



Prof. dr hab. Maciej Kubicki

Poznań, 12 maja 2022

Zakład Krystalografii

Wydział Chemii UAM

Recenzja

rozprawy doktorskiej przedstawionej przez p. mgr Monikę Wanat

Pani mgr Monika Wanat przedstawiła rozprawę doktorską, wykonaną pod kierunkiem profesorów Krzysztofa Woźniaka i Rafała Sicińskiego, zatytułowaną *Applications of X-Ray Structural Analysis and Quantum Crystallography Methods in Studies of Crystals of Substances with Potential Pharmaceutical Importance* (Zastosowanie rentgenowskiej analizy strukturalnej i metod krystalografii kwantowej w badaniach kryształów związków o potencjale farmaceutycznym).

Rozprawa p. mgr Wanat jest cyklem pięciu publikacji, opatrzonym dość zdawkowym wprowadzeniem. O wprowadzeniu później, zacznę od opisu i oceny cyklu prac. Zdaje się, że zdania na temat zakresu aktywności recenzenta przy pracy napisanej w takiej formie są różne. Ja osobiście uważam, pamiętając o tym, że prace były już oceniane przez recenzentów w czasopismach (a znając trochę zwyczaje Acta Crystallographica i Crystal Growth and Design, nie mam wątpliwości co do ich fachowości), że nie jest konieczna ocena poprawności merytorycznej. Zajmę się, wobec tego, raczej właśnie opisem najważniejszych wyników zebranych w rozprawie publikacji i próbą określenia wkładu Doktorantki. Wkład ten jest niewątpliwym w świetle załączonych oświadczeń współautorów. Profesor Woźniak w swoim oświadczeniu opisuje p. Wanat jako osobę o dużej niezależności naukowej, a także dobrze zorganizowaną i konsekwentną – kto może to lepiej

wiedzieć? Ta opinia znajduje potwierdzenie w publikacjach... chociaż niestety nieco mniej we Wprowadzeniu ;-)

Pierwsze dwie publikacje poświęcone są problemom metodologicznym, związanym z tzw. krystalografią kwantową, krystalografią poza przybliżeniem niezależnych, sferycznie symetrycznych atomów. Ta szybko rozwijająca się – między innymi, a nawet szczególnie, w ośrodku warszawskim – gałąź rentgenografii strukturalnej ma w zamyśle pozwolić na pełniejsze wykorzystanie informacji zawartej w danych dyfrakcyjnych, także w przypadku niedostępności danych wysokorozdzielczych. Prace opublikowane w 2021 roku w *Acta Crystallographica part B* i *Molecules* opisują porównanie i walidację różnych modeli, używanych do wyjścia poza klasyczną rentgenografię: model multipolowy (Multipolar Model, MM), metodę atomów Hirshfelda (Hirshfeld Atom Refinement, HAR), model przenaszalnych atomów asferycznych (Transferable Aspherical Atom Model, TAAM) i model deformacyjnej gęstości elektronowej zorientowanej na wiązania (Bond-Oriented Deformation Density, BODD). Wyniki uzyskane w każdej z metod dla trzech racjonalnie wybranych związków (tricyklicznego imidu, ksylitolu i metylouracylu) były porównywane z modelami strukturalnymi, uzyskanymi z danych dyfrakcji neutronów; warto dodać, że dane dla jednego z badanych związków były zebrane dla celów tej publikacji we współpracy z dr. Matthiasem Gutmannem z ISIS Neutron and Muon Source w Rutherford Appleton Laboratory i – jak rozumiem – p. Wanat wykonała obliczenia z tymi danymi związane.

Szczególnie cennym wynikiem zawartym w pierwszej publikacji jest moim zdaniem wykazanie, że modele te (poza MM) mogą być udokładniane również przy pomocy danych o standardowej rozdzielczości, uzyskanych za pomocą promieniowania $\text{CuK}\alpha$. Co więcej, porównując tak otrzymane wyniki z uzyskanymi przy pomocy fizycznie zebranych danych wysokorozdzielczych, Autorzy wskazali również źródła i efekty błędów systematycznych powodowanych ograniczoną liczbą danych, na przykład większych wartości anizotropowych parametrów przemieszczenia (Atomic Displacement Parameters, ADPs), mniejszych maksimum i większych minimum na mapach resztkowej gęstości elektronowej, oraz pokazali, że te błędy są znacznie mniejsze w porównaniu z modelem atomów niezależnych. Porównanie map resztkowych gęstości elektronowej wyraźnie dowodzi,

że zastosowanie takich zaawansowanych metod umożliwia uwzględnienie w modelu informacji zawartych w danych doświadczalnych, a pomijanych w modelu IAM.

