



**Dr Pawel Dydio**

Yusuf Hamied Department of Chemistry  
University of Cambridge  
Lensfield Road  
Cambridge  
CB2 1EW, UK

### **Recenzja rozprawy doktorskiej M.Sc. Ahmada Makkawiego**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska M.Sc. Ahmada Makkawiego zatytułowana „*Computer-Assisted Discovery Of Unprecedented One-Pot Reactions And Functional Analogs*” została przygotowana w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem prof. Bartosza A. Grzybowskiego. Praca ma formę monotematycznego cyklu publikacji z komentarzem. Na trzon rozprawy składają się dwie prace: artykuł w *Nature Communications* z 2024 roku dotyczący systematycznego, komputerowego odkrywania reakcji wieloskładnikowych oraz artykuł w *Chemical Science* z 2025 roku poświęcony przyspieszonym generowaniu analogów strukturalnych znanych leków z potencjalnie ulepszonymi właściwościami biologicznymi. Komentarz towarzyszący spina oba wątki i pozwala odczytać je jako spójny program badawczy. W tej formule szczególne znaczenie ma jasne przedstawienie wkładu doktoranta, co w pracy zostało zrealizowane: autor rozdziela zadania eksperymentalne i obliczeniowe oraz dołącza oświadczenia współtwórców.

Rozprawa wpisuje się w linię badawczą zespołu prof. Grzybowskiego, od lat kształtującego czołówkę światową w obszarze komputerowo wspomaganey syntezy organicznej. W tym przypadku unikalna synergia kompetencji obejmuje zarówno kodowanie reakcji, projektowanie algorytmów i modelowanie kinetyczne, jak i praktyczną chemię syntetyczną. Z tego podejścia wyrasta platforma *Allchemy*, zestaw modułów do planowania retrosyntezy i syntezy w przód, analizy złożonych przegrupowań karbokationów lub sieci reakcji w warunkach ‘origin of life’, oraz (ostatnio) eksploracji przestrzeni mechanistycznych z użyciem etapów elementarnych oraz projektowania i oceny kandydatów na leki. Warto podkreślić, że projekty tego typu są z natury zespołowe, wymagają współpracy badaczy o odmiennych profilach, a efekt w postaci publikacji wieloautorskich nie odzwierciedla w prosty sposób wkładu pojedynczych osób. W związku z tym praca M.Sc. Makkawiego nie jest typową rozprawą z zakresu klasycznej syntezy organicznej, gdzie dominują wąskie, jednoosobowe projekty. Jest świadectwem uczestnictwa w dużym, interdyscyplinarnym przedsięwzięciu, w którym autor odpowiadał przede wszystkim za stronę eksperymentalną, a narzędzia obliczeniowe stanowiły komponent wykorzystywany we współpracy ze specjalistami rozwijającymi te algorytmy.

Cele rozprawy są jasno wyartykułowane we wstępie, a ich przejrzyste sformułowanie na stronach 12–13 ułatwia lekturę całej pracy. Pierwszy cel dotyczy wykorzystania modułu Mech platformy *Allchemy* do identyfikacji nowych reakcji wieloskładnikowych i sekwencji one-pot, z naciskiem na weryfikację przewidywań algorytmu w praktyce laboratoryjnej. Drugi cel obejmuje wykorzystanie modułu Analog do uzyskiwania analogów znanych leków – przez zaprojektowanie, syntezę i podstawową charakterystykę wybranych cząsteczek. Oba wątki łączy potrzeba naturalnego sprzęgnięcia złożonej wielowątkowej analizy i przewidywań komputerowych z eksperymentem, tak by dowieść, że narzędzia algorytmiczne mogą nie tylko porządkować wiedzę chemiczną, lecz także inspirować realne odkrycia.

Część literaturowa jest zwięzła, ale tematycznie rozległa. Autor omawia rolę reakcji wieloskładnikowych i procesów jednoetapowych w nowoczesnej syntezie, wskazując ich przewagi ze względu na ekonomię atomową, minimalizację operacji separacyjnych i aspekt „green chemistry”. Zarysowuje podstawy projektowania związków bioaktywnych, w tym regułę pięciu Lipinskiego, pojęcie drug-likeness, wskaźniki jakości cząsteczek oraz różnice między bibliotekami HTS i nowszymi koncepcjami bibliotek opartych o racjonalny dobór bloków. Wreszcie szkicuje ewolucję komputerowo wspomaganą syntezę, od klasycznych systemów regułowych po narzędzia oparte na uczeniu maszynowym. Ten przekrój, choć bardzo krótki, wykracza poza kanon przeciętnego doktoratu syntetycznego i może stanowić wartość dodaną dla czytelnika spoza najbliższej specjalizacji. Zarazem, przez dość ściśle splecenie z własnymi wynikami, wprowadzenie chwilami traci klarowny podział na „literaturę” i „dyskusję”, co może nieco utrudniać orientację.

Najobszerniejsza część pracy to dyskusja osiągnięć. W pierwszym projekcie autor, pracując ramię w ramię z członkami zespołu odpowiedzialnymi za algorytmy, korzystał z modułu Mech do selekcji i oceny kandydatów na nowe sekwencje MCR i one-pot, po czym dokonywał ich eksperymentalnej weryfikacji. W praktyce polegało to na syntezie wytypowanych układów szkieletowych, w tym układów trójcyklicznych, oraz na badaniu czynników rozstrzygających o przebiegu konkurujących ścieżek mechanistycznych. Na uwagę zasługuje wyraźne akcentowanie roli warunków reakcji, przykładowo, rola HMPA w różnicowaniu dróg addycji bezpośredniej i sprzężonej, oraz systematyczne śledzenie i interpretacja produktów ubocznych przewidywanych przez oprogramowanie. Zbieżność wyników doświadczalnych z predykcjami komputerowymi pokazuje, że nawet jeśli optymalizacja warunków nadal (niestety) należy do chemika-eksperymentatora, to przesiew i hierarchizacja hipotez mechanistycznych mogą być dziś skutecznie wspierane przez algorytmy.

