Wrocław University of Technology

Wrocław 9.06.2015

Dr hab. Rafał Latajka, Prof. PWr.
Zakład Technologii Organicznej i Farmaceutycznej
Wydział Chemiczny
Politechnika Wrocławska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
rafal.latajka@pwr.edu.pl

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Marcina Nowosielskiego pt.

„Wykorzystanie metod obliczeniowych mechaniki klasycznej i kwantowej w komputerowo wspomaganym projektowaniu leków"

Komputerowo wspomagane projektowanie leków (CADD – Computer Aided Drug Design) jest stosunkowo nową i dynamicznie rozwijającą się dziedziną z pogranicza chemii i biochemii. Właśnie w ten nurt badań wpisuje się recenzowana rozprawa doktorska, która jest poświęcona zastosowaniu metod obliczeniowych mechaniki klasycznej i kwantowej w tej właśnie dziedzinie. Praca doktorska została wykonana pod kierunkiem dr hab. Marcina Hoffmanna, Prof. UAM na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Promotorem pomocniczym pracy jest dr Krystian Eitner.

Rozprawa doktorska ma dość nowatorski i nietypowy układ tzw. „spinki", a zatem cała podstawa merytoryczna i osiągnięcia naukowe stanowią cztery publikacje opatrzone odpowiednim wstępem literaturowym i komentarzem. Zaprezentowana do recenzji rozprawa jest zatem krótsza od standardowych i liczy 49 stron oraz zawiera 128 cytowan literaturowych. Układ pracy jest daleki od klasycznego i opiera się na 8 rozdziałach – trudno tutaj jednak podzielić rozprawę na konkretne części – Autor w dość oryginalny sposób opisuje poruszane w doktoracie zagadnienia jak i istniejący stan wiedzy i metodologie. O ile układ pierwszych pięciu

rozdziałów oraz ich tytuły jasno określają o czym będzie pisał Autor, o tyle tytuły Rozdziału 6 „Pratkyka" oraz 7 „Dokąd teraz?" budzą u Recenzenta duże wątpliwości. Czy nie lepiej byłoby zastosować dla rozdziału 7 jakże standardowy tytuł „Podsumowanie i perspektywy"? Dodatkowo intergralną częścią pracy doktorskiej jest podstawa prawna, lista opublikowanych artykułów (stanowiących podstawę rozprawy), streszczenie (z przyczyn nieznanych Recenzentowi napisane jako jedyny rozdział w języku angielskim) oraz załącznik z oświadczeniami współautorów publikacji. Niestety ten pierwszy ogląd układu pracy ujawnia jej dwa dość poważne mankamenty – po pierwsze Autor w sposób jasno wydzielony z reszty tekstu rozprawy nie precyzuje celu swojej pracy – wynika on jedynie z jej kontekstu. Po drugie Doktorant co prawda zamieszcza listę publikacji stanowiących podstawę rozprawy ale nie dołącza ich już do samego tekstu pracy. Oczywistym jest, ze publikacje te są dostępne w bazach danych ale jeśli stanowią one sens całego doktoratu to takie niedopatrzenie można traktować jako dużą niezręczność.

Podstawą recenzowanej pracy doktorskiej są cztery artykuły opublikowane w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Odpowiednio są to: *Journal of Computational Chemistry* (IF=3.601), *Journal of Chemical Information and Modeling* (IF=4.068), *Journal of Molecular Modeling* (IF=1.867) oraz *Organic & Biomolecular Chemistry* (IF=3.487). Autor określił swój udział w realizacji wszystkich prac, a z zamieszczonych na końcu rozprawy oświadczeń współautorów wynika, że Jego rola w ich realizacji była znacząca. Co ciekawe, wśród oświadczeń współautorów nie doszukałem się oświadczeń Promotora doktoratu, a Promotor pomocniczy, dr Krystian Eitner nie jest współautorem żadnej z nich.

Wszystkie prace stanowiące podstawę rozprawy prezentują bardzo wysoki poziom naukowy, a ich sumaryczny IF wynosi 13.023 co mówi samo za siebie. W tej sytuacji jako Recenzent czuję się w pewnym stopniu zwolniony z obowiązku oceniania samych artykułów, które znalazły uznanie w tak renomowanych czasopismach, a ograniczę się jedynie do krótkiego skomentowania ich zawartości.

Pierwsza w sensie chronologicznym jest praca opublikowana w roku 2008 w *Organic & Biomolecular Chemistry*. W pracy tej Autorzy wykorzystują metody DFT do badania mechanizmów interkonwersji formy kwasowej i laktonowej atrovastatyny (ATV). Wkład Doktoranta polegał tutaj na wykonaniu większości obliczeń, analizie wyników i przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kolejny artykuł opublikowany w roku 2011 w *Journal of Molecular Modeling* – zastosowano tutaj metody DTF oraz MP2 do badania wpływu podstawników na swobodę konformacyjną skwalenu oraz ich wpływu na proces cyklizacji i syntezy steroli. W tej publikacji

Doktorant opracował ogólną koncepcję pracy, wykonał większość obliczeń i analiz wyników oraz opracował jej manuskrypt.

