

dr hab. Andrzej Eilmes, prof. UJ
Zakład Metod Obliczeniowych Chemii
Wydział Chemii
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
eilmes@chemia.uj.edu.pl

Kraków, 6 maja 2023 r.



UNIwersYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Wydział Chemii

RECENZJA

osiągnięcia naukowego dr Agnieszki Gajewicz-Skrętniej
*Nowe podejścia chemoinformatyczne do komputerowej oceny zagrożenia
chemicznego stwarzanego przez mało liczne lub silnie zróżnicowane
strukturalnie zbiory związków chemicznych*
oraz opinia o dorobku Habilitantki
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego

1. Przebieg kariery naukowej Habilitantki

Dr Agnieszka Gajewicz-Skrętna w 2004 r. ukończyła z wyróżnieniem studia magisterskie na kierunku ochrona środowiska na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, uzyskując tytuł zawodowy magistra na podstawie pracy *Projektowanie szczepionek skojarzonych* wykonanej pod kierunkiem prof. dra hab. Zbigniewa Maćkiewicza. Po ukończeniu studiów w rozwoju naukowym Habilitantki nastąpiła kilkuletnia przerwa poświęcona na pracę zawodową związaną z pozyskiwaniem funduszy UE; w jej trakcie dr Gajewicz-Skrętna odbyła też studia podyplomowe nt. kierowania projektami UE w Studium Prawa Europejskiego.

W roku 2008 Habilitantka powróciła na Wydział Chemii UG, rozpoczynając studia doktoranckie z chemii i biochemii. Pod opieką prof. dra hab. Tomasza Puzyna wykonywała badania dotyczące zastosowania modelowania obliczeniowego do oceny toksyczności nanocząstek. W trakcie studiów doktoranckich odbyła staże w USA (Interdisciplinary Center for Nanotoxicity, w grupie prof. Jerzego Leszczyńskiego) i Japonii (National Institute for Environmental Studies). Rozprawę doktorską *Opracowanie metod in silico służących przewidywaniu cytotoksycznego wpływu nanocząstek tlenków nieorganicznych na komórki bakterii E. coli oraz ludzkie keratynocyty (HaCaT)* obroniła w 2013 r.

Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka zatrudniona została na Wydziale Chemii UG, przez rok na stanowisku asystenta a od 2014 jako adiunkt. Pracując w zespole prof. Puzyna kontynuuje badania stosowalności metod chemometrycznych i chemoinformatycznych do oceny toksyczności i potencjalnego ryzyka stwarzanego przez związki chemiczne. W tym okresie brała udział w międzynarodowych projektach badawczych. Odbyła też roczny staż podoktorski w grupie dra H. Yamamoto w National Institute for Environmental Studies, Center for Health and Environmental Risk Research w Tsukubie oraz krótkie staże w USA i Niemczech.

ul. Gronostajowa 2

30-387 Kraków

tel. +48 12 686 26 00

fax +48 12 686 27 50

sekretar@chemia.uj.edu.pl

www.chemia.uj.edu.pl



Za działalność naukową dr Gajewicz-Skrętna otrzymała szereg nagród i wyróżnień, m. in. Stypendium MNiSW dla Wybitnych Młodych Naukowców, Nagrodę Naukową tygodnika „Polityka”, czy też nagrodę L’Oréal dla wschodzących talentów nauki wśród kobiet.

2. Ocena cyklu prac będącego podstawą postępowania habilitacyjnego

Jako osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym dr Gajewicz-Skrętna przedstawiła cykl 9 prac pt. *Nowe podejścia chemoinformatyczne do komputerowej oceny zagrożenia chemicznego stwarzanego przez mało liczne lub silnie zróżnicowane strukturalnie zbiory związków chemicznych*. Wobec regulacji prawnych wymuszających ocenę toksyczności związków wykorzystywanych w procesach produkcyjnych/wprowadzanych na rynek oraz mnogości tych związków niemożliwe staje się ich przebadanie doświadczalne - zarówno ze względów ekonomicznych jak i etycznych. Nieodzwonne staje się więc zastosowanie metod *in silico* w celu przewidywania aktywności substancji chemicznych na podstawie ich struktury. Podejście takie jest też zalecane przez instytucje międzynarodowe i regulatorów rynku (OECD, EU i jej agencje). Poruszany w pracach cyklu habilitacyjnego problem dotyczy wiarygodnej predykcji toksyczności przy niedoborze danych eksperymentalnych możliwych do wykorzystania przy tworzeniu i walidacji modelu. W tym kontekście nie tyle samo wymienione w tytule zróżnicowanie związków chemicznych, lecz właśnie związana z nim mała liczność grup związków jest powodem trudności.