Druga publikacja kontynuuje tę analizę, dla tych samych związków modelowych, rozciągając ją na systematyczną analizę wpływu sposobu modelowania drgań atomów wodoru oraz – z drugiej strony – na parametry rozkładu gęstości elektronowej. Wyniki wskazują na to, że parametry geometryczne są bliższe otrzymanym za pomocą dyfrakcji neutronów po udokładnianiu metodami MM i TAAM; wydaje się również, że lepsze parametry opisujące anizotropowe drgania atomów wodoru uzyskać można stosując metodę NoMoRe (Normal Mode Refinement) w porównaniu z uzyskiwanymi za pomocą bardziej popularnego SHADE.

Pytanie: jakie więzy były używane w metodach MM i TAAM? Jak bardzo wpłynęły one na wniosek o lepszym dopasowaniu geometrii w tych przypadkach do wyników neutronograficznych?

Kolejne trzy publikacje (Crystal Growth and Design z 2018, Molecules z 2020 i 2022) opisują badania strukturalne analogów witaminy D i ich produktów pośrednich, połączone z obliczeniami energii oddziaływań i z zastosowaniem metod krystalografii kwantowej. Pierwsza praca, najbardziej klasyczna, podaje między innymi wyjaśnienie niemal dwudziestoletniej zagadki związanej z występowaniem konformacji krzesłowej α w pierścieniu A; większość analogów witaminy D przyjmuje konformację krzesłową β - powody występowania np. w takalcytolu innej konformacji (α) były nieznane. Analiza związków badanych w tej pracy oraz danych z bazy danych CSD pozwoliły na postawienie dobrze uzasadnionej hipotezy, że konformacja α jest możliwa, gdy grupy hydroksylowe w pierścieniu A są połączone niebezpośrednim wiązaniem wodorowym (np. przez cząsteczkę wody czy grupę hydroksylową łańcucha bocznego), albo gdy są one zablokowane lub nieobecne. Obliczenia kwantowomechaniczne pokazały, że – jak można się było spodziewać – konformacja β jest energetycznie korzystna.

W drugiej publikacji (Molecules, 2020) na podstawie badań strukturalnych i analizy energii oddziaływań w sieci kryształu wykazano, że w zasadzie istnieje bezpośredni związek między energiami produktów pośrednich i finalnych analogów witaminy D, a więc można próbować przewidywać właściwości tych ostatnich za pomocą badań produktów pośrednich.

Pytanie. Czy próbowano zastosować te analogie do przewidywania konkretnych własności (np. biologicznych) związków, dla których nie udawało się uzyskać kryształów o jakości odpowiedniej do badań strukturalnych?

Trzecia praca (Molecules, 2022) jest bezpośrednio związana z krystalografią kwantową. Opisuje ona struktury kryształów dwóch produktów pośrednich analogów witaminy D, dla których uzyskano wysokorozdzielcze dane (chyba w tabeli 5 coś się nie zgadza w maksymalnej wartości kąta θ dla Syn-1G) i użyto modelu multipolowego do opisu rozkładu gęstości elektronowej, oraz dwóch analogów witaminy D, w których użyto danych standardowych i modelu TAAM. Wykazano przydatność tej drugiej metody w uzyskaniu informacji o szczegółach rozkładu gęstości elektronowej w przypadku niedostępności danych wysokorozdzielczych.

Pytanie: chciałbym prosić o dokładniejsze opisanie różnic w wykresach fraktalnych (ss. 65, 109) i analizę źródeł tych różnic.

