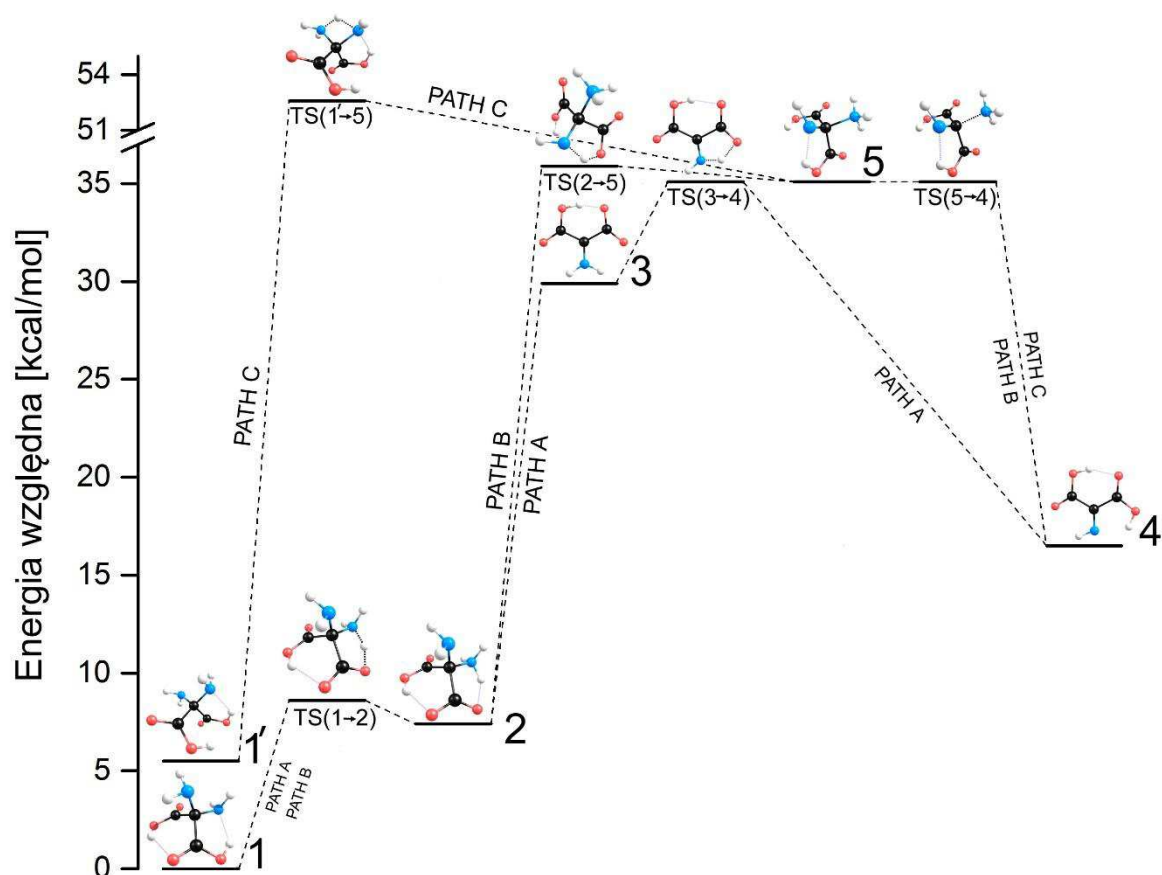
Z przeprowadzonych i opisanych w pracy H1 obliczeń wynika, że cząsteczka DAA może być wbudowana do większych struktur peptydowych z wykorzystaniem czterech grup funkcyjnych, w konsekwencji czego powstają przenikające się łańcuchy peptydowe. W odróżnieniu od opisanych w literaturze reagentów sieciujących peptydy (np. dwufunkcyjnych łączników, takich jak karboimidy czy imidoestry), które wprowadza się w celu utworzenia wiązań kowalencyjnych z grupami funkcyjnymi łańcuchów bocznych, jednostka DAA jest uwspólniona przez dwa łańcuchy peptydowe i pełni rolę alternatywnego czynnika sieciującego. W konsekwencji, dwa główne łańcuchy peptydowe mogą być połączone ze sobą w sposób bezpośredni, zamiast przy pomocy zewnętrznego elementu spinającego. A zatem, użycie nowo zaprojektowanego układu, jakim jest cząsteczka podwójnego aminokwasu, jako łącznika łańcuchów peptydowych, daje szerokie możliwości projektowania całej gamy nowych struktur peptydowych. Innym przykładem wykorzystania DAA w roli łącznika łańcuchów aminokwasowych jest przedstawiona na Rysunku 3 struktura równowagowa układu  $DAA(Ala)_{12}$ , złożonego z dwóch łańcuchów peptydowych, z których każdy reprezentowany jest przez  $\alpha$ -helisę zbudowaną z 7 reszt aminokwasowych (6 reszt Ala oraz uwspólniona, centralnie zlokalizowana reszta DAA).



Rysunek 3. Struktura równowagowa układu  $DAA(Ala)_{12}$  w fazie gazowej. Dwa łańcuchy peptydowe o budowie helikalnej połączone centralnie zlokalizowaną cząsteczką DAA przedstawione zostały w reprezentacji pełnoatomowej (po lewej) oraz wstążkowej (po prawej).

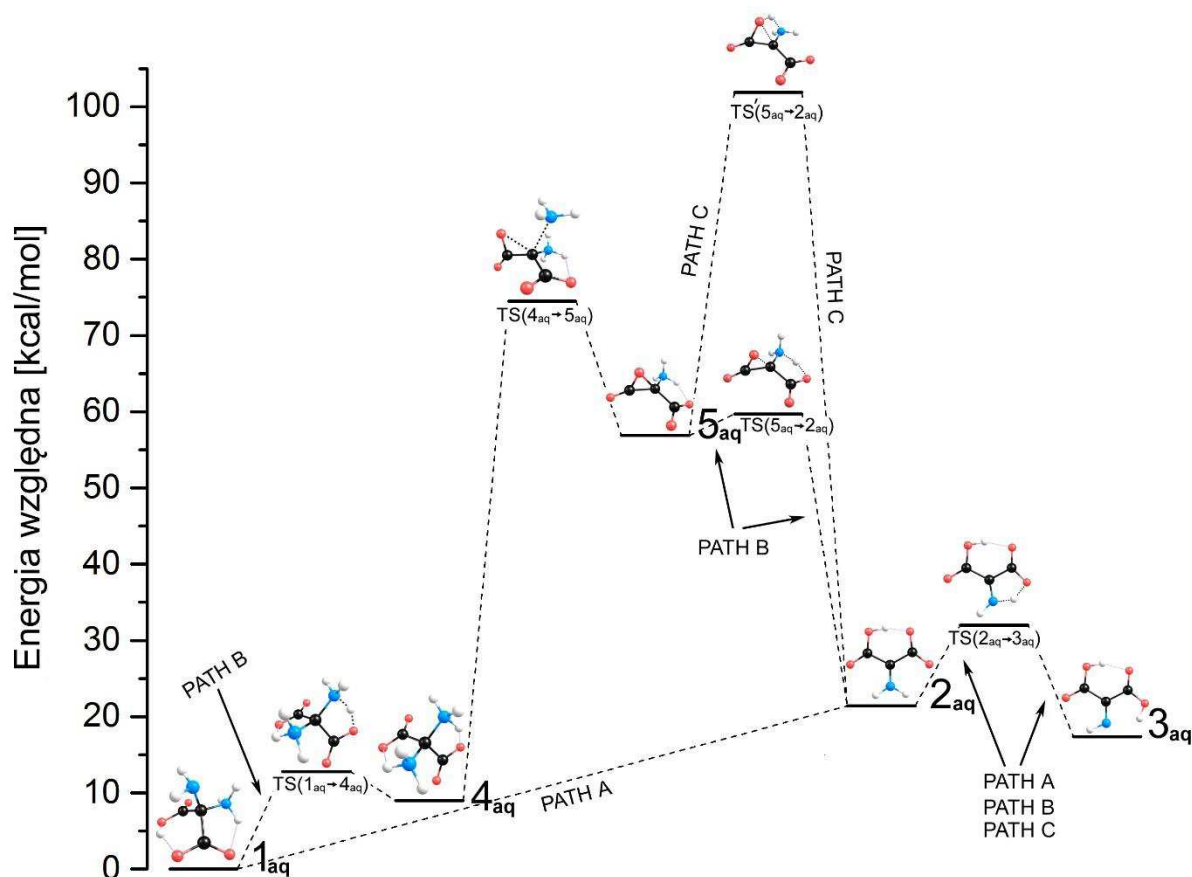
Ze względu na niekonwencjonalną strukturę molekularną charakteryzującą się obecnością dwóch grup karboksylowych i dwóch grup aminowych połączonych z tym samym atomem węgla, stabilność izolowanej cząsteczki DAA może wydawać się chemikom kontrowersyjna. W szczególności, obecność fragmentu  $-C(COOH)_2$  wywoływać może pytania dotyczące podatności układu na proces dekarboksylacji, podczas gdy fragment  $-C(NH_2)_2$  budzić może uzasadnione wątpliwości co do stabilności cząsteczki względem reakcji deaminacji. Stąd w kolejnych dwóch pracach cyklu (H2 oraz H3) szczegółowo omówiłam zagadnienie podatności cząsteczki podwójnego aminokwasu na procesy spontanicznej deaminacji i dekarboksylacji, zarówno w fazie gazowej, jak i w środowisku wodnym. Wspomniane procesy przebiegające dla naturalnych aminokwasów są w literaturze dobrze opisane i obejmują nie tylko reakcje zachodzące bez udziału katalizatora, ale również w jego obecności.<sup>22-28</sup>

Podczas badania przebiegu procesu deaminacji, rozumianego jako odłączenie od układu cząsteczki  $NH_3$ , rozważyłam trzy ścieżki reakcji prowadzące do utworzenia najbardziej stabilnego produktu końcowego  $NHC(COOH)_2$ . Obliczenia wykonałam zarówno w fazie gazowej, jak i w obecności wody. Uzyskane i szczególnie opisane oraz zilustrowane w pracy H2 wyniki wskazują jednoznacznie, że bez względu na to, czy środowiskiem reakcji jest woda, czy też faza gazowa, deaminacja układu DAA jest procesem niekorzystnym energetycznie, niezależnie od rozważanej ścieżki reakcji. Mianowicie, najbardziej prawdopodobna droga eliminacji cząsteczki amoniaku z niezjonizowanej formy układu DAA (dominującej w fazie gazowej) jest energetycznie niekorzystna (wyznaczona energia takiej reakcji ( $\Delta E_r$ ) wynosi 16,5 kcal/mol), a ponadto wymaga pokonania barier aktywacyjnych o wysokościach 5,2-22,5 kcal/mol (Rysunek 4).



