



UNIWERSYTET
WARSZAWSKI

Wydział Chemii



Prof. dr hab. Andrzej Koliński
Wydział Chemii
Uniwersytet Warszawski
Pracownia Teorii Biopolimerów
<http://biocomp.chem.uw.edu.pl/>

Warszawa, dnia 26 kwietnia 2023 r.

Opinia o osiągnięciu naukowym zatytułowanym: „Projektowanie i badanie metodami chemii kwantowej wielofunkcyjnych aminokwasów niebiałkowych umożliwiającym alternatywne sieciowanie peptydów” oraz o całości dorobku badawczego i aktywności naukowej dr Sylwii Frezy w nawiązaniu do toczącego się postępowania habilitacyjnego

Pani dr Sylwia Freza studiowała na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego i w 2006 roku obroniła pracę magisterską zatytułowaną: „Podział energii wiązania nadmiarowego elektronu w procesie tworzenia słabo związanych anionów molekularnych”. W tym samym roku rozpoczęła Stacjonarne Studia Doktoranckie Chemii i Biochemii przy Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego i pod koniec 2010 roku obroniła rozprawę doktorską zatytułowaną: „Alternatywne aniony superhalogenowe”. Promotorem rozprawy był profesor Piotr Skurski, kierownik Pracowni Chemii Kwantowej UG. Prezentowana rozprawa doktorska została uznana przez Oddział Gdański Polskiego Towarzystwa Chemicznego za najlepszą pracę doktorską obronioną w roku 2010. Po ukończeniu studiów doktoranckich pani dr Sylwia Freza została zatrudniona (do 2011 jako asystent, a później jako adiunkt) na Wydziale Chemii UG w grupie badawczej profesora Piotra Skurskiego. Od roku 2010 pracowała też (z przerwami) jako starszy specjalista w zakresie chemii kwantowej na Wydziale Fizyki Technicznej i Matematyki Stosowanej Politechniki Gdańskiej.

Rozprawę habilitacyjną stanowi cykl ośmiu, spójnych tematycznie, artykułów opublikowanych w dobrych czasopismach. Najważniejsze wyniki tych prac podsumowane są w autoreferacie habilitantki. Autoreferat napisany jest bardzo dobrze i klarownie prezentuje znaczenie uzyskanych wyników. Poniżej lista publikacji dokumentujących osiągnięcie naukowe „Projektowanie i badanie metodami chemii kwantowej wielofunkcyjnych aminokwasów niebiałkowych umożliwiającym alternatywne sieciowanie peptydów”:

[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 β -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

Z tych ośmiu publikacji, stanowiących podstawę przedstawionego osiągnięcia naukowe, prawie wszystkie prace są wyłącznego, lub wiodącego autorstwa dr Frezy. Wyjątkiem jest pierwszy artykuł, gdzie inicjatorem koncepcji badawczej i autorem korespondującym jest prof. Piotr Skurski. Zakładam, że dr Freza zaprojektowanych, wykonała i przeanalizowała obliczenia.

Temat rozprawy jest ważny i dobrze wybrany. W ostatnich dekadach nastąpił olbrzymi postęp w badaniach struktury i oddziaływań pomiędzy łańcuchami peptydowymi i białkami. Biochemia strukturalna związków peptydowych (w szczególności białek i ich kompleksów) ma olbrzymie znaczenie nie tylko dla biologii i biochemii, ale także dla biotechnologii i biomedycyny, ze szczególnym uwzględnieniem racjonalnego projektowania nowych leków. Sieciowanie łańcuchów peptydowych jest tu ważnym zagadnieniem. Najczęściej takie sieciowanie łańcuchów peptydowych wykorzystuje różne sposoby łączenia grup bocznych aminokwasów. Osiągnięcie naukowe dr Frezy polega na zaproponowaniu i zbadaniu teoretycznymi metodami chemii kwantowej jakościowo innego sposobu łączenia łańcuchów peptydowych. W pracy H1 zaproponowano nowy związek, który może być wykorzystywany do sieciowania peptydów. To podwójny aminokwas (*ang. Double Amino Acid, DAA*) zbudowany z dwóch grup karboksylowych i dwóch aminowych, o sumarycznym wzorze $(\text{NH}_2)_2\text{C}(\text{COOH})_2$. Taki podwójny aminokwas może istnieć w formie kilku izomerów oraz zależnie od warunków w różnych formach zjonizowanych. Stosując odpowiednio wybrane metody obliczeniowe oszacowano stabilność poszczególnych stanów zarówno w fazie gazowej jak też w polarnym rozpuszczalniku (wodzie). Pokazano, że stabilność molekuly DAA jest zbliżona do stabilności naturalnych aminokwasów, co czyni ją potencjalnie bardzo atrakcyjnym związkiem, mogącym łączyć łańcuchy główne peptydów lub

białek. We wszystkich obliczeniach kwantowo-chemicznych wykorzystano sprawdzone narzędzia dostępne w pakietach GAUSSIAN.

Wszystkie aminokwasy mogą ulegać spontanicznym procesom deaminacji lub dekarboksylacji (odłączenia cząsteczek NH_3 lub CO_2). Nie było oczywiste jaka jest podatność podwójnego aminokwasu na te procesy. W pracach H2 i H3 dr Freza opisała wyniki obliczeń pokazujących, że DAA zachowuje się podobnie do zwykłych aminokwasów.

W pracach H4 i H5 scharakteryzowano proces powstawania dipeptydów DAA-DAA. Tu też pokazano, że podwójne aminokwasy DAA mają bardzo podobne właściwości jak aminokwasy naturalne. Jak zauważa Autorka, to ważny wniosek, pokazujący, że molekuły DAA mogą być bardzo użyteczne w sieciowaniu łańcuchów peptydowych. W pracy H6 pokazano, że dipeptyd DAA-DAA może tworzyć, podobnie do dipeptydów naturalnych, związek cykliczny, cyklo(DAA-DAA). Stabilną okazała się konformacja łódkowa.