Przyczyn małej dostępności danych doświadczalnych dotyczących toksyczności jest wiele. Oprócz wspomnianej wyżej kosztowności eksperymentów oraz chęci/konieczności unikania doświadczeń na zwierzętach, Habilitantka wymienia też ograniczenia związane z potrzebą uzyskiwania wyników w ramach jednego laboratorium i protokołu doświadczalnego. Wszystkie te czynniki są niewątpliwie istotne, jednak po lekturze prac odnoszę wrażenie, że niedostatek wyników eksperymentalnych po części spowodowany jest preferencjami środowiska naukowego, które ukierunkowało się na przewidywania komputerowe. Badania toksyczności względem bakterii *E. coli* lub hodowanych linii komórkowych nie wywołują wszak zastrzeżeń natury etycznej. (Nie)porównywalność danych uzyskanych w różnych laboratoriach jest problemem, jednak jeśli opracowywane modele mają mieć zastosowanie w praktyce, będzie trzeba się z nim zmierzyć. Wreszcie koszt modelowania *in silico*, co prawda niski w porównaniu z eksperymentem *in vitro*, jest niezerowy, zatem w pewnym momencie bardziej efektywne okaże się wykonanie dodatkowych pomiarów, zamiast konstrukcji kolejnego modelu. Nie jest to oczywiście uwaga krytyczna wobec Habilitantki, która zajmując się modelowaniem nie ma przecież wpływu na dostępność wyników doświadczalnych, a raczej konstatacja realiów, w których musiała działać.

W cyklu prac Autorka skupiła się na dwu zagadnieniach: przewidywaniu toksyczności nanocząstek tlenków metali (prace H1-H5, z lat 2017-18) oraz toksyczności związków organicznych wobec organizmów wodnych (H6-H9, powstałe w latach 2021-22) poprzez powiązanie tych własności z wybranymi deskryptorami. W tym celu wykorzystywała różnorodne opisane w literaturze

Wydział Chemii

ul. Gronostajowa 2

30-387 Kraków

tel. +48 12 686 26 00

fax +48 12 686 27 50

sekretar@chemia.uj.edu.pl

www.chemia.uj.edu.pl



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Wydział Chemii

metody analizy danych. Nowością prac jest więc nie tyle stworzenie nowych metod, co połączenie i adaptacja istniejących do konkretnych problemów. Podobnie, jako deskryptory charakteryzujące związek chemiczny (wynikające wprost z jego struktury, lub możliwe do szybkiego obliczenia prostymi metodami kwantowochemicznymi) wybrane zostały charakterystyki już wcześniej używane dla danej grupy związków modelach typu QSAR (niektóre z nich powstawały przy udziale Habilitantki, np. w efekcie współpracy z grupą prof. Leszczyńskiego). Z wcześniejszych badań pochodzą też na ogół uzasadnienia racjonalności wyboru, czy też efektywności danego deskryptora. Oprócz ułatwienia w konstrukcji modelu, zastosowanie tych samych deskryptorów pozwalało na bezpośrednie porównania jakości przewidywań, należy jednak zauważyć, że oznaczało także „odziedziczenie” pewnych założeń. Na przykład, zestaw doświadczalnych wyników dla nanocząstek tlenków w pracach H1-H3 zawierał po jednym wyniku na tlenek. Co prawda entalpie oderwania kationu metalu mogły być obliczone w odniesieniu do jakiejś wybranej struktury nanocząstki, ale taki zbiór danych nie pozwala na analizę związku toksyczności z wielkością i/lub kształtem cząstki, zatem modele opierają się na milczącym założeniu, że toksyczność nanocząstek zależy tylko od ich składu, ale już nie od ich rozmiaru czy struktury przestrzennej.