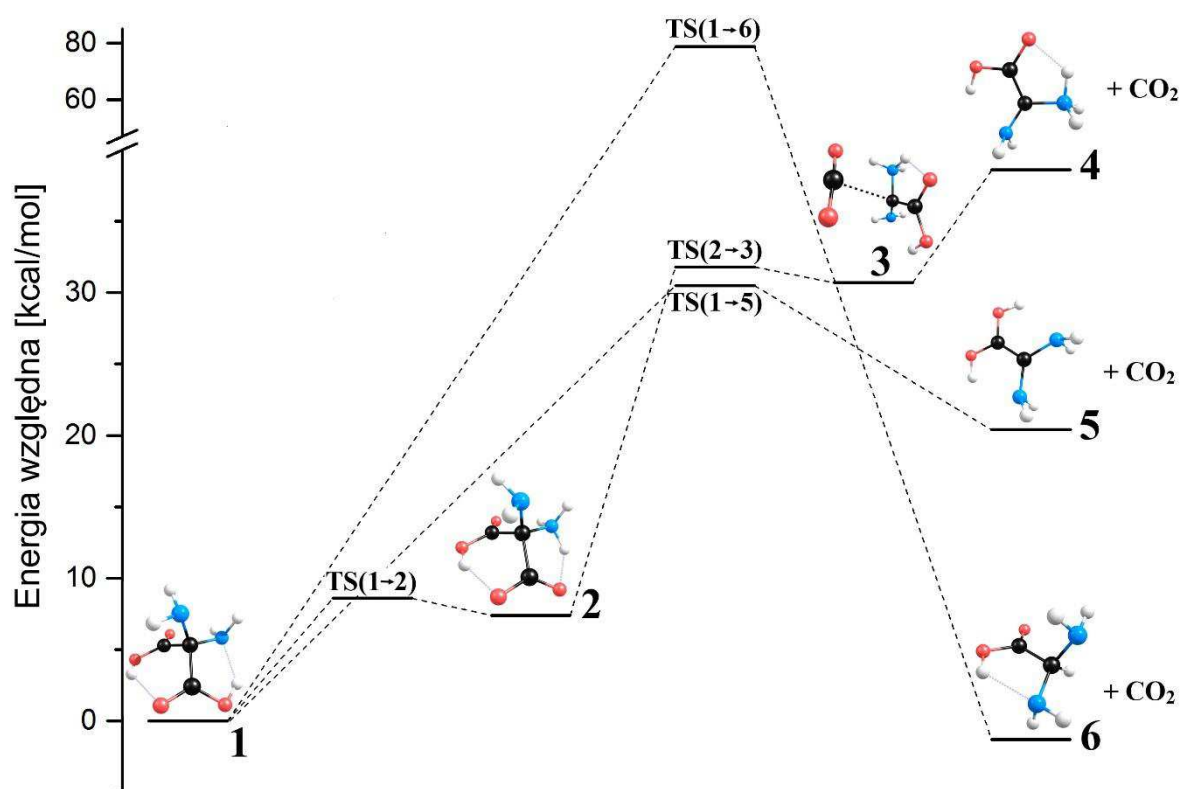
Rysunek 4. Profil energetyczny reakcji deaminacji cząsteczki podwójnego aminokwasu przebiegającej w fazie gazowej. Energia izolowanej cząsteczki amoniaku została dodana do wartości energii układów oznaczonych na profilu numerami 3, 4 oraz TS(3→4). Symbole TS oznaczają struktury stanów przejściowych (punktów siodłowych).

Podobny wniosek sformułowałam w odniesieniu do fazy wodnej, w przypadku której żaden z najbardziej stabilnych w tej fazie izomerów ( ${}^+(DAA)^-$ , i  ${}^{++}(DAA)^{--}$ ) nie jest podatny na utratę cząsteczki  $NH_3$ , głównie ze względu na znaczące bariery aktywacyjne (10,6-21,4 kcal/mol) oraz endoenergetyczny charakter całego procesu ( $\Delta E_r=17,4$  kcal/mol) (Rysunek 5).



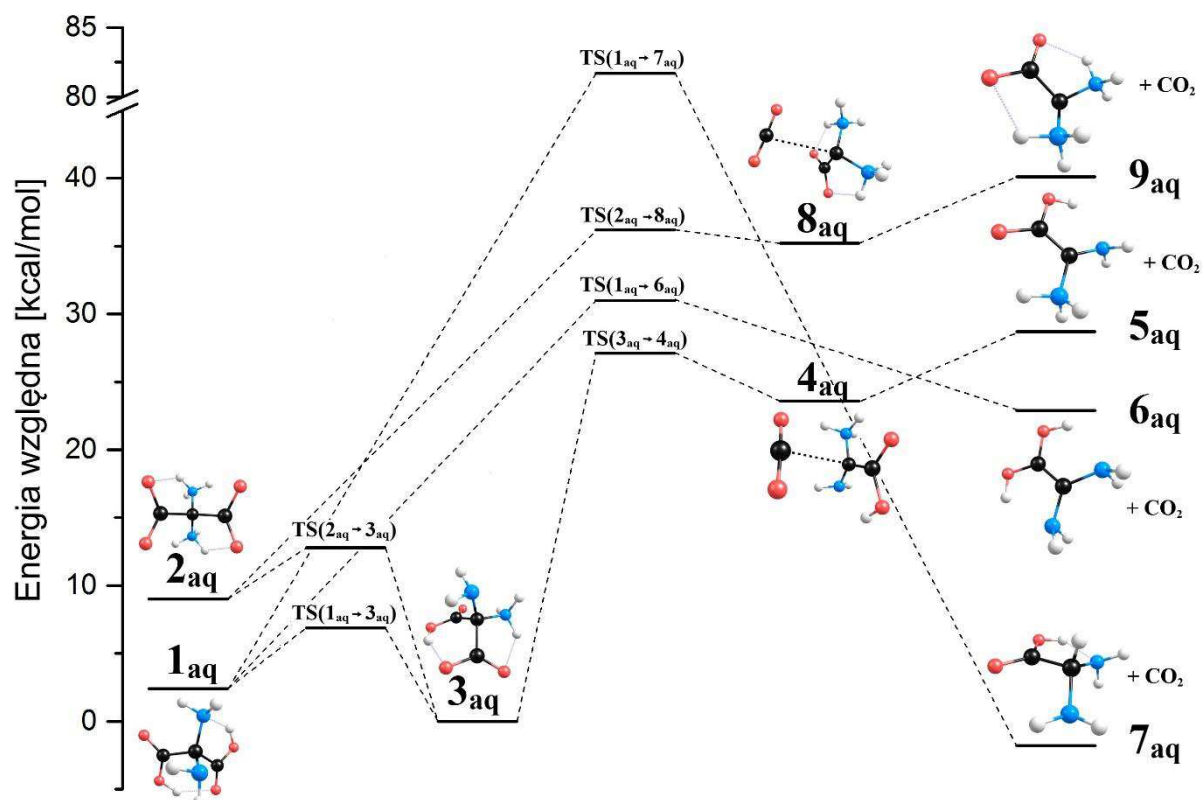
Rysunek 5. Profil energetyczny reakcji deaminacji cząsteczki podwójnego aminokwasu przebiegającej w środowisku wodnym. Energia izolowanej cząsteczki amoniaku została dodana do wartości energii układów oznaczonych na profilu numerami  $2_{aq}$ ,  $3_{aq}$ ,  $5_{aq}$  oraz  $TS(2_{aq} \rightarrow 3_{aq})$ ,  $TS(5_{aq} \rightarrow 2_{aq})$  i  $TS'(5_{aq} \rightarrow 2_{aq})$ .

Kontynuując wątek oceny stabilności cząsteczki podwójnego aminokwasu przeprowadziłam szczegółową analizę możliwych mechanizmów reakcji dekarboksylacji DAA (praca H3). Proces odłączania cząsteczki dwutlenku węgla od badanego układu rozważałam zarówno według mechanizmu uzgodnionego, jak i wieloetapowego. Profile energetyczne badanych ścieżek reakcji, wszystkie struktury odpowiadające punktom stacjonarnym oraz profile energetyczne reakcji izomeryzacji produktów posiadających wyższą energię przedstawione zostały w pracy H3, natomiast poniżej zamieściłam profile energetyczne pierwszego etapu procesu dekarboksylacji cząsteczki DAA przebiegającej w fazie gazowej (Rysunek 6) i w środowisku wodnym (Rysunek 7). Jak wynika z moich obliczeń, ścieżka reakcji prowadząca do najbardziej stabilnego produktu przebiega według mechanizmu uzgodnionego i jest nieznacznie korzystna energetycznie ( $\Delta E_r = -1,3$  kcal/mol (faza gazowa) oraz  $\Delta E_r = -1,8$  kcal/mol (faza wodna)), wymaga jednak pokonania bariery aktywacyjnej o wysokości blisko 80 kcal/mol (niezależnie od rozważanej fazy), co wskazuje, że proces ten nie będzie praktycznie przebiegał w warunkach standardowych.



Rysunek 6. Profil energetyczny reakcji dekarboksylacji cząsteczki podwójnego aminokwasu przebiegającej w fazie gazowej.

Analiza wyników dotyczących reakcji dekarboksylacji zachodzącej zgodnie z mechanizmem wieloetapowym dostarcza z kolei informacji, że procesy te są energetycznie niekorzystne ( $\Delta E_r=20-39$  kcal/mol w fazie gazowej oraz  $\Delta E_r=23-40$  kcal/mol w środowisku wodnym) oraz wymagają pokonania barier aktywacyjnych w wysokości 9-31 kcal/mol oraz 4-29 kcal/mol, odpowiednio dla fazy gazowej oraz wodnej.



Rysunek 7. Profil energetyczny reakcji dekarboksylacji cząsteczki podwójnego aminokwasu przebiegającej w środowisku wodnym.

Stwierdziłam zatem, że podobnie jak w przypadku naturalnych aminokwasów, spontaniczne reakcje deaminacji (praca H2) i dekarboksylacji (praca H3) cząsteczki podwójnego aminokwasu nie będą zachodzić w warunkach normalnych - ani w fazie gazowej, ani w środowisku wodnym.

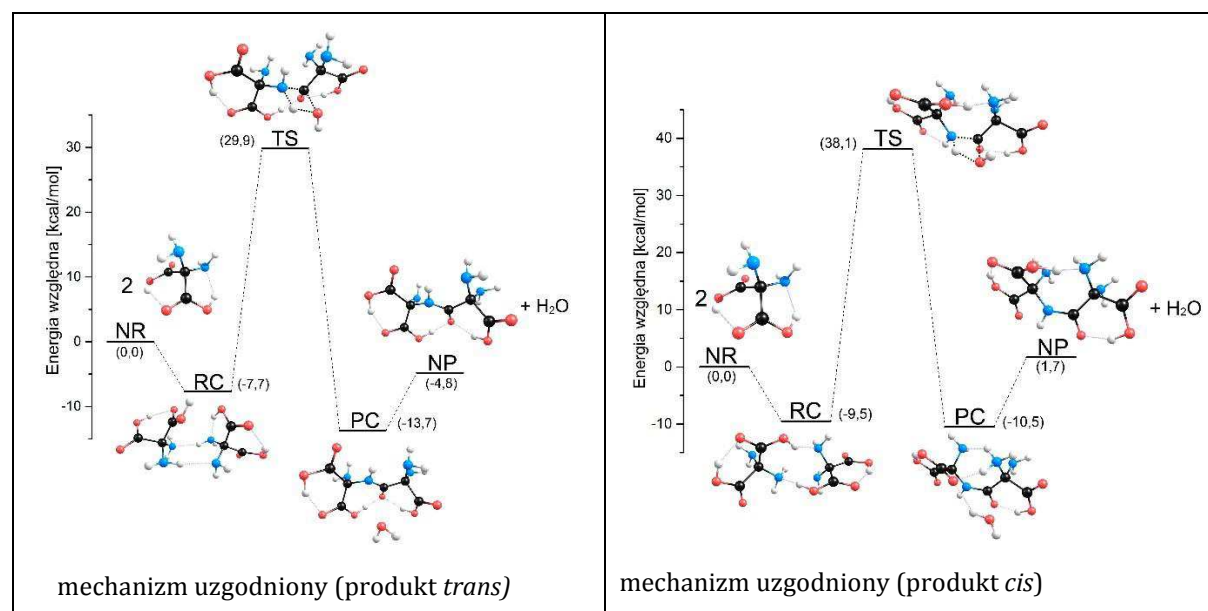
Postulując, że cząsteczka podwójnego aminokwasu  $(\text{NH}_2)_2\text{C}(\text{COOH})_2$  dysponująca czterema grupami funkcyjnymi mogłaby pełnić rolę łącznika łańcuchów peptydowych, do których byłaby wbudowywana analogicznie do innych aminokwasów, czyli na drodze tworzenia wiązań peptydowych, zbadałam mechanizmy tworzenia tego typu wiązań przez układ DAA.

Kondensacja aminokwasów, jako reakcja o ogromnym znaczeniu biologicznym, jest intensywnie badana zarówno na drodze eksperymentalnej, jak i teoretycznej. Pomocne w zrozumieniu przebiegu tego procesu są obliczenia kwantowe prowadzone dla naturalnych aminokwasów i opisujące możliwe mechanizmy reakcji tworzenia wiązań peptydowych pomiędzy nimi.

