

UNIwersytet im. ADAMA MICKIEWICZA w POZNANIU
WYDZIAŁ CHEMII
ul. Umultowska 89b, 61-614 Poznań

Prof. dr hab. Marek Kręglewski
Zakład Chemii Teoretycznej

tel. 618291660, fax. 618191559
e-mail: mkreg@amu.edu.pl

Poznań, 20.04.2016

Ocena dorobku naukowego i recenzja rozprawy habilitacyjnej „Deskryptory topologiczne i semiempiryczne ksenobiotyków oraz krótkich peptydów – zastosowanie w poszukiwaniu nowych związków o zakładanej aktywności biologicznej oraz kreowaniu produktów o zastosowaniach gospodarczych”

dra Krystiana Eitnera

Uwagi ogólne

Dr Krystian Eitner jest absolwentem Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu z 2000 roku. Cztery lata później w 2004 roku otrzymał stopień doktora nauk chemicznych na podstawie rozprawy doktorskiej „Wpływ jonów metali alkalicznych na reaktywność wybranych receptorów molekularnych w roztworach”, której promotorem był prof. dr hab. Grzegorz Schroeder. Praca została obroniona na Wydziale Chemii UAM.

W latach 2005-2007 dr K. Eitner odbył staże podoktorskie na stanowisku naukowo-badawczym w Instytucie Bioinfobank w Poznaniu, a w latach 2007-2008 w firmie Merck Co IRBM, Pomezia w Rzymie. Od 2006 roku jest zatrudniony na Wydziale Chemii UAM na stanowisku adiunkta.

W ostatnich 6 latach dr K. Eitner brał udział w co najmniej 6 projektach badawczych i aplikacyjnych jako wykonawca projektu lub w jednym przypadku jako jego kierownik.

Zainteresowania naukowe dr Krystiana Eitnera ulegały znaczącej ewolucji. W początkowym okresie do uzyskania stopnia doktora w zespole prof. Grzegorza Schroedera zajmował się przede wszystkim pracą eksperymentalną z zakresu badań kinetyki reakcji. Już wtedy ujawniły się jego zainteresowania obliczeniami kwantowo-chemicznymi. Po doktoracie nadal zajmował się eksperymentem chemicznym w zleceniach aplikacyjnych, jednak to zagadnienia obliczeń kwantowo-chemicznych oraz badania statystyczne są dominującym przedmiotem badań i tej tematyki dotyczą publikacje przedstawione w postępowaniu na stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych.

Ocena dorobku naukowego

Prace z początkowego okresu były wykonywane w zespole prof. Grzegorza Schroedera i dotyczyły badania kinetyki reakcji chemicznych. W okresie od 1999 do 2003 roku K. Eitner był współautorem 5 prac, w których wykonał pomiary kinetyki chemicznej. Prace dotyczyły m.in. badania reakcji fluoronitrobenzenów w acetonitrylu, także w obecności cząsteczek wody. Trzy prace zostały opublikowane w Journal of Molecular Structure, a po jednej w Supramolecular Chemistry i Polish Journal of Chemistry. Swój udział w tych pracach K. Eitner ocenia od 10 do 50%.

Praca „Rate and Equilibrium Constants of Dimethylcarbamoyl Group Exchange between Pyridines” , której współautorami są V.I. Rybachenko, G. Schroeder, K. Yu. Chotii, V. V. Kovalenko i K. Eitner, (Theoretical and Experimental Chemistry, Vol. 37, No. 4, 2001) jest cytowana w bazie Scopus i powinna być zaliczona do tej grupy. Dr K. Eitner chyba omyłkowo umieścił ją w grupie innych publikacji.

Natomiast trudno zaliczyć do dorobku publikacyjnego niedostępną pracę przedstawianą w 2000 roku na 52 konferencji Czeskiej i Słowackiej Akademii Nauk zamieszczoną w spisie pod poz.4. Nawet w materiałach konferencji na stronie Chemicke Listy nie można tej pracy znaleźć, a jej temat jest zbliżony z poz.5, która została opublikowana w Supramolecular Chemistry. Jedyne lista współautorów została powiększona o jedną osobę.