W pracy H1 zbadano, czy dla mało licznych zbiorów danych efektywna może być lokalna interpolacja/ekstrapolacja liniowa z użyciem dwu sąsiednich punktów (lub trzech w przypadku interpolacji na płaszczyźnie w przestrzeni dwu deskryptorów). W pracy H2 metodę tę poszerzono (w teorii) na dowolną liczbę zmiennych objaśniających, stosując lokalną interpolację do zmiennej wyznaczonej poprzez analizę składowych głównych (PCA) jako kombinację liniową zmiennych pierwotnych. Szkoda jednak, że praktyczną aplikację metody Habilitantka ograniczyła jedynie do modeli z dwoma zmiennymi, w rezultacie we wszystkich trzech przypadkach używając kombinacji tych dwu zmiennych z jednakowymi wagami (co oczywiście można było zaproponować bez użycia PCA). Znacznie ciekawsze byłoby sprawdzenie modelu z wieloma zmiennymi, niedającego się potraktować wprost metodą z pracy H1.

W kolejnej publikacji z cyklu (H3) do przewidywania toksyczności nanocząstek Habilitantka wykorzystwała metodę przewidywania aktywności z ważonych aktywności k najbliższych sąsiadów (k -NN), przyjmując arbitralnie $k=2$. Wreszcie w pracy H5 do klasyfikacji nanocząstek pod względem ich aktywności biologicznej zastosowała drzewa decyzyjne, finalnie otrzymując reguły selekcyjne oparte na kilku z kilkuset wejściowych deskryptorów.

Praca H6 także poświęcona jest wykorzystaniu drzew decyzyjnych, tym razem do klasyfikacji związków organicznych pod względem toksyczności wobec organizmów wodnych: rozwielitki wielkiej i ryżanki japońskiej. Dodatkowo w pracy zastosowano hierarchiczną analizę skupień dla uzyskania podziału związków na klasy i porównano skuteczność modeli globalnych i lokalnych (trenowanych na całym zbiorze związków lub w obrębie klas).

Kolejnym badanym zagadnieniem było sprawdzenie skuteczności lokalnie ważonej jądrowej regresji liniowej do ekstrapolacji toksyczności pomiędzy różnymi gatunkami (praca H7). Wobec konieczności ograniczania eksperymentów na żywych organizmach jest to ważna problematyka a efektywne algorytmy ekstrapolacji mogą pozwolić np. na wykorzystaniu

ul. Gronostajowa 2

30-387 Kraków

tel. +48 12 686 26 00

fax +48 12 686 27 50

sekretar@chemia.uj.edu.pl

www.chemia.uj.edu.pl



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

danych doświadczalnych zgromadzonych dla bezkręgowców (tańszych w eksperymentach i mniej lubianych przez aktywistów) do przewidywania toksyczności wobec kręgowców.

W publikacji H8 Habilitantka wykorzystała lokalnie ważoną jądrową regresję liniową oraz metodę k -NN (zastosowaną wcześniej w pracy H3 a obecnie poszerzoną o znajdowanie optymalnej wartości k) do budowy modeli toksyczności ostrej wobec rozwiłki i ryżanki. Wreszcie ostatnia praca z cyklu (H9) poświęcona jest zastosowaniu analizy korelacji kanonicznej do równoczesnego przewidywania toksyczności związków organicznych względem kilku organizmów wodnych.

We wszystkich wyżej wymienionych pracach Habilitantka poddaje analizie konstruowane modele pod kątem potencjalnych zależności użytych deskryptorów z aktywnością związków. Opracowane nowe modele zostały systematycznie porównane z już istniejącymi, w szczególności pod względem wskaźników trafności przewidywań. Z reguły zaproponowane nowe podejścia okazały się lepsze, lub przynajmniej nie gorsze od poprzednio stosowanych. Szczegółowej dyskusji poddano także zakresy stosowalności modeli, zwłaszcza w odniesieniu do wykrywania potencjalnych danych odstających.

Temu ostatniemu problemowi dr Gajewicz-Skrętna poświęciła pracę H4, w której obszary stosowalności (czy też alternatywnie obszary wartości danych odstających) wyznaczała na podstawie uśrednionej odległości punktu od pozostałych punktów zbioru. Autorka porównała swoją metodę do typowo stosowanych wykresów Williamsa, bazujących na współczynnikach dźwigni. Zaletą nowego modelu jest mniejsza zależność od liczności zbioru uczącego. Zauważyłem jednak, że wykresy Williamsa zastosowała Habilitantka w trzech późniejszych pracach cyklu (H7-H9) a opracowaną przez siebie metodę tylko w jednej (H8) - jakby sama nie była do niej przekonana. Z drugiej strony jednak, praca H4 ma wg bazy Scopus 35 całkowicie obcych cytowań, zatem najwyraźniej wywołała zainteresowanie innych badaczy.