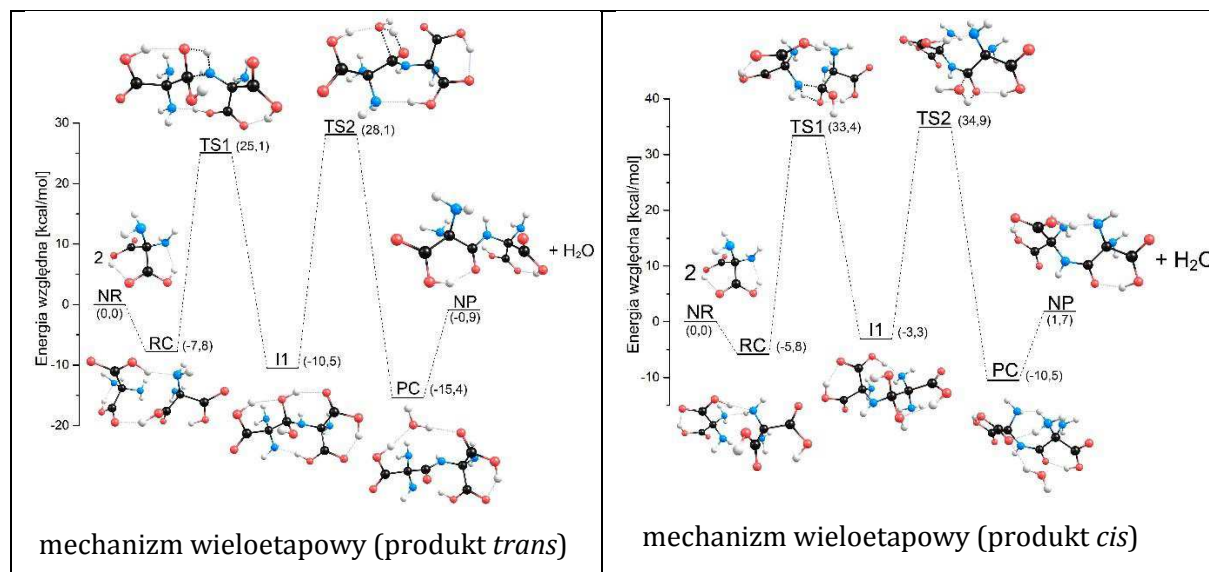
W pracy H4 opisałam wyniki uzyskane podczas badania mechanizmu niekatalizowanej reakcji tworzenia wiązania peptydowego pomiędzy dwiema

cząsteczkami podwójnego aminokwasu w fazie gazowej. Obliczenia zostały wykonane łącznie dla czterech ścieżek reakcji, z których dwie przebiegają według mechanizmu uzgodnionego, a dwie pozostałe zgodnie z mechanizmem wieloetapowym, przy czym każda ze ścieżek prowadzi do utworzenia dipeptydu DAA-DAA zawierającego wiązanie peptydowe w konformacji *cis* bądź *trans*.

W pierwszym etapie reakcji, niezależnie od rozpatrywanej ścieżki, dochodzi do utworzenia kompleksu złożonego z dwóch oddziałujących ze sobą (poprzez wiązania wodorowe) cząsteczek DAA. Analiza ścieżki reakcji opisującej przebieg procesu zgodnie z mechanizmem uzgodnionym wskazuje, że w kolejnym kroku następuje utworzenie wiązania peptydowego, co wiąże się z pokonaniem jednej bariery aktywacyjnej o wysokości 37,6 kcal/mol lub 47,6 kcal/mol, odpowiednio dla ścieżki wiodącej do produktu DAA-DAA w konfiguracji *trans* lub *cis* (Rysunek 8). Z kolei rozpatrując ten sam proces ale zachodzący zgodnie z mechanizmem wieloetapowym stwierdziłam, że utworzenie wiązania peptydowego (w konfiguracji *trans* lub *cis*) wymaga pokonania dwóch barier energetycznych (32,9 i 38,6 kcal/mol dla ścieżki wiodącej do produktu *trans* oraz 39,2 i 38,2 kcal/mol dla ścieżki prowadzącej do produktu *cis*, pomiędzy którymi zidentyfikowałam produkt pośredni (Rysunek 9).



Rysunek 8. Profile energetyczne reakcji tworzenia wiązania peptydowego pomiędzy dwiema cząsteczkami podwójnego aminokwasu przebiegających według mechanizmu uzgodnionego. Po lewej stronie zaprezentowany został profil reakcji prowadzącej do utworzenia dipeptydu DAA-DAA posiadającego wiązanie peptydowe w konformacji *trans*, natomiast po prawej w konformacji *cis*.

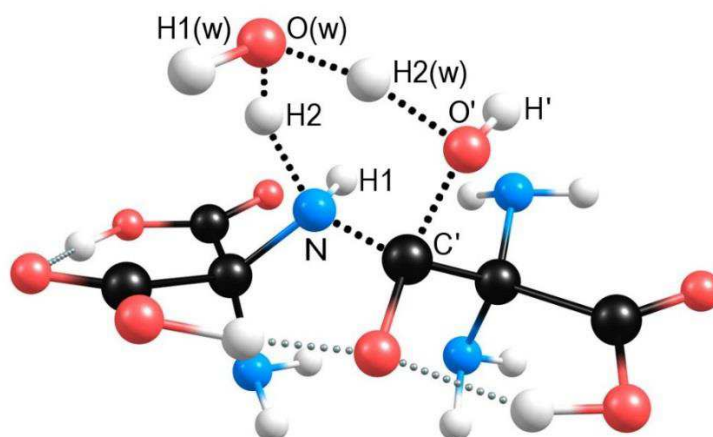


Rysunek 9. Profile energetyczne reakcji tworzenia wiązania peptydowego pomiędzy dwiema cząsteczkami podwójnego aminokwasu przebiegających według mechanizmu wieloetapowego. Po lewej stronie zaprezentowany został profil reakcji prowadzącej do utworzenia dipeptydu DAA-DAA posiadającego wiązanie peptydowe w konformacji *trans*, natomiast po prawej w konformacji *cis*.

Należy w tym miejscu zaznaczyć, że rozpatrywane w fazie gazowej analogiczne procesy tworzenia wiązań peptydowych pomiędzy dwoma aminokwasami naturalnymi prowadzą do bardzo zbliżonych wyników. Przykładowo, bariery aktywacyjne uzyskane (na różnych poziomach obliczeniowych) w przypadku kondensacji dwóch cząsteczek glicyny wynoszą 32,0-39,0 kcal/mol dla mechanizmu uzgodnionego oraz 34,5-38,1 kcal/mol dla reakcji przebiegającej wieloetapowo<sup>29,30</sup>, z kolei dla reakcji kondensacji dwóch cząsteczek alaniny bariery te osiągają odpowiednio wysokość 41,0 kcal/mol i 45,9-50,4 kcal/mol.<sup>31</sup> Ponadto, również uwzględniają energię reakcji ( $\Delta E_r$ ), proces niekatalizowanego tworzenia wiązania peptydowego pomiędzy dwiema cząsteczkami DAA przypomina ten, w który zaangażowane są dwa aminokwasy naturalne. Mianowicie, dostępne w literaturze dane wskazują, że energia utworzonych produktów (obliczona jako suma energii izolowanego dipeptydu oraz cząsteczki wody) jest mniejsza od energii izolowanych reagentów o 0,6-6,5 kcal/mol w przypadku powstawania dipeptydu Gly-Gly oraz o 4,2 kcal/mol w przypadku utworzenia dipeptydu Ala-Ala. Natomiast wyniki uzyskane przez mnie pokazują, że dipeptyd DAA-DAA z wiązaniem peptydowym w konfiguracji *trans* (będącej konfiguracją wiązania peptydowego dominującą w białkach pochodzenia naturalnego) jest tworzony w wyniku egzoenergetycznej reakcji charakteryzowanej przez  $\Delta E_r=5$  kcal/mol, a więc wartość zbliżoną do podanych wyżej wartości  $\Delta E_r$  wyznaczonych dla kondensacji prowadzących do Gly-Gly i Ala-Ala.



Pomimo, iż utworzenie wiązania peptydowego pomiędzy dwoma aminokwasami jest procesem energetycznie korzystnym, stosunkowo duże bariery kinetyczne występujące na wszystkich rozważanych ścieżkach reakcji oznaczają, że pod nieobecność katalizatora reakcja taka nie będzie zachodziła w temperaturze pokojowej z szybkością możliwą do zaobserwowania. Z tego względu, kontynuując badania dotyczące reakcji tworzenia wiązania peptydowego pomiędzy dwiema cząsteczkami podwójnego aminokwasu, postanowiłam sprawdzić jak obecność cząsteczki wody wpływa na ten proces. W pracy H5 przedyskutowałam przebiegające w fazie gazowej reakcje tworzenia dipeptydu DAA-DAA (zawierającego wiązanie peptydowe zarówno w konformacji *cis* jak i *trans*) przy udziale cząsteczki wody jako katalizatora. Uzyskane wyniki wskazują, że obecność cząsteczki wody znacząco obniża bariery aktywacyjne (niezależnie od rozpatrywanej ścieżki reakcji) w porównaniu do wysokości analogicznych barier dla reakcji niekatalizowanych. Przykładowo, bariery kinetyczne dla mechanizmu dwuetapowego, prowadzącego do najbardziej stabilnego dipeptydu *trans* DAA-DAA, uległy obniżeniu kolejno o 23,7 oraz 15,2 kcal/mol. Obserwowana redukcja wysokości barier aktywacyjnych spowodowana jest tym, że proces tworzenia wiązania peptydowego pomiędzy dwiema cząsteczkami DAA w obecności cząsteczki wody, przebiega (w każdym rozpatrywanym przypadku) przez strukturę punktu siodłowego zawierającą sześcioczłonowy pierścień w tworzenie którego zaangażowana jest cząsteczka wody (w odróżnieniu od analogicznego procesu rozpatrywanego bez udziału katalizatora, gdzie w strukturze punktów siodłowych obserwowałam strukturalnie napięty, wysokoenergetyczny pierścień czteroczłonowy).



Rysunek 10. Struktura punktu siodłowego zawierająca sześciocząłony pierścień, w którego tworzenie zaangażowana jest cząsteczka wody w reakcji katalitycznego tworzenia wiązania peptydowego między dwiema cząsteczkami DAA.

Jak widać na Rysunku 10, cząsteczka wody pełni jednocześnie rolę akceptora atomu wodoru w odniesieniu do grupy aminowej jednej z cząsteczek DAA oraz donora atomu wodoru do grupy OH obecnej w drugiej cząsteczce podwójnego aminokwasu. Temu międzycząsteczkowemu transferowi wodoru, w którym atom H2 przechodzi do atomu tlenu O(w), a obecny w cząsteczce wody atom wodoru H2(w) jednocześnie migruje do atomu tlenu O', towarzyszy rozerwanie wiązania C'-O' prowadzące do eliminacji cząsteczki H<sub>2</sub>O.

Podsumowując zaprezentowane wyżej wyniki badań dotyczące stabilności cząsteczki podwójnego aminokwasu względem najbardziej charakterystycznych reakcji fragmentacji, tj. dekarboksylacji oraz deaminacji, jak również odnoszące się do reakcji tworzenia wiązania peptydowego pomiędzy dwiema cząsteczkami DAA, mogę stwierdzić, że w przypadku wszystkich tych procesów molekula DAA wykazuje bardzo duże podobieństwo do aminokwasów naturalnych. Wniosek ten uważam za bardzo ważny, ponieważ wskazuje on nie tylko na stabilność zaproponowanej przeze mnie cząsteczki podwójnego aminokwasu wobec typowych przemian fragmentacyjnych, jakim mogą ulegać związki zawierające w swojej strukturze grupę aminową i karboksylową, ale także na zbliżone właściwości chemiczne DAA i aminokwasów białkowych w sensie zdolności do ulegania reakcji kondensacji.