W dużo większej liczbie prac w okresie przed doktoratem K. Eitner wykonywał towarzyszące eksperymentowi obliczenia kwantowo-chemiczne. Obliczenia dotyczyły przede wszystkim optymalizacji geometrii kompleksów i interpretacji tych wyników, a udziały Kandydata wahały się od 10 do 50%. Kilka z tych prac dotyczyło mechanizmów rozpadu cząsteczek w spektrometrii masowej. Prace zostały opublikowane w Journal of Molecular Structure (3), Polish Journal of Chemistry (1), European Journal of Mass Spectrometry (2), Phytochemical Analysis (1), Journal of American Society on Mass Spectrometry (1), Żurnal Obszkiej Chirii (1). Z tej grupy 2 prace były cytowane 10 i 12 razy.

Najliczniej cytowane prace z tego okresu dotyczą projektów, w których K.Eitner wykonał fragment prac eksperymentalnych. Publikacja w Supramolecular Chemistry z 2004 roku cytowana była 21, a K.Eitner był odpowiedzialny za syntezę badanych w niej rozpuszczalników podantowych i ocenia swój udział na 10%. Natomiast w pracy z 1999 roku w Journal of Molecular Structure cytowanej także 21 razy K.Eitner przeprowadził pomiary kinetyki reakcji kompleksowania, a swój udział ocenia na 10%.

Analiza prac opublikowanych do doktoratu, czyli do 2004 roku, wskazuje na rosnące zainteresowanie K. Eitnera metodami obliczeniowymi w chemii.

Tematyka obliczeniowa zdominowała publikacje dra Krystiana Eitnera po 2004 roku. Oprócz prac przedstawionych jako rozprawa habilitacyjna Kandydat uczestniczył w szeregu projektów, w których wykonywał zadania obliczeniowe. Znacząco wyszedł jednak poza obszar obliczeń kwantowo-chemicznych współpracując z naukowcami związanymi z BioInfoBank Institute w Poznaniu, którzy poszukiwali inhibitorów wykazujących specyficzne powinowactwo do białek wirusów w celu projektowania nowych leków. Efektem tej współpracy były niektóre prace przedstawione jako części rozprawy habilitacyjnej. W okresie od 2006 do 2016 roku dr K. Eitner opublikował 2 prace niezwiązane z rozprawą habilitacyjną, w których ocenia swój udział na 10%. Jednak obie prace dotyczą niezwykle ważnych problemów poszukiwania inhibitorów SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome). Rozwiązanie tego typu problemów wymaga współpracy wielu osób, a dr K. Eitner był odpowiedzialny za przeprowadzenie koniecznych obliczeń kwantowo-chemicznych. Prace zostały opublikowane w latach 2006-2007 w Journal of Computationally Aided Molecule Design (IF=3,66) oraz Journal of Physics: Condensed Matter (IF=1,89). Jednak stosunkowo niewielka liczba cytowań obu prac (8 i 1) nie wskazuje na przełomowy charakter prac.

W 2011 roku dr K. Eitner opublikował we współpracy z trzema innymi naukowcami nowy model funkcjonowania zmysłu powonienia w oparciu o obliczenia dokowania molekularnego. Szkoda, że jest to czasopismo Polskiego Towarzystwa Biofizycznego nie będące w obiegu międzynarodowym.

Sumarycznie dr Krystian Eitner jest autorem 22 (23 wg Scopus) publikacji uwzględnianych w międzynarodowych bazach bibliograficznych, z czego 16 (17) ukazało się przed uzyskaniem stopnia doktora. Należy jednak uwzględnić fakt, że po doktoracie dr K. Eitner zaangażował się w zupełnie nową tematykę badawczą, a rezultaty tych prac przedstawione są jako rozprawa habilitacyjna. Cztery prace wchodzące w skład rozprawy zostały opublikowane w czasopiśmie o obiegu międzynarodowym.

Całkowita liczba cytowań wszystkich prac wynosi 143 wg Web of Science (137 wg Scopus), jednak tylko 15 (17 wg Scopus) cytowań dotyczy prac po doktoracie. Wskazuje to wyraźnie, że dr K. Eitner nie potrafił zaproponować po doktoracie tematyki badawczej widocznej w szerokim nurcie badań na świecie.

