



prof. dr hab. Iwona Łakomska
Zespół naukowy *Chemia Bionieorganiczna i Koordynacyjna*
Wydział Chemii UMK
ul. Gagarina 7
87-100 Toruń
email: iwona.lakomska@umk.pl

Toruń, 17.09.2022 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Pauliny Natalii Mech-Wardy pt:

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

Recenzowana rozprawa doktorska mgr Pauliny Natalii Mech-Wardy stanowiąca podstawę w procedurze uzyskania stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie chemia została wykonana w Katedrze Chemii Bionieorganicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego pod kierunkiem promotorki dr hab. Agnieszki Chylewskiej, prof. UG. Badania objęte rozprawą doktorską ukierunkowano na projektowanie i poszukiwanie in silico biologicznie aktywnych N-heterocyklicznych związków. Silnymi argumentami przemawiającymi za szeroką i wciąż rosnącą gamą modeli substancji aktywnych realizowanych w warunkach in silico są względy ekonomiczne i humanitarno-etyczne, które wskazują na konieczność uzyskania maksymalnie możliwej redukcji eksperymentów wykonywanych na zwierzętach oraz optymalizacji niezbędnych badań prowadzonych na ludziach (zdrowych ochotnikach oraz osobach chorych, w warunkach klinicznych). Ponadto wskazuje się, że badania in silico przyspieszają możliwość ingerencji w specyficzne właściwości projektowanej cząsteczki, jak poprawa wielu parametrów terapeutycznych, czy też fizykochemicznych np. skuteczności, selektywności, rozpuszczalności oraz zmniejszenia aspektów negatywnych jakimi jest toksyczność. Przytoczone powyżej argumenty zmotywowały Doktorantkę do racjonalnego poszukiwania nowych substancji aktywnych. Podstawowym celem badań było określenie in silico aktywności biologicznej sześciu wybranych aromatycznych amin heterocyklicznych będących pochodnymi pirazyny lub anilinosulfoamidu oraz określenie ich właściwości fizykochemicznych warunkujących losy badanego związku w organizmie.



Wśród szczegółowych celów pozwalających Doktorantce rozwiązać postawiony problem naukowy wymienić należy: **i)** wyznaczenie profili energetycznych izomerycznych form konformacyjnych i tautomerycznych (z uwzględnieniem prototropii) za pomocą metod DFT oraz porównanie wpływu środowiska izomeryzacji (*in vacuo* i w modelu rozpuszczalnikowym); **ii)** określenie wpływu podstawnika na ich trwałość; **iii)** ustalenie ścieżki deprotonacji badanych związków; **iv)** wstępne określenie aktywności biologicznej (lipofilowości i mechanizmu oddziaływania z DNA).

Z formalnego punktu widzenia oceniana rozprawa doktorska zawarta jest na 127 stronach maszynopisu i posiada klasyczny układ (spis treści, wykaz skrótów, wstęp teoretyczny, cel pracy, metody, wyniki i ich dyskusja, podsumowanie, literatura, streszczenie w języku polskim i angielskim). Dodatkowo na końcu rozprawy doktorskiej umieszczono wykaz aktualnych osiągnięć naukowych Doktorantki.

Część literaturowa

Obejmuje 16 stron, na których Doktorantka zwięźle przedstawiła wybrany z przeglądu literaturowego materiał potrzebny do: **i)** uzasadnienia celowości prowadzonych badań zawartych w temacie rozprawy doktorskiej, **ii)** scharakteryzowania wybranych do badań obiektów (pochodnych pirazyny, sulfonamidów), **iii)** omówienia istotnych parametrów fizykochemicznych charakteryzujących substancje aktywne biologicznie (właściwości kwasowo-zasadowe, współczynnik podziału n-oktanol/woda (logP), tautomeria).

Wartościową częścią rozprawy doktorskiej jest również zawarta na 13 stronach zwięzła charakterystyka metod obliczeniowych i modeli rozpuszczalnikowych (m.in. PCM - *Polarizable Continuum Model*; SMD – *Solvation Model based on Density*).

Reasumując pragnę podkreślić, że mgr Paulina Natalia Mech-Warda w części teoretycznej przedstawiła najbardziej istotne zagadnienia, stanowiące tło problemów poruszanych bezpośrednio już w badaniach objętych rozprawą doktorską. Zrobiła to w oparciu o dostępne piśmiennictwo naukowe (106 pozycji literaturowych). To staranne przygotowanie literaturowe do wykonania badań własnych pozwoliło na właściwy dobór obiektów badawczych i precyzyjne sformułowanie celów pracy.



Część oryginalna pracy

Przedstawia szeroki materiał badawczy dotyczący aktywności biologicznej wybranych heterocyklicznych amin aromatycznych będących pochodnymi pirazyny (2-hydrozypirazyny (2-HP), 2-chloro-3-hydrazynopirazyny (2Cl3HP) i anilinosulfonoamidu (sulfotiazolowe lub sulfacetamidowe pochodne zasad Schiffa). Bogaty zbiór danych teoretycznych zaprezentowany z wykorzystaniem 35 rysunków, 13 tabel stanowi bazę do szerszej dyskusji i formułowania wniosków końcowych. Wszystkie dane eksperymentalne są bardzo starannie opracowane, udokumentowane i opatrzone odpowiednim komentarzem.

W mojej ocenie do niewątpliwych osiągnięć rozprawy doktorskiej należy zaliczyć:

- i) określenie parametrów makroskopowych poprzez wyznaczenie energii swobodna Gibbsa;
- ii) wyznaczenie stabilnych konformerów i form tautomerycznych badanych pochodnych pirazyny i pochodne zasad Schiffa;
- iii) wskazanie preferowanych formy jonowych;
- iv) zaproponowanie modeli równowag kwasowo-zasadowych;
- v) wyznaczenie pKa i logP;
- vi) wykazanie miejsc oddziaływań związków z DNA.

Praca jest napisana wyjątkowo starannie, a mimo to Autorka nie uniknęła w pracy drobnych błędów edytorskich, o których z powinności recenzentki wspominam, ale jako nieistotne dla meritum pracy pozwolę sobie pominąć.

W trakcie lektury rozprawy doktorskiej nasunęły mi się pewne zagadnienia do dyskusji i wyjaśnienia:

- 1) proszę o wykazania korelacji struktura-aktywność, o których Autorka wspomina w tytule rozprawy doktorskiej;
- 2) chciałabym poznać opinię Doktorantki i oczekuję, że w trakcie publicznej obrony rozprawy dowiem się, które z uzyskanych wyników prezentowane w dysertacji traktuje za swój największy sukces;
- 3) proszę przedstawić kierunki dalszych badań stanowiących kontynuację prac badawczych ujętych w rozprawie doktorskiej, czy też propozycję innych tematów badawczych, które warte byłyby zainteresowania?



Reasumując stwierdzam, że mgr Paulina Natalia Mech-Warda wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia badań naukowych z wykorzystaniem współczesnych technik obliczeniowych, które pozwoliły na rozwiązywanie problemów naukowych z pogranicza chemii i biologii. Doktorantka w pełni zrealizowała nadrzędny cel badawczy uzyskując ważne wyniki naukowe, które z powodzeniem opublikowała w 2 wieloautorskich artykułach z bazy JCR o zasięgu światowym (*Molecules* i *RSC Advances*). Ponadto wyniki badań własnych prezentowała też w postaci 17 komunikatów ustnych i posterowych na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Zatem stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim określone w Ustawie - *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) i wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Paulina