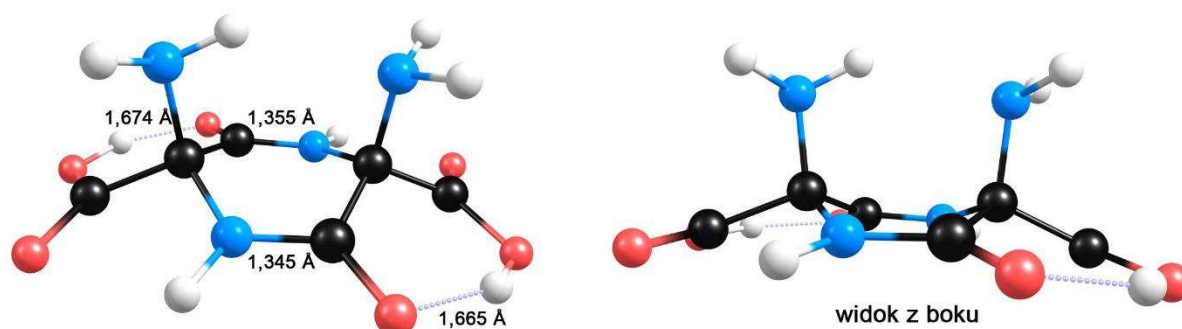
Jak wspomniałam wcześniej, wprowadzanie niebiałkowych aminokwasów do łańcuchów peptydowych jest szeroko stosowaną metodą otrzymywania ich analogów o pożądanym właściwościach farmakologicznych. Drugą, często wykorzystywaną metodą pozwalającą uzyskać peptydy o zwiększonej odporności na działanie np. enzymów

proteolitycznych, jest cyklizacja liniowych łańcuchów peptydowych. Powstałe w ten sposób układy cykliczne posiadają bardziej sztywną budowę niż ich liniowe odpowiedniki, co z kolei zwiększa ich stabilność metaboliczną. Znanych jest kilka rodzajów cyklizacji: (1) cyklizacja „głowa-ogon”, czyli tworzenie wiązania pomiędzy N- i C-końcowymi fragmentami łańcucha, (2) cyklizacja zachodząca pomiędzy C- lub N-końcem łańcucha głównego, a grupą funkcyjną obecną w łańcuchu bocznym, a także (3) cyklizacja przebiegająca w obrębie łańcuchów bocznych.

Najmniejszymi peptydami cyklicznymi występującymi w naturze są cykliczne dipeptydy, które ze względu na obecność charakterystycznego pierścienia sześciocząłowego nazywane są także 2,5-diketopiperazynami (2,5-DKP). Obecnie znanych jest wiele tego typu związków charakteryzujących się aktywnością przeciwnowotworową<sup>32-34</sup>, przeciwgrzybiczą<sup>35</sup>, przeciwbakteryjną<sup>36</sup> czy przeciwwirusową<sup>37</sup>, co wskazuje, że rdzeń 2,5-diketopiperazyny obecny w tych cyklicznych układach stanowi idealną bazę strukturalną do projektowania nowych leków.

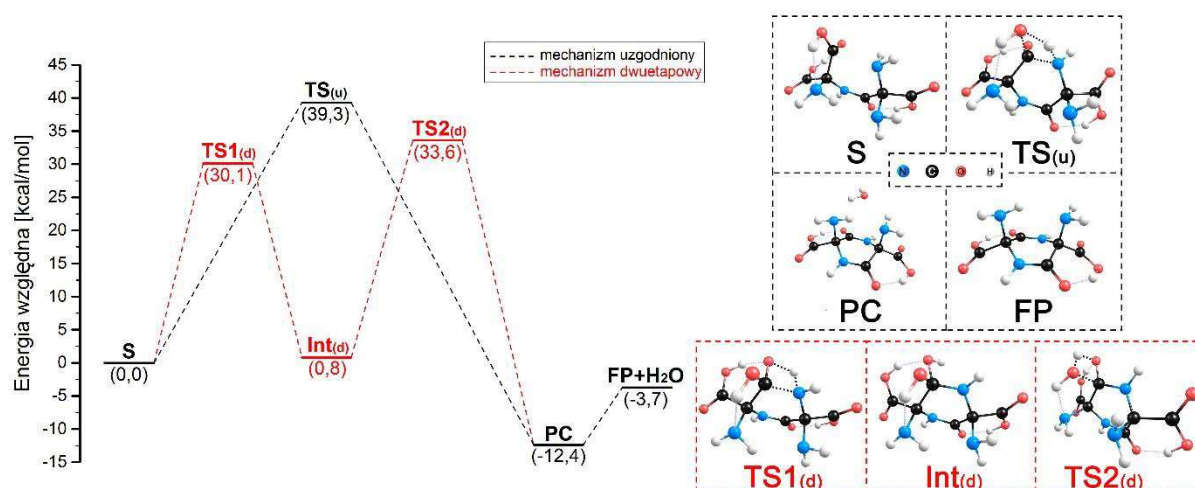
W pracy H6 zbadałam mechanizm tworzenia nowej pochodnej 2,5-diketopiperazyny z wykorzystaniem cząsteczki podwójnego aminokwasu  $(\text{NH}_2)_2\text{C}(\text{COOH})_2$ . Ponieważ wiązania peptydowe w cyklicznych dipeptydach występują wyłącznie w konformacji *cis*, jako wyjściowy substrat reakcji cyklizacji wiodącej do cyklicznej cząsteczki DAA-DAA zastosowałam liniowy dipeptyd *cis* DAA-DAA (którego mechanizm tworzenia opisałam we wcześniejszych pracach H4 oraz H5).

Wyniki uzyskane dla procesu cyklizacji zachodzącego w fazie gazowej bez udziału katalizatora pokazały, że reakcja ma charakter egzoenergetyczny i może zachodzić zarówno zgodnie z mechanizmem uzgodnionym, jak i wieloetapowym, przy czym oba wspomniane mechanizmy prowadzą do tej samej najbardziej stabilnej konformacji dipeptydu cyklo(DAA-DAA), a mianowicie do struktury łódkowej (Rysunek 11).



Rysunek 11. Struktura równowagowa najbardziej stabilnego izomeru układu cyklo(DAA-DAA).

Ponadto, wyniki moich obliczeń wskazują, że cyklizacja dwuetapowa wymaga pokonania niższych (o około 6-9 kcal/mol) barier aktywacyjnych w porównaniu z barierą na ścieżce reakcji odpowiadającej mechanizmowi uzgodnionemu (Rysunek 12).



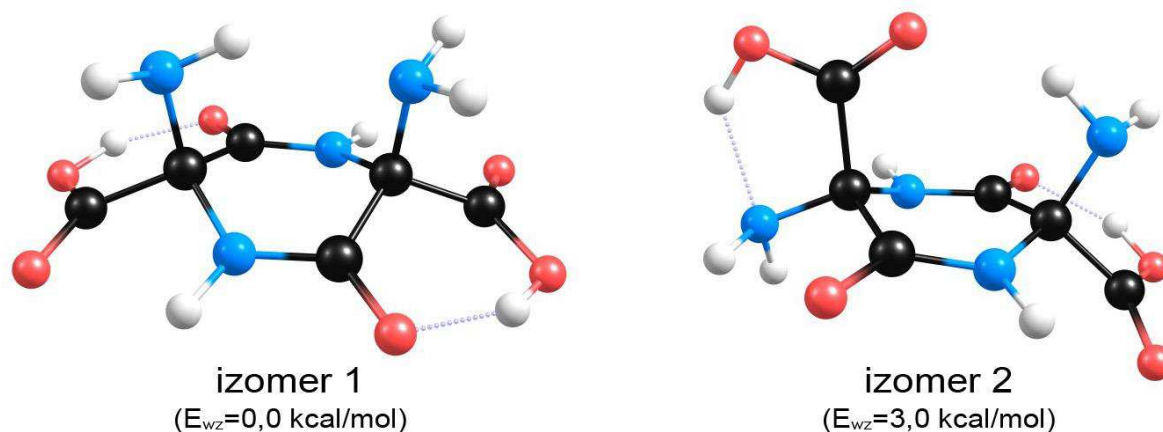
Rysunek 12. Profile energetyczne reakcji cyklizacji dipeptydu cis DAA-DAA przebiegającej według mechanizmu uzgodnionego (kolor czarny) oraz dwuetapowego (kolor czerwony).

Najważniejszą konkluzją wynikającą z tej części przeprowadzonych badań jest stwierdzenie, że tworzenie cyklicznego dipeptydu cyklo(DAA-DAA) z dwóch cząsteczek podwójnego aminokwasu ( $2 \text{ DAA} \rightarrow \text{cis DAA-DAA} \rightarrow \text{cyklo(DAA-DAA)}$ ) w fazie gazowej jest procesem energetycznie korzystnym i przypomina analogiczne reakcje cyklizacji między dwoma aminokwasami naturalnymi. Tym samym po raz kolejny wykazałam podobieństwo DAA do aminokwasów białkowych.

Ze względu na fakt, że cykliczne dipeptydy charakteryzują się większą stabilnością niż ich liniowe odpowiedniki oraz posiadają szersze spektrum zastosowań, w dalszej

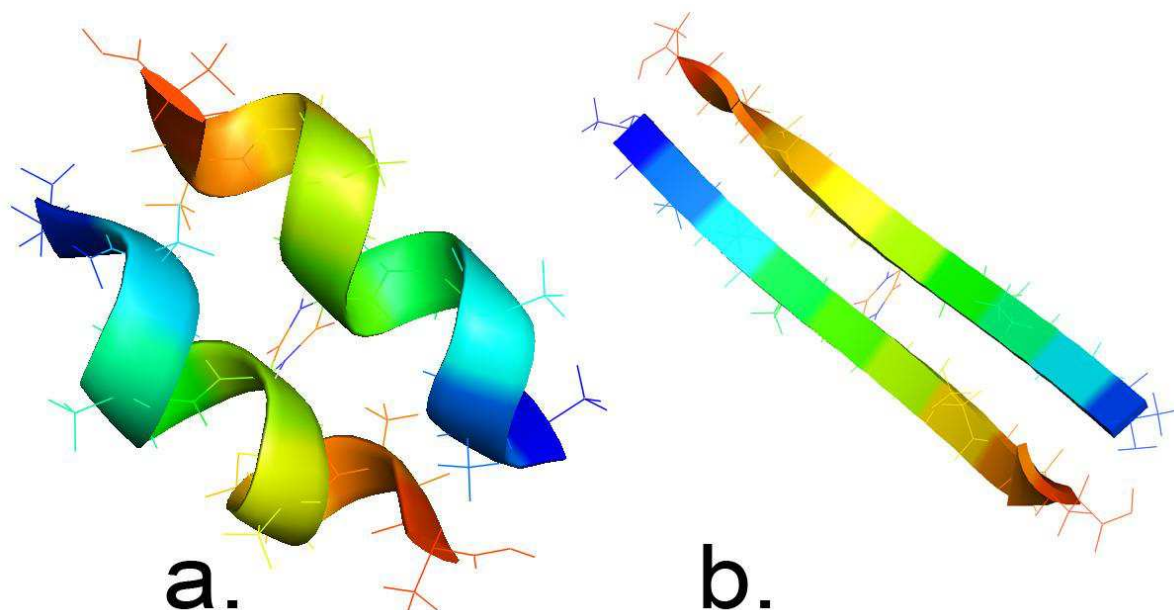
pracy badawczej (publikacja H7) skupiałam się na zaproponowaniu potencjalnych zastosowań nowo zaprojektowanego, cyklicznego dipeptydu zbudowanego z dwóch cząsteczek podwójnego aminokwasu.

Wspomniany układ cyklo(DAA-DAA) można traktować jako pochodną 2,5-dioksopiperazyny, w której przy każdym z dwóch atomów węgla (C-3 i C-6) występują dwie dodatkowe grupy funkcyjne (karboksylowa i aminowa), co w konsekwencji umożliwia tworzenie aż czterech wiązań peptydowych. Wśród dużej liczby struktur izomerycznych badanego układu wyróżnić można dwie główne klasy izomerów, a mianowicie izomery posiadające grupy  $-COOH$  i  $-NH_2$  po tej samej lub po przeciwnej stronie pierścienia 2,5-DKP (Rysunek 13).