Ocenę działalności badawczej dr K. Eitnera należy uzupełnić o 3 zgłoszenia patentowe dokonane w 2011 roku wspólnie z prof. W. Urbaniakiem i dr M. Narożnym.

W przedstawionej informacji o działalności naukowej dr K. Eitner podaje listę 47 wystąpień na konferencjach naukowych, jednak na tym etapie kariery naukowej należy z niej wyliczyć około 15 wystąpień w sekcjach studenckich. Wystąpień na konferencjach lub sympozjach międzynarodowych jest na przedstawionej liście 8.

Recenzja rozprawy habilitacyjnej

Rozprawa habilitacyjna została przez dr Krystiana Eitnera przedstawiona w postaci cyklu 7 publikacji i dwóch zgłoszeń patentowych. Dołączony autoreferat został przez Kandydata zatytułowany „Deskryptory topologiczne i semiempiryczne ksenobiotyków oraz krótkich peptydów – zastosowanie w poszukiwaniu nowych związków o zakładanej aktywności biologicznej oraz kreowaniu produktów o zastosowaniach gospodarczych” i ta tematyka powinna być przedmiotem badań w monotematycznym cyklu prac. Niestety praca [H6] oraz zgłoszenia patentowe [H8] i [H9] nie spełniają tego kryterium. Praca [H6] poświęcona jest zastosowaniu spektrometrii mas do badania obecności heksapeptydu w kremach. W tej pracy część obliczeniowa dotyczy obliczeń kwantowo-chemicznych, które mają wspomóc analizę fragmentacji jonu molekularnego. Praca jest ciekawa i wartościowa, ale nie może być przedstawiona jako część rozprawy habilitacyjnej. Z kolei zgłoszenie patentowe [H8] i [H9] dotyczące „Sposobu utylizacji siarki odpadowej” i „Sposób utylizacji szlamu z ługu zielonego” nawet w niewielkim stopniu nie wiążą się z tematyką rozprawy. Zarówno praca [H6] jak i zgłoszenia patentowe powinny być rozpatrywane jako część ogólnego dorobku naukowego dr K.Eitnera, a nie jako część rozprawy habilitacyjnej, tym bardziej że łączny dorobek publikacyjny po doktoracie czyli w okresie ostatnich 10 lat jest bardzo skromny – tylko 6 publikacji.

Zatem w dalszej ocenie rozprawy ograniczę się do cyklu 6 prac [H1]-[H5] i [H7], których zawartość odpowiada tematyce rozprawy. Od strony formalnej 3 z tych prac, [H1], [H4] i [H5], ukazały się w czasopismach indeksowanych w bazach Scopus i Web of Knowledge. Praca [H2] opublikowana została w czasopiśmie „Advances in Chemometrics” wydawanym przez okres jednego roku w BioInfoBank Institute z Poznania, którego rada wydawnicza była gremium międzynarodowym. Praca [H3] została wydana w zeszytach naukowych Uniwersytetu Technologiczno-Przyrodniczego w Bydgoszczy. Zarówna rada wydawnicza jak i grono recenzentów to gremia międzynarodowe. Niejasny jest status pracy [H7] wydanej w czasopiśmie typu Open Source, które działa od 2013 roku. Wydawcą jest OMICS International – stowarzyszenie wydawców czasopism open source i organizator konferencji międzynarodowych z wielu dziedzin nauki. Samo czasopismo ma wewnętrzne problemy z uporządkowaniem odnośników do publikacji. Odnośnik do pracy [H7] podany w autoreferacie (J Theor Comput Sci 2014, 1:4, <http://dx.doi.org/10.4172/jtco.1000118>) jest niezgodny z odnośnikiem w załączonej kopii pracy (J Theor Comput Sci 2014 1:4. <http://dx.doi: 10.4172/jtco.1000120>), a na stronie czasopisma wspomnianą pracę można znaleźć jako wydaną w 2015 roku (J Theor Comput Sci 2015, 2: 118, doi: 10.4172/jtco.1000118). Stawia to pod znakiem zapytania wiarygodność czasopisma, w tym proces recenzowania przesyłanych prac. Dodatkowo ze względu na

nieobecność wszystkich trzech wspomnianych wydawnictw w międzynarodowych bazach żadna z trzech prac, [H2], [H3] i [H7], nie ma szans na wejście do światowego obiegu wiedzy.