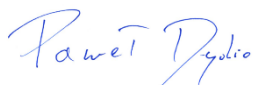
Drugi projekt przenosi ciężar rozważań na pole chemii (nowych) leków. Moduł Analog wykorzystano do zaprojektowania i zsyntetyzowania serii analogów dwóch znanych leków: ketoprofenu i donepezyli. Autor otrzymał i przebadął wiązanie kilku–kilkunastu pochodnych, z których część osiąga parametry porównywalne z cząsteczkami macierzystymi, a nawet nieco je przewyższa. Jest to ważny praktycznie dowód, że pipeline łączący manipulacje strukturalne, ograniczoną retrosyntezę i prowadzenie syntezy w przód może prowadzić do realnie ważnych kandydatów na nowe (ulepszone) leki. W tym miejscu warto jednak odnotować nieścisłość terminologiczną: w tekście dość swobodnie używa się pojęcia „bioizostery”, podczas gdy w szeregu przypadków stosowne byłoby raczej mówić o analogach, homologach czy prostych pochodnych. Bioizosteria w klasycznym rozumieniu oznacza podstawienia grupami o zbliżonych właściwościach fizykochemicznych prowadzących do zachowania lub przewidywalnej modyfikacji aktywności biologicznej; nie każda zamiana strukturalna spełnia ten warunek.

Narracja w części dyskusyjnej miejscami zbyt ściśle podąża za publikacjami źródłowymi i przybiera postać kompilacji fragmentów zamiast syntetycznego streszczenia z komentarzem. Bardziej wyraziste oddzielenie wyników własnych od przeglądu wcześniejszych elementów pipeline’u oraz podanie w jednym miejscu mocnych i słabszych stron zastosowanego podejścia ułatwiłoby lekturę. Od strony redakcyjnej drobną niedogodnością jest też okazjonalne użycie pierwszej osoby liczby mnogiej, co w pracy o charakterze wieloautorskim bywa zrozumiałe, ale może rozmywać indywidualny wkład w przypadku pracy doktorskiej. Na szczęście autor wprost porządkuje zakresy odpowiedzialności i odsyła do oświadczeń współtwórców, co pozwala klarownie zidentyfikować jego rolę: samodzielne prowadzenie prac syntetycznych i eksperymentalna walidacja ścieżek zaproponowanych przy współpracy z zespołem algorytmicznym. W szczególności należy doprecyzować, że doktorant nie zajmował się rozwijaniem samych narzędzi algorytmicznych; wykorzystywał je w porozumieniu i współpracy z osobami odpowiedzialnymi za ich konstrukcję i rozwój.

Część podsumowująca stawia wyniki w szerszej perspektywie i wskazuje kierunki dalszych badań. Autor przyjmuje ton ostrożny, miejscami aż nadto sceptyczny wobec potencjału automatyzacji. Sformułowanie, że narzędzia obliczeniowe nie są przeznaczone do zastąpienia chemika ani do eliminacji potrzeby optymalizacji parametrów reakcji, brzmi w 2025 roku zachowawczo. Historia uczy, że koncepcje uważane niegdyś za „science-fiction” – jak komputerowa retrosynteza, prognozowanie własności czy nawet projektowanie warunków – stopniowo stają się elementem codziennego warsztatu. Nie twierdzą, że rola chemika-eksperymentatora zniknie, ale granica między „wspomaganiem” a „substytucją” wybranych czynności będzie się przesuwac. Podobnie konkluzja, iż włączanie narzędzi komputerowych do rutynowej praktyki dopiero staje się niezbędne, wydaje się nieco spóźniona – wiele grup korzysta dziś rutynowo z rozbudowanych narzędzi chemioinformatycznych, a tendencja ta będzie się wyłącznie umacniać.

Ogólna ocena rozprawy jest pozytywna. Autor przekonująco pokazuje wartość synergii między algorytmami a eksperymentem, przez co wnosi istotny wkład w dwa nurty, które przez lata rozwijały się równolegle: komputerowe projektowanie reakcji i praktyczną syntezę. Co najważniejsze, wkład ten ma charakter materialny: nowe szkielety uzyskane i opisane w laboratorium oraz biblioteki analogów, które z powodzeniem przeszły podstawowe testy wiązania. Zastrzeżenia, które formułuję, dotyczą głównie sfery terminologiczno-redakcyjnej i akcentów w podsumowaniu; nie podważają one merytorycznej wartości osiągnięć. Jednocześnie precyzuję, że doktorant nie zajmował się rozwijaniem narzędzi algorytmicznych, a korzystał z nich we współpracy z ich twórcami. Natomiast jego zasadniczym, samodzielnym polem odpowiedzialności była synteza i eksperymentalna weryfikacja przewidywań.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca spełnia wymogi właściwej ustawy *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*. Na podstawie powyższej oceny wnoszę o dopuszczenie M.Sc. Ahmad Makkawi do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Pawel Dydio