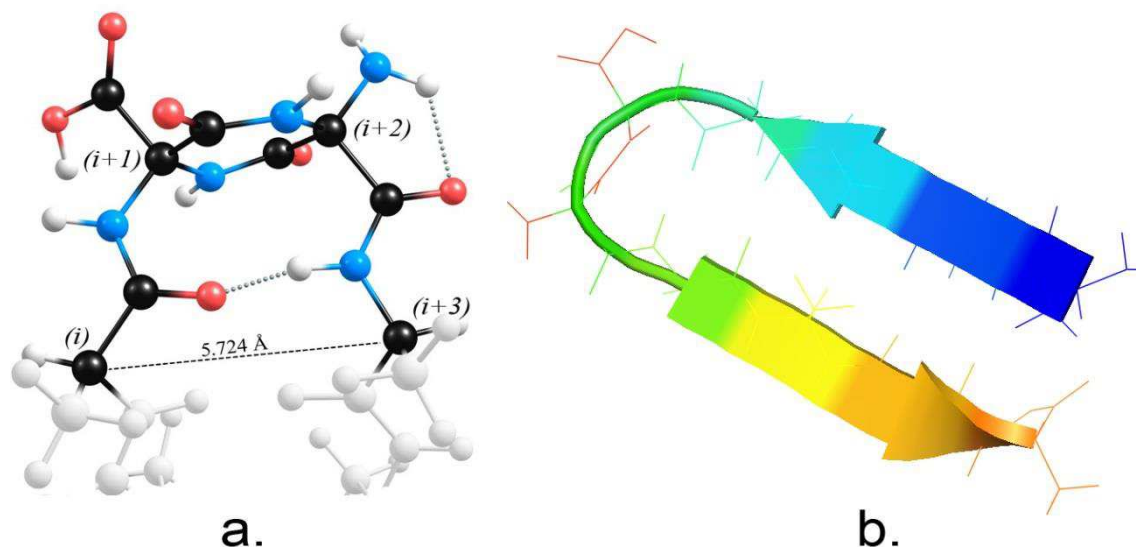
Rysunek 13. Struktury równowagowe oraz energie względne najbardziej stabilnych reprezentantów izomerów układu cyklo(DAA-DAA).

W pracy H7 wykazałam, że oba te izomery (reprezentowane przez najbardziej stabilne struktury spośród obu wymienionych grup) mogą być wprowadzane do łańcuchów peptydowych poprzez tworzenie wiązań peptydowych z sąsiednimi aminokwasami. Na Rysunku 14 prezentuję przykładowe struktury, w których izomer cyklo(DAA-DAA) posiadający grupy karboksylową i aminową zlokalizowane po przeciwnych stronach pierścienia 2,5-DKP (izomer 2, Rysunek 13) pełni rolę nowego typu łącznika łańcuchów peptydowych.



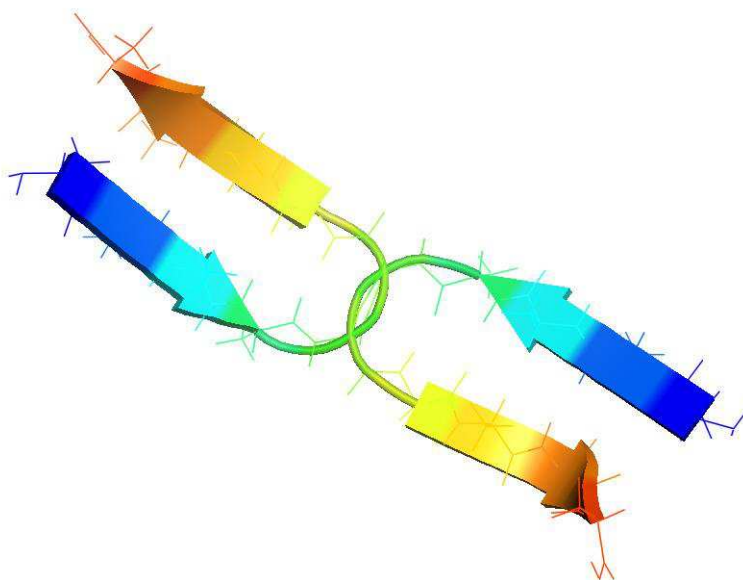
Rysunek 14. Struktury równowagowe układu cyklo(DAA-DAA)Ala<sub>12</sub> reprezentowane jako (a) antyrównoległe  $\alpha$ -helisy oraz (b) antyrównoległe  $\beta$ -kartki z układem cyklo(DAA-DAA) jako łącznikiem.

Warto podkreślić, że połączone w ten sposób łańcuchy peptydowe są zlokalizowane relatywnie blisko siebie, głównie z tego powodu, że spinająca je cząsteczka cyklo(DAA-DAA) jest zaangażowana (poprzez cztery wiązania peptydowe) w strukturę łańcucha głównego. Podczas gdy współczesne badania dotyczące projektowania nowych leków o charakterze peptydowym skupione są na poprawie ich stabilności, zaprezentowany przeze mnie nowy sposób łączenia drugorzędowych struktur może stanowić ciekawą alternatywę dla obecnie stosowanych technik. Ponadto, jak wiadomo, krótkie łańcuchy peptydowe są zazwyczaj elastyczne, a poprawę ich stabilności uzyskuje się poprzez stosowanie sztywnych fragmentów strukturalnych wymuszających organizację drugorzędową.<sup>38-40</sup> W tym kontekście, przeprowadzone przeze mnie obliczenia pokazują, że cząsteczka cyklo(DAA-DAA) posiadająca grupy -COOH i -NH<sub>2</sub> w pozycji *cis* względem siebie (izomer 2) stanowi doskonały przykład układu indukującego powstawanie  $\beta$ -zgięć. Mianowicie, jak pokazano na Rysunku 15, obecne w pierścieniu 2,5-DKP wiązanie peptydowe występujące w konformacji *cis* wraz z grupami karboksylową oraz aminową zlokalizowanymi po tej samej stronie pierścienia pełnią rolę motywu  $\beta$ -zgięcia, który stabilizowany jest poprzez wiązania wodorowe.



Rysunek 15. Cyklo(DAA-DAA) (izomer 2) jako układ inicjujący  $\beta$ -zwrot w reprezentacji pełnoatomowej (a) oraz wstążkowej (b) w układzie cyklo(DAA-DAA)Ala<sub>8</sub>.

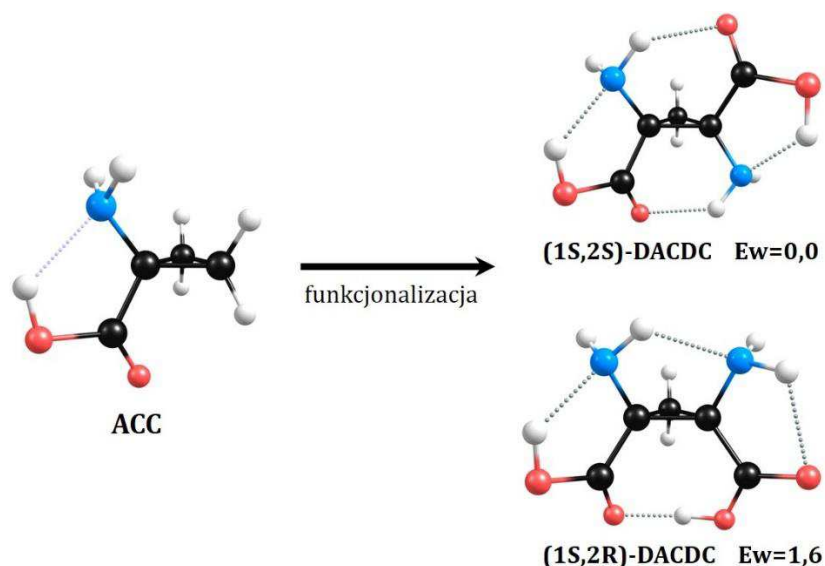
Unikatową cechą układu cyklo(DAA-DAA) jest obecność podwójnej liczby grup funkcyjnych, co umożliwia tworzenie czterech wiązań peptydowych, a w konsekwencji zastosowanie tego dipeptydu jako podwójnego inicjatora tworzenia drugorzędowej struktury  $\beta$ -kartki o budowie antyrównoległej (Rysunek 16).



Rysunek 16. Cyklo(DAA-DAA) (izomer 2) jako podwójny inicjator motywu  $\beta$ -zgięcia.

W poszukiwaniu czynników decydujących o unikatowej aktywności danego białka, szerokie zastosowania mają nie tylko metody chemicznej modyfikacji łańcucha

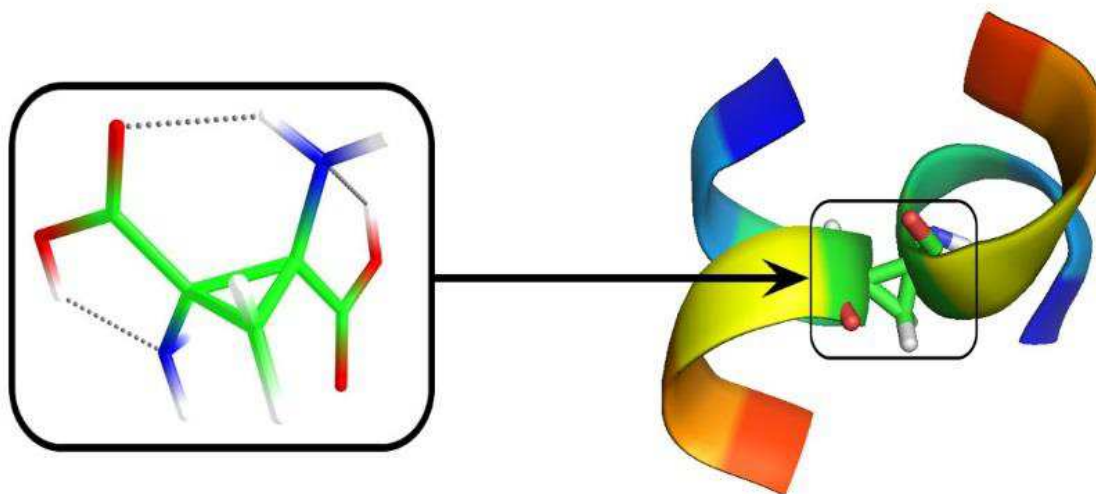
peptydowego, ale również ich chemiczne sieciowanie. Z tego powodu, w kolejnym etapie swoich badań podjęłam poszukiwania nowych sposobów sieciowania łańcuchów peptydowych. W publikacji H8 zaprezentowałam ideę wykorzystania sfunkcjonalizowanej cząsteczki kwasu 1-aminocyklopropano-1-karboksyłowego, powszechnie określanego w literaturze skrótem ACC. Wspomniany układ ACC jest cyklicznym, nieproteinogennym aminokwasem, który odgrywa ważną rolę w biosyntezie etylenu w roślinach.<sup>41,42</sup> Zaproponowana w pracy H8 modyfikacja cząsteczki ACC polegała na wprowadzeniu dwóch dodatkowych grup funkcyjnych, a mianowicie grupy aminowej oraz karboksylowej, dołączonych do tego samego atomu węgla. Uzyskany w ten sposób kwas 1,2-diaminocyklopropano-1,2-dikarboksyłowy (DACDC) może występować w postaci dwóch stereoizomerów (Rysunek 17).



Rysunek 17. Struktury równowagowe układu ACC przed i po funkcjonalizacji wraz z energiami względnymi ( $E_w$  w kcal/mol) otrzymanych stereoizomerów.