Jak stwierdza Kandydat: „Celem moich badań jest poszukiwanie korelacji deskryptorów topologicznych i semiempirycznych pomiędzy krótkimi peptydami jako źródłem naturalnych inhibitorów białek enzymatycznych a znanymi związkami chemicznymi klasyfikowanymi jako leki, a posiadającymi eksperymentalnie udokumentowane właściwości fizykochemiczne i inhibicyjne”. Jest to zagadnienie niezwykle istotne, bo prowadzi do algorytmizacji procesów wyszukiwania związków o pożądanym właściwościach w bazach związków chemicznych lub do czysto teoretycznego projektowania związków o określonych właściwościach. Kandydat stwierdza, że stworzył własne, efektywne algorytmy przeszukiwania dużych baz danych i połączył je z wizualizacją efektów przeszukiwania dla wybranych obiektów. Niestety w żadnej z prac te algorytmy nie zostały opisane, tak by można je poddać sprawdzeniu.

Autoreferat nie jest pełnym omówieniem prac przedstawionych jako rozprawa habilitacyjna lecz tłumaczeniem fragmentów jednej z nich [H5] uzupełnionym o wyniki pracy [H7], co nie ułatwia całościowego spojrzenia na dorobek Kandydata. Postaram się na podstawie oryginalnych prac określić, jakie ich elementy uważam za wartościowe.

Praca [H1] dotyczy poszukiwania specyficznych inhibitorów, które mają blokować wytwarzanie odpowiedniego białka bakterii nie zakłócając tego procesu w organizmie człowieka. Oceniano zdolność przyłączania się cząsteczek-potencjalnych inhibitorów do powierzchni enzymu. Wybrano 10 cząsteczek, które mogą być skutecznymi inhibitorami, oraz zaproponowane nową grupę cząsteczek, dotychczas nie ujętych w bazach, jako możliwych inhibitorów. Praca wymagała zastosowania efektywnych metod obliczeniowych umożliwiających osiągnięcie wyników w rozsądnym czasie. Brakuje mi w tej pracy, jak i w pozostałych, wyraźnego pokazania elementów nowości zastosowanych przez autora algorytmów obliczeniowych. Czy dotyczą one tylko algorytmu zmiany formatu danych z eHiTS na VMD? Mam też wątpliwości, jak zdefiniowana była funkcja celu umożliwiająca wybór najskuteczniejszych inhibitorów. Czy tylko $\log K_D$ był podstawą klasyfikacji? Konieczne jest także skorygowanie osobistego wkładu Kandydata do tej pracy. W autoreferacie podana jest wartość 75%, podczas gdy z oświadczeń współautorów wynika, że wkład Kandydata wynosi 65%. Nie ulega wątpliwości, że jest on dominujący, ale oświadczenie Kandydata nie powinno wprowadzać w błąd.

Praca [H2] jest rozwiązaniem podobnego problemu – celem jest znalezienie inhibitorów helikazy wirusa SARS. Punktem wyjścia są struktury krystalograficzne samego wirusa jak i różnych nukleozydo-trójfosforanów (NTP). W toku badań poszukiwano w strukturze

pierwszorzędowej helikazy odpowiednich sekwencji NTP, które mogą wskazywać na możliwość efektywnego oddziaływania z inhibitorem. W efekcie znaleziono trzy cząsteczki, które mogą być punktem wyjścia dla syntezy skutecznych inhibitorów. Wartościowym elementem pracy jest graficzne przedstawienie, w jaki sposób inhibitor lokuje się w strukturze helikazy SARS. Praca jest monoautorska.

