



7 lipca 2025 r.

RECENZJA

**rozprawy doktorskiej mgr. Ahmada Makkawi
zatytułowanej**

***Computer-Assisted Discovery Of Unprecedented One-Pot Reactions And
Functional Analogs***

Przedstawiona do oceny praca, to kolejna rozprawa doktorska z grupy profesora Bartosza Grzybowskiego, która potrafi zachwycić nawet chemików, którzy mają dwie lewe ręce do syntezy (jak autor niniejszej recenzji). Jej ocena wymaga krótkiego rysu „historycznego”, żeby osadzić temat rozprawy w realiach obecnego rozwoju metod komputerowego wspomaganie syntez chemicznych w tej grupie badawczej. Z wielkim zadowoleniem odnotowuję, że ogromny sukces programu Chematica (obecnie Synthia, do którego dostęp można uzyskać w ramach subskrypcji od obecnego właściciela programu, firmy Merck) nie zatrzymał rozwoju metod wspomaganie komputerowego i obok „klasycznego” algorytmu retrosyntetycznego rozwijane są również alternatywne podejścia, które można by nazwać oddolnymi (planowanie produktów reakcji wychodząc z substratów) w ramach nowego projektu Allchemy.net wykorzystującego narzędzia sztucznej inteligencji. W recenzowanej pracy doktorskiej mgr Makkawi przedstawia badania związane z rozwojem dwóch modułów tego nowego narzędzia; Mech – służącego do projektowania nowych reakcji wieloskładnikowych (multicomponent reactions MRC) a także reakcji przebiegających bez wydzielania produktów pośrednich¹ (one-pot reactions), oraz Analog – służącego do poszukiwania związków aktywnych do zastosowań medycznych. Badania te były wsparte dwoma grantami NCN.

Rozprawa mgr. Makkawi oparta jest na 2 artykułach opublikowanych w Nature Comm. w roku ubiegłym oraz Chem. Sci. w bieżącym roku. Jest on również współautorem manuskryptu na temat algorytmu wspomagającego badanie mechanizmów opierających się o przegrupowania karbokationów. Na dzień pisanie niniejszej recenzji wyniki tych badań nie zostały jeszcze opublikowane. Obie prace uwzględnione w dysertacji są wieloautorskie. Wyczerpująca lista oświadczenia współautorów (co nie budzi zdziwienia przy realizacji tak złożonego projektu) wspiera oświadczenie Doktoranta, że jego wkład w rozwój wspomnianych powyżej narzędzi informatycznych polegał w części eksperymentalnej na syntezie, identyfikacji i charakteryzacji nowych struktur trójpierścieniowych (odpowiednio 1 i 2 na rys. 10 „spinki” i rys. 3 pierwszej z wymienionych publikacji), oraz syntezie produktów opisanych w drugiej z publikacji, wykonaniu oznaczeń ich wiązania do celów molekularnych (jak rozumiem poprzez pomiar LC₅₀), oraz badaniach dokowania substratów za pomocą programu Autodock (tu brak uściślenia czy chodziło o wersję 4, o wersję Vina, czy o obie z nich).

¹ jakoś nie mogę się przełamać do proponowanego przez programy tłumaczące i modele językowe terminu „reakcje jednogarnkowe”.



Politechnika Łódzka

Instytut Techniki Radiacyjnej

Profesor dr hab. inż. Piotr Paneth
recenzja rozprawy Computer-Assisted Discovery...
strona 2

W części rozprawy poświęconej modułowi Mech platformy Allchemy Doktorant skupił się na walidacji schematów generowanych przez program. W tym celu wykonał syntezę sekwencyjną wybranych, wspomnianych powyżej związków a następnie przeanalizował zaproponowane przez moduł ścieżki reakcji bez wydzielania produktów pośrednich. Niskie wydajności otrzymanych związków wynikają z założonego celu – nie chodziło o optymalizację warunków otrzymywania produktów lecz o znalezienie takich, w których ograniczone są reakcje uboczne.

Druga część pracy włącza się w ogromny nurt poszukiwań nowych związków o wysokiej aktywności biologicznej. Ideą nadrzędną jest wykorzystanie narzędzi informatycznych, które wskazałyby związki o potencjalnie wysokiej aktywności jeszcze przed ich (żmudną i kosztowną) syntezą - to święty Graal wszystkich bioinformatycznych narzędzi wykorzystywanych w sposób predykcyjny. I jak zauważa Doktorant, narzędzia te są jeszcze dalekie od doskonałości, co nie zaskakuje, gdyż przesiewanie ogromnych zbiorów danych z założenia wymaga uproszczonego aparatu matematycznego, a więc i spadku rzetelności wyników. Na tym tle wyniki otrzymane przez mgr. Makkawi w zakresie wiązania analogów ketoprofenu do cyklooksigenazy-2 i donepezilu do acetylocholinoesterazy są bardziej niż zadowalające. W tym pierwszym przypadku otrzymano związek o nawet nieco lepszym powinowactwie do enzymu niż ketoprofen (odpowiednio 61 vs. 69 nM), a w drugim przypadku jedna z uzyskanych pochodnych charakteryzowała się powinowactwem bardzo zbliżonym do oryginalnego leku (odpowiednio 36 vs. 21 nM).

Z merytorycznego punktu widzenia badania objęte rozprawą nie budzą żadnych wątpliwości. Opisy wykonanych badań są jasne i w sposób klarowny przedstawiają mocne strony walidowanego oprogramowania, ale też odnoszą się do elementów, które nie są jeszcze dostatecznie rozwinięte i wymagają dalszych prac. Drobne potknięcia redakcyjne nie zasługują na uwagę.

Podsumowując, udział Doktoranta w tworzeniu i walidacji skuteczności obu modułów platformy Allchemy nie pozostawia wątpliwości co do jego umiejętności i wiedzy, czego silnym potwierdzeniem jest również współautorstwo w publikacjach w prestiżowych czasopismach. Uważam, że przedstawiona mi do oceny dysertacja przewyższa zarówno określone w Ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.) jak i zwyczajowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim i dlatego wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN o dopuszczenie mgr. Ahmada Makkawi do dalszych etapów przewodu doktorskiego, jak również, o ile spełnione są pozostałe wymagania regulaminowe, o jej wyróżnienie.