Jak wynika z przeprowadzonych obliczeń, układ DACDC wykazuje stabilność geometryczną i podobnie jak nefunkcjonalizowana cząsteczka kwasu ACC oraz inne aminokwasy nieproteinogenne może być wprowadzony do jednego z łańcuchów dzięki wykorzystaniu grup funkcyjnych do tworzenia wiązań peptydowych z sąsiadującymi aminokwasami. Zaproponowana funkcjonalizacja (prowadząca od ACC do DACDC) sprawia, że struktura wynikowego związku zawiera podwojoną liczbę grup funkcyjnych, co oznacza, że może on tworzyć aż cztery wiązania peptydowe i w efekcie stanowić nowy rodzaj reagenta spinającego dwa łańcuchy peptydowe (Rysunek 18).





Rysunek 18. Kwas 1,2-diaminocyklopropano-1,2-dikarboksylowy, jako układ spinający łańcuchy peptydowe.

Podsumowując opisane powyżej wyniki badań mogę stwierdzić, że zaprezentowane w niniejszym Autoreferacie osiągnięcie polegające na zaproponowaniu nowego niebiałkowego aminokwasu i scharakteryzowaniu jego właściwości oraz potencjalnych zastosowań obejmowało w szczególności:

- zaprojektowanie cząsteczki opisanej wzorem sumarycznym  $(\text{NH}_2)_2\text{C}(\text{COOH})_2$ , nazwanej „podwójnym aminokwasem” (DAA),
- weryfikację stabilności tego układu (zarówno w fazie gazowej, jak i w środowisku wodnym) względem najbardziej charakterystycznych dla aminokwasów ścieżek fragmentacji (tj. deaminacji i dekarboksylacji),
- wykazanie, że podwójny aminokwas w fazie gazowej tworzy wiązania peptydowe według mechanizmów reakcji charakterystycznych dla aminokwasów naturalnych,
- zaproponowanie potencjalnych zastosowań badanego układu jako nowego łącznika łańcuchów peptydowych,
- wykazanie, że cząsteczki podwójnego aminokwasu mogą cyklizować tworząc nowe pochodne 2,5-diketopiperazyny, które z kolei mogą stanowić czynniki indukujące powstawanie motywu strukturalnego  $\beta$ -zgięcia,
- zaprojektowanie (korzystając z analogicznej strategii zwiększania liczby grup funkcyjnych przy atomach węgla) nowego układu (DACDC) - kwasu 1,2-diaminocyklopropano-1,2-dikarboksylowego, czyli sfunkcjonalizowanego kwasu

1-aminocyklopropano-1-karboksyowego (ACC), mogącego pełnić rolę alternatywnej struktury spinającej dwa łańcuchy peptydowe.

Wszystkie badania, których efektem jest opisane powyżej osiągnięcie naukowe, przeprowadzone zostały wyłącznie przy użyciu obliczeniowych metod chemii kwantowej (szczegółowe opisy zastosowanej metodyki zamieszczone są w każdej z omówionych publikacji). W szczególności, w pracy otwierającej cykl (H1), struktury równowagowe oraz częstości drgań harmoniczných cząsteczki podwójnego aminokwasu zostały wyznaczone przy zastosowaniu metody oddziaływania konfiguracji uwzględniającej wzbudzenia pojedyncze i podwójne (QCISD) z korektą zapewniającą konsystencję rozmiarową.<sup>43-45</sup> Wspomniane obliczenia w pracy H1 zostały przeprowadzone w fazie gazowej, jak również z uwzględnieniem efektów rozpuszczalnikowych za pomocą metody PCM.<sup>46,47</sup> Ponadto, zarówno w pracy H1, jak i w pracach H7 oraz H8, geometrie równowagowe większych strukturalnie układów (zawierających w swej budowie oprócz nowoprojektowanych związków wielofunkcyjnych jeszcze od 4 do 12 reszt aminokwasowych alaniny) zostały uzyskane z wykorzystaniem metody DFT z funkcjonałem B3LYP.<sup>48,49</sup> W pracach obejmujących badania mechanizmów reakcji, takich jak deaminacja (H2) i dekarboksylacja (H3) cząsteczki podwójnego aminokwasu, jak również tworzenie wiązania peptydowego pomiędzy dwiema cząsteczkami DAA bez udziału katalizatora (H4) i przy asyście cząsteczki wody (H5), do optymalizacji geometrii wszystkich struktur punktów stacjonarnych wykorzystano metodę rachunku zaburzeń Møllera-Plesseta rzędu drugiego (MP2),<sup>50-52</sup> którą zastosowano również do obliczenia częstości drgań harmoniczných. W celu udokładnienia wartości energii elektronowych odpowiadających uzyskanym strukturom zastosowałam metodę sprzężonych klasterów uwzględniającą wzbudzenia pojedyncze, podwójne oraz nieiteracyjne wzbudzenia potrójne (CCSD(T)).<sup>53,54</sup>

Analizując mechanizmy badanych reakcji używałam również metody IRC (ang. Intrinsic Reaction Coordinate),<sup>55,56</sup> która pozwala potwierdzić adekwatność struktur punktów siodłowych (stanów przejściowych) obecnych na ścieżce reakcji w stosunku do substratów i produktów rozważanego procesu.

W przeprowadzonych obliczeniach stosowałam opracowaną przez Dunninga bazę funkcyjną jakości double-zeta, która została wzbogacona o standardowe zbiory funkcji polaryzacyjnych i dyfuzyjnych (aug-cc-pVDZ).<sup>57</sup> W przypadku większych układów

badanych w pracach H1, H7 oraz H8, używałam bazy 6-31+G\*, czyli bazy jakości double-zeta w strefie walencyjnej zawierającej standardowe zbiory funkcji dyfuzyjnych i polaryzacyjnych dla wszystkich atomów (z wyłączeniem atomów wodoru).<sup>58,59</sup>

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu pakietów GAUSSIAN09<sup>60</sup> oraz GAUSSIAN16.<sup>61</sup>

- <sup>1</sup> Ambrogelly A., Palioura S., Söll D., *Nat. Chem. Biol.* (2007) 3, 29–35.
- <sup>2</sup> Zhang Y., Gladyshev V.N., *Nucleic Acids Research* (2007) 35, 4952–4963.
- <sup>3</sup> Lelais G., Seebach D., *Biopolymers (Pept. Sci.)* (2004) 76, 206–243.
- <sup>4</sup> Degenkolb T., Bruckner H., *Chem. Biodiversity* (2008) 5, 1817–1843.
- <sup>5</sup> Schwarzer D., Finking R., Marahiel M. A., *Nat. Prod. Rep.* (2003) 20, 275–287.
- <sup>6</sup> *Peptide and Protein Design for Biopharmaceutical Applications*; Jensen, K. J., Ed.; John Wiley & Sons: Chichester (2009).
- <sup>7</sup> Subtelny A.O., Hartman M.C., Szostak J.W., *J. Am. Chem. Soc.* (2008) 130, 6131–6136.
- <sup>8</sup> Maini R., Nguyen D. T., Chen S., Dedkova L. M., Chowdhury S. R., Alcalá-Torano R., Hecht S. M., *Bioorg. Med. Chem.* (2013) 21, 1088–1096.
- <sup>9</sup> Horne W. S., Gellman S. H., *Acc. Chem. Res.* (2008) 41, 1399–1408.
- <sup>10</sup> Ersmark K., Del Valle J. R., Hanessian S., *Angew. Chem., Int. Ed.* (2008) 47, 1202–1223.
- <sup>11</sup> Menard J., Patchett A.A., *Adv Protein Chem* (2001) 56:13–75.
- <sup>12</sup> Brea R.J., Amorín M., Castedo L., Granja J.R., *Angew Chem Int Ed Engl* (2005) 44:5710–5713.
- <sup>13</sup> Lee H. S., Guo J., Lemke E., Dimla R., Schultz P. G., *J. Am. Chem. Soc.* (2009) 131, 12921–12923.
- <sup>14</sup> Alfonta L., Zhang Z., Uryu S., Loo J. A., Schultz P. G., *J. Am. Chem. Soc.* (2003), 125, 14662–14663.
- <sup>15</sup> Lemke E. A., Summerer D., Geierstanger B. H., Brittain S. M., Schultz P. G., *Nat. Chem. Biol.* (2007) 3, 769–772.
- <sup>16</sup> Butland G., Peregrin-Alvarez J. M., Li J., Yang W., Yang X., Canadien V., Starostine A., Richards D., Beattie B., Krogan N., Davey M., Parkinson J., Greenblatt J., Emili A., *Nature* (2005) 433, 531–537.
- <sup>17</sup> De Las R. J., Fontanillo C., *PLoS Comput. Biol.* (2010) 6, e1000807.
- <sup>18</sup> Hemaprabha E., *J. Pharm. Sci. Innov.* (2012) 1, 22–26.
- <sup>19</sup> Suchanek M., Radzikowska A., Thiele C., *Nat. Methods* (2005) 2, 261–268.
- <sup>20</sup> Sperling R. A., Parak W. J., *Philos. Trans. R. Soc. A* (2010) 368, 1333–1383.
- <sup>21</sup> Valeur E., Bradley M., *Chem. Soc. Rev.* (2009) 38, 606–631.
- <sup>22</sup> Metzler D.E., Snell E.E. *J. Biol. Chem.* (1952) 198:353–361.
- <sup>23</sup> Venkatesh M.S., Arthur E.M. *J. Am. Chem. Soc.* (1991) 113:6479–6487.
- <sup>24</sup> Usha V., Jayaraman R., Toro J.C., Hoffner S.E., Das K.S., *Can. J. Microbiol.* (2002) 48:7–13.
- <sup>25</sup> Alexandrova A.N., Jorgensen W.L., *J. Phys. Chem. B* (2011) 115:13624–13632.
- <sup>26</sup> Callahan B.P., Wolfenden R. *J. Am. Chem. Soc.*, (2004) 126:4514–4515.
- <sup>27</sup> Xiang Z. *J. Mol. Struct.*, (2013) 1049:149–156.
- <sup>28</sup> Xiang Z. *Comput. Theor. Chem.*, (2013) 1006:1–8.
- <sup>29</sup> Redondo P., Martinez H., Cimas A., Barrientos C., Largo A., *Phys. Chem. Chem. Phys.* (2013) 15, 13005–13012.
- <sup>30</sup> Van Dornshuld E., Vergenz R. A., Tschumper G. S., *J. Phys. Chem. B* (2014) 118, 8583–8590.
- <sup>31</sup> Thirumoorthy K., Nandi N., *J. Mol. Struct. (Theochem)* (2007) 818, 107–118.
- <sup>32</sup> Kanoh K., Kohno S., Katada J., Takahashi J., Uno I., *J. Antibiot* (1999) 52:134–141.
- <sup>33</sup> Nicholson B., Lloyd G.K., Miller B.R., Palladino M.A., Kiso Y., Hayashi Y., Neuteboom S.T.C., *Anti-Cancer Drugs*, (2006) 17:25–31.
- <sup>34</sup> van der Merwe E., Huang D., Peterson D., Kilian G., Milne P.J., Venter M.V.D., Frost C. *Peptides* (2008) 29:1305–1311.
- <sup>35</sup> Houston D.R., Synstad B., Eijssink V.G.H., Stark M.J.R., Eggleston I.M., van Aalten D.M.F. *J. Med. Chem.* (2004) 47:5713–5720.
- <sup>36</sup> Abraham W.R., *Drug Des. Rev.* (2005) 2:13–33.