W pracy H7 opisano jak na różne sposoby można wbudować molekuły cyklo(DAA-DAA) (o dwóch strukturach izomerycznych) w łańcuchy peptydowe. Prowadzi to do powstania nowych typów łączników peptydowych. Struktura tych linkerów pozwala w korzystny sposób łączyć fragmenty struktur II-rzędowych, zarówno helis jak i beta wstęp. To wyjątkowo ciekawa opcja dla molekularnej inżynierii białek i peptydów. Unikalność związków zawierających DAA wynika z faktu, że podwójne grupy funkcyjne umożliwiają zarówno łatwe wbudowanie tych molekuł w łańcuchy peptydowe (lub białkowe) jak też korzystne geometrycznie tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami. Wykorzystując tą specyficzną własność DAA jako wzorzec linkera zaproponowano (praca H8) modyfikację znanego cyklicznego aminokwasu ACC (kwas 1-aminocyklopropano-1-karboksylowy) występującego w roślinach. Modyfikacja jego struktury polegała na przyłączeniu dwóch dodatkowych grup funkcyjnych, aminowej i karboksylowej do tego samego węgla. Jak pokazały obliczenia powstały związek, kwas 1,2-diaminocyklopropano-1,2-dikarboksylowy (DACDC), może być również wykorzystany jako nowy typ reagenta umożliwiającego łączenie łańcuchów peptydowych.

Cykl publikacji H1-H8, stanowiący dokumentację osiągnięcie naukowego „Projektowanie i badanie metodami chemii kwantowej wielofunkcyjnych aminokwasów niebiałkowych umożliwiających alternatywne sieciowanie peptydów” jest bardzo spójny tematycznie. Autorka systematycznie rozwija zarysowany wcześniej nowatorski pomysł sieciowania łańcuchów peptydowych. Badania mają charakter teoretyczny, ze starannym wykorzystaniem metod chemii kwantowej. Publikacje napisane są zwięzłym i klarownym językiem. Starannie przedyskutowane są możliwości praktycznego wykorzystania uzyskanych wyników w medycynie i biotechnologii. Uważam, że omówione osiągnięcie stanowi znaczący wkład w rozwój chemii teoretycznej.

Aktywność naukową pani dr Sylwii Frezy jest dobrze udokumentowana. Od ukończenia studiów brała ona aktywny udział w pracach naukowych zespołu profesora Piotra Skurskiego, gdzie głównym kierunkiem jej badań było poznanie struktur elektronowych nietypowych anionów cząsteczkowych za pomocą metod chemii kwantowej. Pani dr Freza przede wszystkim skupiała się na obliczeniach własności energetycznych anionów

superhalogenowych. Wymagało to opracowania optymalnych warunków obliczeń, pozwalających uzyskiwać wiarygodne opisy struktury i stabilności energetycznej (lub wyjaśnienia przyczyn niestabilności) znanych i nowo projektowanych anionów i dianionów. Uzyskane wyniki opisane są w szeregu artykułów naukowych, opublikowanych w dobrych i bardzo dobrych czasopismach naukowych.

Dr Freza współpracowała też z kilkoma grupami badawczymi w Polsce i poza jej granicami, w tym z profesorem Jerzym Błażejowskim i z profesorem Sergeyem Samsonovem z Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, z profesorem Janiną Kopyrką z Uniwersytetu w Siedlcach, z profesorem H. Abdoul-Carime z Universite de Lyon we Francji, z profesorem Herbertem Keppnerem z HES-SO Arc, Institut des Microtechnologies Appliquees La Chaux-de-Fonds HES-SO Arc, w Szwajcarii, z dr. Ferencem Zsilą z Institute of Materials and Environmental Chemistry, Research Centre for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences, a także z profesorem J. Simonsem z University of Utah (USA). Pani dr Freza odbyła też kilkumiesięczny staż naukowy w University Utah. Wszystkie projekty realizowane w ramach współpracy z innymi grupami owocowały nowymi wynikami badawczymi, dobrze udokumentowanymi artykułami w czasopismach naukowych.

Dr Freza była też wykonawcą kilku projektów grantowych i kierowała czterema projektami finansowanymi w drodze konkursów. Była też kilkakrotnie nagradzana za swoje badania naukowe. Warto też zauważyć, że dr Freza wykazała się znaczącą aktywnością dydaktyczną, nie tylko prowadząc przydzielone zajęcia programowe, ale także kierując licznymi pracami dyplomowymi (licencjackimi i magisterskimi). Jestem przekonany, że dr Sylwia Freza jest dobrze przygotowana do dalszej samodzielnej działalności naukowej i dydaktycznej.

Po zapoznaniu się z dokumentacją prezentowanego osiągnięcia naukowego, oraz z całokształtem aktywności naukowej dr Sylwii Frezy uważam jej osiągnięcia naukowe za w pełni spełniające wymagania ustawowe stawiane ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego (art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. - Prawa o szkolnictwie wyższym i nauce). Jestem przekonany, że przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe „*Projektowanie i badanie metodami chemii kwantowej wielofunkcyjnych aminokwasów niebiałkowych umożliwiających alternatywne sieciowanie peptydów*” stanowi znaczący wkład w rozwój nauki w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, dyscyplinie nauk chemicznych. Popieram więc wniosek o nadanie pani dr Sylwii Frezie stopnia doktora habilitowanego.



Prof. dr hab. Andrzej Koliński