Praca [H3] poświęcona jest stworzeniu skali hydrofobowości dla 8000 tripeptydów, dla której punktem wyjścia są statystyczne wartości hydrofobowości pojedynczych aminokwasów. Skala ta wiąże deskryptor ACD/logP dla tripeptydu, jako średniej ważonej wartości ACD/logP dla składowych aminokwasów, ze skalą Kyte-Doolittle (KD). W samej pracy ani w autoreferacie nie wyjaśniono, jakie są wspomniane wagi. Następnie nową skalę optymalizowano, aby zbliżyć ją do skali KD. Jednak nigdzie nie można znaleźć jednoznacznego opisu optymalizacji. Jest to tym bardziej sprzeczne z zasadami publikowania wyników naukowych, że autor proponuje nową skalę hydrofobowości jako alternatywę (uzupełnienie?) skali KD. Oryginalna praca Kyte-Doolittle z 1982 roku liczy 28 stron, na których wszystkie założenia metody są szczegółowo wyjaśnione. Nowa propozycja ogranicza się do kilku ogólników i tabeli, której nie można niezależnie sprawdzić. W autoreferacie drażni niepoprawne używanie przez Kandydata nazwy skali Kyte-Doolittle. Udział Kandydata w tej pracy wynosi 65% i jest dominujący.

Praca [H4] ma charakter przeglądowy. Pokazuje skuteczność różnych metod modyfikacji kluczowych fragmentów cząsteczek w celu otrzymania nowych efektywnych inhibitorów białek wirusów. Potwierdza erudycję Kandydata w obszarze rozprawy habilitacyjnej, jednak brak w niej oryginalnych wyników własnych. Praca jest współautorska, udział Kandydata wynosi 50%.

Kolejna z ocenianych prac [H5] wykorzystuje umiejętności Kandydata przeszukiwania dużych baz danych. Istotnym elementem oryginalnym jest stworzony przez Kandydata program fastaUniqAASeq.pl, który pozwala sortować peptydy według różnych kryteriów, co ma znaczenie dla dużych baz danych. Pokazano, że rozkład sekwencji peptydów we wszystkich znanych sekwencjach białkowych jest zdefiniowany rozkładem normalnym czyli losowy. Wynik ten powiązano z koncepcją Darwina roli przypadkowości w procesie ewolucji. Jednak trudno uznać ten wniosek za oryginalne osiągnięcie naukowe. Spore fragmenty tej pracy są zbieżne z autoreferatem i podsumowują inne wyniki. Szkoda że w pracy brakuje elementów ułatwiających śledzenie toku rozumowania, np. nie podano wartości offsetu przy poszukiwaniu sekwencji aminokwasów (czy wynosi on 2?). Udział autora oceniony jest na 80%.

Ostatnia z prac [H7] opublikowana w 2014 lub 2015 roku wypełnia olbrzymią lukę w badaniach będących przedmiotem rozprawy habilitacyjnej, ponieważ poprzednia praca ukazała się w 2010 roku. Jak wspominałem wcześniej, praca ta ukazała się w niszowym czasopiśmie Open Source nie indeksowanym w żadnej bazie światowej. Autor ponownie pokazuje, że zręcznie korzysta z dużych baz danych i znajduje pewne korelacje fizykochemiczne pomiędzy związkami o charakterze leczniczym a trójpeptydami. Jednak wnioski wskazujące na leczniczy charakter spożywanych przez ludzi przetworzonych białek nie są zbyt oryginalne. Autor ocenia swój udział na 70%.

Uważam że w przedstawionych 6 pracach można doszukać się próby rozwiązania istotnego problemu badawczego. Jednak osiągnięcie to jest zaciemnione przez niezbyt starannie napisany autoreferat, w którym najistotniejsze wyniki podsumowano w jednym akapicie, a zagadnienia oczywiście przedstawiono w dużych tabelach i dość oczywistych rysunkach przeniesionych prosto z prac. Same prace nie układają się w logiczny schemat pokazujący, jak w okresie od 2007 do 2015 roku autor zbliżał się do przedstawienia rozwiązania postawionego problemu. Autor udowodnił tylko swoją biegłość w posługiwaniu się narzędziami informatycznymi.