- <sup>37</sup> Sinha S, Srivastava R, Clercq E.D., Singh R.K., *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, (2004) 23:1815–1824.
- <sup>38</sup> Davies J.S., Stelmach-Diddams M., Fromentin R., Howells A., Cotton R., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* (2000) 1, 239–243.
- <sup>39</sup> Zhao Q., Schafmeister C.E., Diketopiperazine-Based Peptide Mimic Scaffolds, in: W. Lubell (ed.), *Peptidomimetics II*, Springer International Publishing (2017) pp. 51–80.
- <sup>40</sup> Ressurreição A.S.M., Delatouche R., Gennari C., Piarulli U., *Eur. J. Org. Chem.* (2011) 2011, 217–228.
- <sup>41</sup> Yang S., Hoffman N., *Annu. Rev. Plant Physiol.* (1984) 35, 155–189.
- <sup>42</sup> Kende H., *Annu. Rev. Plant Physiol.* (1993) 44, 283–307.
- <sup>43</sup> Pople J.A., Head-Gordon M., Raghavachari K., *J. Chem. Phys.* (1987) 87, 5968–5975.
- <sup>44</sup> Gauss J, Cremer D. *Chem. Phys. Lett.* (1988) 150, 280–286.
- <sup>45</sup> Salter E.A., Trucks G.W., Bartlett R.J., *J. Chem. Phys.* (1989) 90, 1752–1766.
- <sup>46</sup> Miertuš S, Scrocco E, Tomasi J., *J. Chem. Phys.* (1981) 55, 117–129.
- <sup>47</sup> Miertuš S, Tomasi J., *J. Chem. Phys.* (1982) 65, 239–245.
- <sup>48</sup> Lee C, Yang W, Parr R.G., *Phys. Rev. B* (1988) 37, 785–789.
- <sup>49</sup> Becke A.D., *Phys. Rev. A* (1988) 38, 3098–3100.
- <sup>50</sup> Møller C., Plesset M.S., *Phys. Rev.* (1934) 46, 618–622.
- <sup>51</sup> Head-Gordon M., Pople J.A., Frisch M.J., *Chem. Phys. Lett.* (1988) 153, 503–506.
- <sup>52</sup> Frisch M.J., Head-Gordon M., Pople J.A., *Chem. Phys. Lett.* (1990) 166, 275–280.
- <sup>53</sup> Čížek J. *In Advances in Chemical Physics*. Wiley Online Library (2007) 35–89.
- <sup>54</sup> Bartlett R.J., Purvis G.D., *Int. J. Quantum Chem.* (1978) 14, 561–581.
- <sup>55</sup> Fukui K., *Acc. Chem. Res.* (1981) 14, 363–368.
- <sup>56</sup> Hratchian H.P., Schlegel H.B., *J. Chem. Phys.* (2004) 120, 9918–9924.
- <sup>57</sup> Kendall R.A., Dunning T.H., Harrison R.J., *J. Chem. Phys.* (1992) 96, 6796–6806.
- <sup>58</sup> McLean A.D., Chandler G.S., *J. Chem. Phys.* (1980) 72, 5639–5648.
- <sup>59</sup> Krishnan R., Binkley J.S., Seeger R., Pople J.A., *J. Chem. Phys.* (1980) 72, 650–654.
- <sup>60</sup> Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery Jr. J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J., Gaussian 09 Revis. C.01 2010.
- <sup>61</sup> Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery Jr. J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J., Gaussian16 (Revision C.01) 2016.

## **5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.**

Po ukończeniu Liceum Ogólnokształcącego nr VIII w Gdańsku (profil biologiczno-chemiczny) podjęłam w 2002 roku studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Cztery lata później uzyskałam tytuł zawodowy magistra chemii, specjalność: Chemia obliczeniowa. Pracę magisterską pod tytułem „Podział energii wiązania nadmiarowego elektronu w procesie tworzenia słabo związanych anionów molekularnych” wykonałam w Zakładzie Chemii Kwantowej pod kierunkiem dr Iwony Anusiewicz. W 2006 roku rozpoczęłam Stacjonarne Studia Doktoranckie Chemii i Biochemii przy Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, podczas których, pod kierunkiem prof. dra hab. Piotra Skurskiego, prowadziłam badania dotyczące anionów superhalogenowych. Dnia 24 listopada 2010 roku obroniłam z wyróżnieniem pracę doktorską zatytułowaną „Alternatywne aniony superhalogenowe” i uzyskałam stopień doktora nauk chemicznych w zakresie chemii, a moja rozprawa została uznana przez Oddział Gdański Polskiego Towarzystwa Chemicznego za najlepszą pracę doktorską obronioną w roku 2010.

Od 1 października 2010 roku jestem zatrudniona na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, gdzie pracuję w zespole kierowanym przez prof. dra hab. Piotra Skurskiego. Wyłączając tematykę dotyczącą projektowania i badania niebiałkowych aminokwasów, której efekty stanowią opisane powyżej osiągnięcie habilitacyjne, moją aktywność naukową mogę podzielić na kilka głównych kierunków:

### 5.1. Działalność naukowo-badawcza związana z zespołem prof. Piotra Skurskiego

Aktywność związana z pracą naukową naszego zespołu skupiona jest głównie wokół zagadnień dotyczących struktury elektronowej nietypowych anionów molekularnych. Badania w tym zakresie obejmują nie tylko projektowanie układów tego typu, ale również dokładne wyznaczanie energii wiązania nadmiarowego elektronu. Moje badania (włączając również badania wykonane w związku z realizacją pracy doktorskiej) w znacznej części dotyczyły anionów superhalogenowych, czyli anionów charakteryzujących się ekstremalnie dużymi energiami wiązania nadmiarowego elektronu. Głównym celem, jaki sobie wyznaczyłam, było poszukiwanie alternatywnych

(w stosunku do opisywanych dotychczas w literaturze) cząsteczek o właściwościach silnie elektronoakceptorowych. W literaturze przed rokiem 2010 opisywane były prawie wyłącznie aniony superhalogenowe typu  $MX_n^-$ , gdzie rolę atomu centralnego M pełnił atom metalu (grupy głównej lub przejściowej), natomiast X był atomem fluorowca (F, Cl, Br, I). Moim osiągnięciem w tym obszarze było zaproponowanie nowych molekuł, w których rolę atomu centralnego pełnił atom wodoru, a nie, jak dotychczas, atom metalu oraz wykazanie, że halogenoidy takie jak CN, NC, OCN, NCO, SCN i NCS mogą pełnić rolę ligandów w anionach superhalogenowych. Do najważniejszych wyników uzyskanych przeze mnie w tym zakresie zaliczam zaproponowanie alternatywnego, wielocentrowego anionu superhalogenowego  $[H_{12}F_{13}]^-$ , którego wertykalna energia odrywania elektronu wynosząca 13,871 eV wskazywała, że jest on najsilniej związanym anionem molekularnym spośród wszystkich jonów ujemnych scharakteryzowanych w ówczesnej literaturze. Publikacja opisująca to osiągnięcie ukazała się w czasopiśmie *Chem. Phys. Lett.* i została wyróżniona jako Editor's Choice.

O tym, że projektowanie oraz badanie molekuł o silnych zdolnościach utleniających (elektronoakceptorowych) jest ważne z punktu widzenia nie tylko poznawczego, ale i utylitarnego, świadczą moje kolejne badania, w których wykazałam, że wybrane związki superhalogenowe są bardzo silnymi utleniaczami. Stwarza to możliwość przeprowadzania do form jonowych molekuł o bardzo dużych potencjałach jonizacji, co w konsekwencji pozwala na syntezę nietypowych soli. Wraz z członkami zespołu udowodniłam, że zastosowanie superhalogenowych utleniaczy pozwala na zjonizowanie cząsteczki benzenu, która charakteryzuje się wysokim potencjałem jonizacji (9,24 eV), jak również indukuje proces przeniesienia elektronu od molekuł wody (występujących w formie klasterów) do układów superhalogenowych. O tym, że tematyka podejmowanych przez nasz zespół badań jest ważna świadczy najlepiej fakt, iż prace opisujące powyższe wyniki zostały kilkakrotnie docenione przez kolegium edytorskie czasopisma *Chemical Physics Letters*, uznane za najlepsze artykuły numeru i polecane czytelnikom, jako tzw. *Editor's Choice*.

W toku kolejnych badań wykazałam również, że wybrane utleniacze superhalogenowe (np.  $AlF_4$ ) mogą pełnić rolę inicjatora niektórych procesów chemicznych, np. reakcji substytucji rodnikowej wybranych węglowodorów. Kontynuacją badań nad anionami superhalogenowymi były przeprowadzone badania dotyczące ich stabilności w środowisku wodnym, których rezultaty wskazują, iż układy te

są stabilne geometrycznie, elektronowo i termodynamicznie w polarnym rozpuszczalniku jakim jest woda.

Moje zaangażowanie w tę tematykę rozpoczęło się w trakcie studium doktorskiego i trwa do dziś, a prowadząc badania nad anionami superhalogenowymi zajmowałam się również:

- (i) określeniem poziomu obliczeń (w sensie metody i bazy funkcyjnej), którego zastosowanie gwarantuje uzyskiwanie wiarygodnych wyników w przypadku anionów superhalogenowych,
- (ii) badaniem wpływu łamania symetrii na wartość energii wiązania nadmiarowego elektronu w anionach superhalogenowych,
- (iii) badaniem struktury elektronowej i stabilności anionów superhalogenowych  $BX_4^-$  i  $AlX_4^-$  ( $X=F, Cl, Br$ ),
- (iv) oceną użyteczności podstawników izoelektronowych z atomem fluoru w projektowaniu nowych anionów superhalogenowych,
- (v) wyjaśnieniem przyczyn niestabilności anionów superhalogenowych zawierających atom węgla w roli atomu centralnego w kontekście wysokiej stabilności analogicznych anionów z innymi atomami tej samej grupy głównej układu okresowego (krzemu i germanu), oraz
- (vi) projektowaniem dianionów superhalogenowych (na przykładzie  $[(MgF_3)_2]^{2-}$ ) i weryfikacją ich stabilności w fazie gazowej.

Wraz z członkami zespołu brałam również udział w projektowaniu nowych superkwasów, czyli układów, w przypadku których wartość funkcji kwasowości Hammetta jest mniejsza od -12. Do moich osiągnięć w tym temacie zaliczam wyjaśnienie przyczyn niestabilności superkwasu  $HAICl_4$  oraz zaprojektowanie nowych układów superkwasowych typu Brønsteda-Lewisa z atomami centralnymi tytanu oraz germanu.

Oprócz wymienionych powyżej prac badawczych uczestniczyłam również (wraz z członkami zespołu) w innych projektach, a mianowicie (i) badałam strukturę elektronową anionu parachloroaniliny, w którym, jak wykazały nasze obliczenia, niemal 100% energii wiązania nadmiarowego elektronu stanowią wkłady wynikające z uwzględnienia efektów korelacyjnych, (ii) opisałam strukturę elektronową anionu  $OF_3^-$  oraz wykazałam, że układ ten może istnieć wyłącznie w formie jonowej (jako anion bądź kation), podczas gdy forma nienaładowana jest niestabilna, (iii) przeprowadziłam

badania dotyczące stabilności anionów o wzorze sumarycznym  $(MF_{k+2})^-$  (gdzie M=Li, Na, K, Be, Mg, Ca, B, Al, Ga, natomiast  $k$  jest wartościowością atomu pierwiastka M), (iv) badałam możliwości tworzenia stanów anionowych przez halogenki magnezu oraz związki Grignarda (RMgX oraz RMgR, gdzie R=Me, Et, Ph; X=F, Cl, Br) oraz w ostatnim czasie brałam udział w projektowaniu, w oparciu o koncepcję elektronowej transmutacji, nowych anionów superhalogenowych posiadających wzór ogólny  $(BF_3(BN)_nF_{4n+1})^-$ , gdzie  $n$  oznacza liczbę naprzemiennie związanych atomów boru i azotu w otoczeniu  $4n+1$  ligandów fluorowych.

## 5.2. Działalność naukowo-badawcza wynikająca ze współpracy

Kolejne realizowane przeze mnie tematy badawcze wynikają z podejmowanej współpracy.