Trzecia z kolei publikacja, stanowiąca podstawę rozprawy doktorskiej, to artykuł z roku 2011 opublikowany *Journal of Chemical Information and Modeling,* który dotyczy badania mechanizmu inhibicji epoksydazy skwalenowej przez terbinafinę. Praca jest klasycznym przykładem zastosowania metod modelowania molekularnego, dynamiki molekularnej oraz metod DFT do określenia mechanizmu inhibicji enzymu. Jest to w odróżnieniu do dwóch pierwszych prac (gdzie autorami byli jedynie Doktorant i Promotor) praca wileoautorska ale stanowi wzorcowy przykład zastosowania szerokiej gamy metod obliczeniowych do rozwiązania konkretnego problemu naukowego. Doktorant określa swój udział w realizacji pracy jako przeprowadzenie symulacji dynamiki molekularnej, wykonanie obliczen kwantowo-mechanicznych oraz opracowanie manuskryptu, a zatem jest on dość znaczący.

Ostatnia z cyklu prac, opublikowana w roku 2013 w *Journal of Computational Chemistry*, to kolejna publikacja gdzie przedmiotem badań był mechanizm inhibicji enzymu – w tym wypadku syntetazy pantotenowej *Mycobacterium tubertculosis* (MTB) - przez inhibitory z grupy sulfonamidów. W tym wypadku również zastosowano całą gamę metod obliczeniowych – przez modelowanie molekularne, dynamikę molekularną aż po metody kwantowo mechaniczne. W tym wypadku Doktorant określa swój udział praktycznie we wszystkich etapach realizacji projektu – od zaproponowania koncepcji badan aż do opracowania manuskryptu.

Przechodząc do oceny dołączonego do publikacji wstępu teoretycznego Recenzent musi stwierdzić, że budzi on bardzo mieszane odczucia. Pierwsze pięć rozdziałów - odpowiednio: **Od autora, Zarys zagadnienia, Mechanika kwantowa, Mechanika klasyczna, Wirtualne badania przesiewowe** - stanowi dość spójny ciąg w którym Autor wprowadza czytelnika w zagadnienia, podaje najbardziej istotne dla sensu pracy wiadomości dotyczące podstaw mechaniki kwantowej i klasycznej aby następnie gładko przejść do opisu stosowanych procedur badawczych.

Kolejny rozdział, o nieco moim zdaniem niefortunnym tytule **Praktyka** to komentarz Autora na temat wykonanych przez Niego badań w kontekście aktualnego stanu wiedzy. Rozdział ten jest napisany dość dobrze i czyta się go bardzo przyjemnie jednak brakuje mi tu rozwinięcia wątków dotyczących nie tyle metodologii co znaczenia konkretnych problemów naukowych, którymi zajmował się Doktorant – na przykład pełniejszego opisu stanu wiedzy na temat badanych enzymów.

Największą porażką prezentowanej rozprawy jest bez wątpienia Rozdział 7 – pomijam już dość specyficzny komentowany przez mnie wcześniej tytuł – **Dokąd teraz?** W moim odczuciu rozdział ten powinien stanowić podsumowanie rozprawy, a tymczasem Autor pokusił się o snucie dywagacji na temat metod obliczeniowych, przy czym prowadzone sa one na tak wysokim stopniu ogólności, ze chyba lepiej jakby ich w ogóle nie było.

Podsumowując swoją opinię o pracy chciałbym wyraźnie stwierdzić, że wysoko oceniam poziom naukowy rozprawy doktorskiej, w której jest dużo oryginalnych wyników. Poparciem mojego stwierdzenia jest fakt opublikowania otrzymanych rezultatów w postaci czterech arykułów w renomowanych czasopismach. Doktorant nie ustrzegł się kilku drobnych niedociągnięć językowych i typograficznych jak również określeń żargonowych. Oczywistym jest jednak, że takie mankamenty są nieuniknione i nie mają one żadnego wpływu na stronę merytoryczną pracy. Jedyne poważne zastrzeżenia budzi u mnie sam układ pracy i sposób opisu oraz podsumowanie otrzymanych rezultatów. Recenzent musi przyznać, że z dużym zaciekawieniem rozpoczął lekturę tej rozprawy doktorskiej i nie chodziło tu jedynie o aspekt merytoryczny ale również o fakt, ze jest to pierwsza tego typu praca doktorska z która miałem do czynienia. Niestety, z dużą przykrością musze stwierdzić, że po przeczytaniu niniejszego dzieła utwierdziłem się w przekonaniu, że tego typu formuła rozprawy nie jest najlepszym rozwiązaniem chodzi o rozprawy doktorskie i nadal pozostaję zdecydowanym zwolennikiem prac pisanych w formie klasycznej.

Przechodząc do końcowej oceny recenzowanej rozprawy doktorskiej stwierdzam, że stanowi ona wartościowy wkład do badań nad komputerowo wspomaganym projektowaniem leków. Uzyskane wyniki są bardzo interesujące i znacznie poszerzają naszą wiedzę na temat metodologii tych badań.

Oceniając wysoko poziom badań naukowych przedstawionych w rozprawie doktorskiej w konkluzji wyraźnie stwierdzam, że przedstawiona przez Doktoranta rozprawa spełnia wszystkie warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w ustawie o stopniach i tytułach naukowych z dnia 14 marca 2003 r. i wnoszę o dopuszczenie mgr Marcina Nowosielskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rafał Latajka

dr hab. Rafał Latajka, Prof. Pwr.