Dorobek dydaktyczny i organizacyjny

Od początku pracy na Wydziale Chemii UAM Krystian Eitner angażował się w publikowanie prac o znaczeniu aplikacyjnym w celu upowszechniania wiedzy chemicznej, działań na rzecz ochrony środowiska, upowszechniania zasad bezpiecznej pracy w laboratorium chemicznym. Przed doktoratem był współautorem książek "Popioły z elektrociepłowni, surowiec czy odpady przemysłowe ?", "Zastosowanie szybkich testów analitycznych w badaniach środowiskowych." , „Odpady paleniskowe z elektrociepłowni poznańskich - właściwości fizykochemiczne oraz zastosowania". Pracą o znaczeniu praktycznym jest "Wanad - właściwości, występowanie, zastosowanie, toksyczność, oznaczanie." opublikowana w czasopiśmie „Chemik” w 1997 roku.

Kandydat przygotował części podręczników lub skryptów dydaktycznych "Ćwiczenia laboratoryjne z chemii ogólnej i analitycznej dla studentów chemii i ochrony środowiska", "Fizykochemiczne podstawy życia", „Kinetyka i mechanizm reakcji związków makrocyclicznych w roztworach”, „Bezpieczne Laboratorium Chemiczne”(wydanie drukowane i elektroniczne), „Zastosowanie obliczeń teoretycznych w badaniach związków

o znaczeniu biologicznym, Chemiczne aspekty badań środowiska”. Współpracował z Naukowym Kołem Chemików.

Po uzyskaniu stopnia doktora dr K.Eitner kontynuował prace upowszechniające wiedzę o chemii dla uczniów „I Ty to potrafisz” oraz studentów i osób pracujących, m.in. we współautorskich pracach „Higiena i bezpieczeństwo pracy w laboratorium, r 3.3. Zasady bezpiecznej pracy w laboratorium chemicznym, r.4.3. Zagrożenia fizyczne w laboratorium”, „Materia zawieszona – zanieczyszczenie środowiska naturalnego”, „Pyły - niedoceniane zanieczyszczenie środowiska”, „Szkodliwe działanie pyłów”, „Pyłowe zanieczyszczenia powietrza”.

Podsumowanie

W podsumowaniu muszę stwierdzić, że w dorobku dr Krystiana Eitnera część dydaktyczna, popularyzatorska, organizacyjna stwarza zdecydowanie lepsze wrażenie niż całość dorobku naukowego. Szczególnie dotyczy to okresu po doktoracie.

Podsumuję w punktach moje podstawowe zastrzeżenia:

- 1) Przedstawiony cykl prac, [H1]-[H9], nie jest jednorodny i nie przedstawia systematycznego rozwiązywania postawionego problemu badawczego.
- 2) Publikacja [H6] nie ma żadnego związku ze zdefiniowanym przez Autora problemem badawczym, ponieważ dotyczy standardowych obliczeń kwantowo-mechanicznych dla heksapeptydu. Nie wszystko, co dotyczy peptydów można włączać do rozprawy habilitacyjnej.
- 3) Próba dołączenia do cyklu prac 2 patentów jest szczególnie wątpliwa, bo zagadnienia utylizacji odpadów zawierających siarkę wiążą się z tematyką pracy habilitacyjnej tylko tym, że niektóre aminokwasy także zawierają siarkę.
- 4) Z sześciu prac, które dotyczą tematyki rozprawy [H1-H5, H7], tylko 3 opublikowane zostały w czasopiśmie uwzględnianym w bazach światowych.
- 5) Poszukiwanie korelacji pomiędzy peptydami a związkami o charakterze leków zostało ograniczone do stworzenia narzędzi informatycznych pozwalających na takie badania, ale nie doprowadziło do uzyskania nietrywialnych wyników badawczych.
- 6) Prace [H1-H5, H7] uzyskały do kwietnia 2016 roku według Web of Science łącznie tylko 5 cytowań.

7) Całkowity dorobek publikacyjny Kandydata po doktoracie (6 prac) jest zdecydowanie niewystarczający.

Uważam, że przedstawiona do oceny rozprawa habilitacyjna dr Krystiana Eitnera nie spełnia warunków określonych w Ustawie z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30 października 2015 roku, a w szczególności określonego w Art. 16 ust. 1 Ustawy warunku, że osiągnięcie naukowe stanowi znaczny wkład autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej.



Prof. dr hab. Marek Kręglewski