- a) Współpraca z profesorem Jerzym Błażejowskim (*Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański*) polegała na badaniu struktury i właściwości fizykochemicznych chloroołowianów i odpowiadających im anionów.
- b) Współpraca z grupami eksperymentalnymi z *Uniwersytetu w Siedlcach*, a mianowicie panią profesor Janiną Kopyrą oraz panem profesorem H. Abdoul-Carime z *Universite de Lyon* (Francja) zaowocowała teoretycznym wyjaśnieniem procesu oddziaływania niskoenergetycznych elektronów z molekułami tiotyminy.
- c) W ramach współpracy z profesorem Herbertem Keppnerem z *HES-SO Arc, Institut des Microtechnologies Appliquees La Chaux-de Fonds* (Szwajcaria) badałam mechanizmy procesów polimeryzacji i kopolimeryzacji parylenu (diparaksylylenu) oraz projektowałam nowe molekuły, które były następnie używane do produkcji modyfikowanych polimerów o zadanych właściwościach optycznych, mechanicznych i magnetycznych. Zajmowałam się również wyznaczaniem (za pomocą obliczeń kwantowych) różnorodnych deskryptorów molekularnych (m.in. energii oddziaływania kation–anion, momentów multipolowych, polaryzowalności) dla różnych cieczy jonowych, jak również projektowaniem nowych cieczy jonowych o zadanych właściwościach fizykochemicznych (lepkość, przewodnictwo cieplne i elektryczne), które posłużyły jako środowisko do transportu ładunku w konwerterach energii.



- d) Współpracując z dr. hab. Sergeyem Samsonovem, prof. UG (*Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii*) oraz dr. Ferencem Zsilą z *Institute of Materials and Environmental Chemistry, Research Centre for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences* (Węgry) poddaliśmy teoretycznej analizie oddziaływania występujące pomiędzy glikozaminoglikanami (polisacharydami zbudowanymi z powtarzających się jednostek dwucukrowych) i dwiema cząsteczkami wykazującymi aktywne działanie przeciw pierwotniakom, mianowicie berenilem oraz pentamidyną.
- e) Współpraca z grupą teoretyczną z *University of Utah* (USA) kierowaną przez prof. J. Simonsa, a przede wszystkim kilkumiesięczny staż naukowy, który odbyłam w tym zespole umożliwiły mi wykonanie prac związanych z badaniem dysocjacyjnego transferu elektronu (ETD) w odniesieniu do modelowych układów peptydowych zawierających mostki disulfidowe. Drugim projektem wykonywanym we współpracy z grupą amerykańską było badanie wpływu lokalnego potencjału kulombowskiego na szybkość protonowania i deprotonowania modelowych kwasów i zasad organicznych.

### 5.3. Nagrody i stypendia związane z działalnością naukową

- Stypendium Fundacji Rozwoju Uniwersytetu Gdańskiego dla doktorantów i młodych pracowników Uniwersytetu Gdańskiego (2009/2010)
- Nagroda PTChem – oddział w Gdańsku za najlepszą pracę doktorską obronioną w 2010 roku (2011)
- Stypendium Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej (Program „START”) (2011)
- Nagroda Miasta Gdańska dla młodych naukowców im. Jana Uphagena (2012)
- Stypendium dla młodych doktorów UG w ramach Projektu Kształcimy najlepszych (2013)
- Nagroda Rektora UG (zespołowa) III-go stopnia za cykl publikacji dotyczących teoretycznych badań alternatywnych utleniaczy superhalogenowych (2014)

- Nagroda Rektora UG (zespołowa) I-go stopnia za cykl publikacji dotyczących projektowania metodami chemii obliczeniowej molekuł o zadanych właściwościach fizykochemicznych opublikowanych w 2016 roku (2017)
- Nagroda Rektora UG (zespołowa) III-go stopnia za cykl publikacji dotyczących badania metodami chemii kwantowej struktury elektronowej molekuł i mechanizmów reakcji chemicznych (2019)

## **6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.**

### 6.1. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych

Pracując w Pracowni Chemii Kwantowej wykonuję powierzone mi przez Uniwersytet Gdański zajęcia dydaktyczne, które prowadzę dla studentów I-go stopnia kierunków Chemia, Ochrona Środowiska oraz Biznes Chemiczny oraz II-go stopnia kierunku Chemia oraz Biznes Chemiczny. Prowadzone przeze mnie zajęcia w wymiarze 210 h do roku 2014, 240 h od roku 2014 do roku 2021 oraz 210 h od roku 2021 do chwili obecnej obejmują następujące przedmioty:

- Chemia kwantowa – ćwiczenia audytoryjne – Kierunek: Chemia (I stopień);
- Technologia informacyjna – komputerowe ćwiczenia laboratoryjne – Kierunek: Chemia (I stopień), Ochrona Środowiska (I stopień) oraz Biznes Chemiczny (I stopień);
- ABC IT – komputerowe ćwiczenia laboratoryjne – Kierunek: Chemia (I stopień) oraz Ochrona Środowiska (I stopień);
- Chemia instrumentalna – ćwiczenia laboratoryjne – Kierunek: Chemia (II stopień);
- Zaawansowana chemia – komputerowe ćwiczenia laboratoryjne – Kierunek: Biznes Chemiczny (II stopień);
- Pracownia dyplomowa – Kierunek: Chemia (I stopień);
- Pracownia specjalizacyjna – Kierunek: Chemia (II stopień);
- Pracownia magisterska – Kierunek: Chemia (II stopień);
- Seminarium magisterskie – Kierunek: Chemia (II stopień).

Ponadto

- brałam udział w opracowaniu programu ćwiczeń do zajęć audytoryjnych z chemii kwantowej dla studentów kierunku Chemia;
- uczestniczyłam w przygotowaniu instrukcji do ćwiczeń laboratoryjnych z przedmiotów takich jak ABC IT oraz Technologia Informacyjna dla kierunków Chemia, Ochrona Środowiska oraz Biznes Chemiczny;
- przygotowałam program zajęć oraz instrukcję do zajęć prowadzonych przez naszą katedrę w ramach przedmiotu Zaawansowana chemia dla kierunku Biznes Chemiczny II st.;
- wraz z pracownikami Pracowni Chemii Kwantowej przygotowałam program zajęć realizowany w naszej katedrze w ramach pracowni dyplomowej.

### **Opieka nad studentami i doktorantami:**

Po uzyskaniu stopnia doktora byłam opiekunem 12 prac bądź projektów licencjackich oraz 5 magisterskich.

### Prace oraz projekty licencjackie:

- Agata Nowosielska (2009) „Struktura trimeru HCl w fazie gazowej na podstawie obliczeń ab initio”
- Marcin Czapla (2012) „Aniony superhalogenowe  $KX_2^-$  (X=F, Cl, Br)”
- Marta Dudzińska (2017) „Energia wiązania koordynacyjnego w superkwasie  $HAIF_4$ ”
- Daria Dawicka (2017) „Energia wiązania koordynacyjnego w superkwasie  $HAIF_3Cl$ ”
- Aleksandra Łyczywek (2017) „Energia wiązania koordynacyjnego w superkwasie  $HBCl_3F$ ”
- Dobrawa Darznik, Natalia Rulis (2019) „Skala kwasowości oparta o wyznaczone teoretycznie częstości IR drgań rozciągających  $\nu_{NH}$ ”
- Julia Wachowska (2020) „Mechanizmy reakcji procesów dekarboksylacji cząsteczki kwasu asparaginowego.”
- Mateusz Rogowicz (2021) „Stabilność elektronowa anionu cyjankowego w obecności wody”
- Klaudia Tworkowska (2021) „Stabilność elektronowa anionu OCN<sup>-</sup> w obecności wody”

- Jakub Spodenkiewicz (2022) „Weryfikacja stabilności syntonu  $[P(SiCl_3)_2]^-$  metodami ab initio”
- Jagoda Walczak (2022) „Ocena stabilności syntonu  $[PCO]^-$ ”
- Kamila Szendzielorz (2022) „Weryfikacja stabilności syntonu  $[P(CN)_2]^-$  metodami ab initio”

#### Prace magisterskie:

- Marcin Czapla (2014) „Superhalogeny jako efektywne utleniacze benzenu”
- Iga Biskupek (2018) „Mechanizm tworzenia wiązania peptydowego pomiędzy cząsteczkami podwójnego aminokwasu i alaniny”
- Daria Menard (2019) „Wpływ wyboru metody obliczeniowej ab initio i bazy funkcyjnej na dokładność wyznaczania powinowactwa wybranych kwasów Lewisa do anionu  $F^-$ ”
- Manuela Sadowska (2019) „Ocena kwasowości Lewisa molekuł  $AlF_3$ ,  $SiF_4$  i  $PF_5$  metodami obliczeniowymi chemii kwantowej w wariacie bezpośrednim”
- Marta Dudzińska (2020) „Metastabilny dianion  $[(LiF_2)_2]^{2-}$  zbudowany z dwóch anionów superhalogenowych”

W latach 2011–2015 byłam promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim pani Marzeny Marchaj (tytuł pracy doktorskiej „*Stabilność anionów superhalogenowych i jej wpływ na przebieg wybranych procesów fizykochemicznych*”), a obecnie pełnię rolę promotora pomocniczego pani mgr Adrianny Cyraniak.

Ponadto pełniłam również rolę recenzenta kilku prac magisterskich i licencjackich oraz byłam kilkakrotnie przewodniczącą komisji podczas egzaminów licencjackich oraz magisterskich.

#### 6.2. Informacja o działalności popularyzującej naukę

- Przedstawianie wyników swoich badań podczas konferencji naukowych o zasięgu krajowym i międzynarodowym.
- Prowadzenie warsztatów zatytułowanych „**Gry molekularne**” oraz „**Zbuduj swoją cząsteczkę**” podczas tzw. „Dni otwartych” Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego

### 6.3. Informacja o działalności organizacyjnej

- Rada Młodych Naukowców (III kadencja), organ doradczy ministra ds. nauki – członek (kwiecień 2012-kwiecień 2013)

Będąc członkiem Rady Młodych Naukowców zorganizowałam w województwie pomorskim seminarium szkoleniowo-dyskusyjne pt. „Mechanizmy finansowania badań młodych naukowców w Polsce” ( Gdańsk, marzec 2013)

- Rada Wydziału Chemii – członek (2016-2019)
- Rada Dziekana Wydziału Chemii – członek (2019-2020)
- Wydziałowa Komisja ds. Nagród i Wyróżnień – członek (2016-2020)
- Rada Dyscypliny Nauki Chemiczne – członek (2019 – do chwili obecnej)
- Wydziałowa Komisja Rekrutacyjna – członek (2017-2019), sekretarz (2019- do chwili obecnej)

### **7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.**

Moje plany naukowe na najbliższą przyszłość związane są z tematyką dotyczącą syntonów, czyli hipotetycznych układów wynikających z analizy retrosyntetycznej. Proces retrosyntezy polega na teoretycznym zaplanowaniu laboratoryjnego sposobu na otrzymanie złożonej strukturalnie cząsteczki w wyniku ciągu reakcji zaprojektowanych w kierunku odwrotnym, czyli od produktu do substratów. Ponieważ, cząsteczka stanowiąca cel syntezy, dzielona jest na syntony, które zazwyczaj są układami nietrwałymi, to zaplanowaną syntezę prowadzi się przy udziale ich ekwiwalentów syntetycznych, które są stabilnymi w warunkach laboratoryjnych chemicznymi odpowiednikami syntonów. Konieczność zaangażowania takich ekwiwalentów może jednak komplikować proces otrzymania pożądanego związku. Moje przyszłe badania polegające na weryfikacji stabilności niektórych syntonów będą miały na celu wykazanie, że w określonych przypadkach możliwa jest rezygnacja z konieczności używania

chemicznych ekwiwalentów, ponieważ wynikające z analizy retrosyntetycznej syntony są układami stabilnymi.

Jednocześnie prowadzę współpracę z dr. hab. Maciejem Bobrowskim z Politechniki Gdańskiej, w ramach której badam właściwości układów  $(\text{Fe}_2\text{O}_3)_n$ ,  $n=1-12$ . Zaplanowane na najbliższą przyszłość badania polegające na weryfikacji struktury, energii oraz ładunku cząstkowego w zależności od multipletowości badanej cząsteczki stanowią próbę znalezienia odpowiedzi na pytanie, czy można przewidywać wybrane właściwości fizykochemiczne nanocząstek  $\text{NP}((\text{Fe}_2\text{O}_3)_n)$  na podstawie wyników uzyskanych dla znacznie mniejszych strukturalnie oligomerów tlenku żelaza(III).