Wracając na chwilę do wprowadzenia... Jego zdawkowość można zobaczyć już w zestawieniu „objętościowym”. Strony od 1 do 10 to strona tytułowa, podziękowania, spis publikacji. Kolejne dwie strony to Abstract, dalej trzystronicowe streszczenie po polsku. Do strony 20 mamy jeszcze spisy treści i skrótów. Strony od 21 do 41 poświęcone są opisowi tematyki... (z trzycentymetrowym marginesem ;-)). Po pięciu publikacjach następuje trzystronicowe podsumowanie, bardzo dobrze zredagowany spis literatury, oświadczenia współautorów ... i 170 stron dodatkowych danych, dołączonych do publikacji jako materiały uzupełniające. Tak więc, licząc życzliwie, około 10% objętości pracy to komentarz odautorski.

Oczywiście jest to wynikiem wyboru takiej formy rozprawy doktorskiej, ale we mnie pozostaje niedosyt. Niedosyt tym większy, że prace są bardzo ciekawe, wiedza Autorki z pewnością głęboka i można było liczyć na lepiej zredagowane wprowadzenie – które pozwoliłoby w pełni docenić osobisty wkład Doktorantki w przedstawiony cykl publikacji. Oczywiście deklaracje współautorów tę sprawę wyjaśniają, świadcząc o tym, że wkład p. Wanat jest bezdyskusyjny, ale – powtórzę się – mam pewien niedosyt i niepokój.

Wprowadzenie jest na dodatek napisane bardzo nierówno; obok ciekawie i z polotem napisanych fragmentów zdarzają się i słabsze... na przykład, zupełnie nie

rozumiem celowości opisu wygaszeń systematycznych (s. 25). Pewne niedociągnięcia językowe i redakcyjne trochę utrudniają lekturę, ale nie dopełnię czegoś, co nazywa się z nieznanymi mi powodów „recenzenckim obowiązkiem” i nie będę wyliczał pomylek.

Chciałbym prosić Doktorantkę o odpowiedzi na zadane wyżej pytania, a także o opinię w następującej sprawie:

Jakie jest realne znaczenie metod krystalografii kwantowej? W jaki sposób poprawienie wyników uzyskanych dla danych o standardowej rozdzielczości może wpłynąć na nasze rozumienie takiej struktury? Inaczej mówiąc: jakie korzyści te metody mogą przynieść niefachowcowi: chemikowi syntetykowi, biochemikowi, specjaliście od nowych materiałów?

Podsumowując:

Prace zamieszczone w dysertacji p. mgr Wanat dowodzą, że potrafi Ona posługiwać się bardzo zróżnicowanym arsenalem narzędzi analizy strukturalnej, zarówno w zakresie eksperymentu, jak i obliczeń i teorii. W szczególności wrażenie robi swoboda stosowania różnych modeli gęstości elektronowej, różnych metod szacowania anizotropowych drgań atomów wodoru, metod chemii kwantowej, a także nowych, użytecznych funkcjonalności wprowadzanych przez zespół krystalograficznej bazy danych CSD czy systemu Crystal Explorer. Doceniam też umiejętności Doktorantki w „klasycznej” rentgenografii strukturalnej – analiza oddziaływań i upakowania w trzech publikacjach dotyczących analogów witaminy D jest naprawdę wysokiej jakości. To samo zresztą dotyczy analizy czynników decydujących o konformacji pierścienia A.

Nie mam wątpliwości, że p. Wanat jest dojrzałym i aktywnym naukowcem, potrafiącym stawiać pytania i znajdować sposoby, by uzyskać sensowne i wiarygodne odpowiedzi. Świadczy o tym dodatkowo dorobek publikacyjny Doktorantki oraz imponująca lista nagród, stypendiów i wyróżnień.

Na podstawie szczegółowej analizy rozprawy zatytułowanej „*Applications of X-Ray Structural Analysis and Quantum Crystallography Methods in Studies of Crystals of Substances with Potential Pharmaceutical Importance*” stwierdzam, że rozprawa ta spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim w Ustawie z dnia 3 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2018 r., poz. 1669). Wnoszę tym samym o dopuszczenie Pani mgr Moniki Wanat do publicznej dyskusji nad rozprawą doktorską.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'M. Wanat', is centered on the page.