Trzy z prac prezentowanego cyklu (H2-H4) są monoautorskie i w ich przypadku wkład Habilitantki jest bezdyskusyjny. Z oświadczeń dr Gajewicz-Skrętniej, oświadczeń współautorów złożonych na potrzeby postępowania habilitacyjnego oraz informacji o wkładach autorów opublikowanych w pracach (z wyjątkiem H5, która takich danych nie zawiera) wynika, że Habilitantka wniosła istotny wkład w koncepcję badań oraz ponosiła główny ciężar analiz chemometrycznych i ich interpretacji. Stosunkowo najmniejszy całkowity udział miała w pracy H5. W przypadku tej publikacji oświadczenia o wkładzie aż 6 autorów zostały zastąpione przez deklaracje kierowników grup badawczych, co zapewne wynikało z chęci uproszczenia procedury. Tym niemniej z istniejących oświadczeń wynika, że wkład dr Gajewicz-Skrętniej w część obliczeniową tej pracy był przeważający a wkłady 8 autorów dotyczyły głównie danych eksperymentalnych. Nie ulega więc wątpliwości, że wkład Habilitantki w przedstawione prace był dominujący.

Z prac cyklu habilitacyjnego widać, iż dr Gajewicz-Skrętna posiadała dogłębną znajomość podejmowanej w nich tematyki, co pozwala jej stawiać nowe hipotezy oraz prowadzić szczegółową dyskusję wyników w porównaniu do istniejących modeli. Z dużą swobodą porusza się wśród metod analizy danych, mogąc dzięki temu sprawnie konstruować nowe modele i je implementować.

Wydział Chemii

ul. Gronostajowa 2

30-387 Kraków

tel. +48 12 686 26 00

fax +48 12 686 27 50

sekretar@chemia.uj.edu.pl

www.chemia.uj.edu.pl



Muszę tu przyznać, że nie jestem pewien, co Habilitantka zakłada o odbiorcach prac: z jednej strony zamieszcza bardzo podstawowe informacje (interpolacja na podstawie równania prostej, schemat obliczania wyznacznika 3-go stopnia, itp.), z drugiej pomija opis bardziej zaawansowanych metod. Częściowo może to wynikać ze specyfiki publikacji w czasopiśmie, ale ostatecznie nie jest dla mnie jasne, czy przyjmuje się, że czytelnik ma być w stanie samodzielnie wykorzystać opisaną metodę, czy nie. Na szczęście w materiałach uzupełniających w trzech pracach (H4, H7, H9) dostarczono skrypty w R lub Pythonie a w jednej (H8) zawarta jest deklaracja udostępnienia skryptu na życzenie. Udostępnienie kodów poszerza znacznie grono potencjalnych użytkowników opracowanych metod. Dla porządku dodam jeszcze, że dwa z tych skryptów są autorstwa Habilitantki, w jednym była współautorką a skrypt w Pythonie powstał pod jej nadzorem.

Prace z cyklu habilitacyjnego zostały opublikowane w międzynarodowych czasopiśmie indeksowanych w bazie JCR, głównie z zakresu nauk o środowisku i toksykologii. Trzy prace ukazały się w *Environmental Science: Nano* (IF=9.473), po jednej pracy w *Nanoscale*, *Nanotoxicology*, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *Journal of Cheminformatics*, *Chemosphere* i *Science of the Total Environment*. Wszystkie te czasopisma mają wysokie współczynniki IF zawarte pomiędzy 5.88 a 10.754; 7 prac zostało wydanych w czasopiśmie z IF > 8. Oznacza to, że prace opublikowano w czasopiśmie cieszącym się zainteresowaniem środowiska naukowego. Wg baz Web of Science i Scopus prace H1-H9 były cytowane dotąd (stan na 4 maja 2023) odpowiednio 188 i 201 razy. Ponad 90% tych cytowań przypada na prace H1-H5 dotyczące toksyczności nanocząstek tlenków metali, natomiast cztery pozostałe publikacje nt. toksyczności związków organicznych względem organizmów wodnych zebrały po kilka cytowań. Zapewne częściowo wynika to faktu, że prace H6-H9 są o parę lat nowsze. Z pewnością jednak prace Habilitantki zostały dostrzeżone i są cytowane.

Zgłoszone prace dotyczą ważnej (zwłaszcza w aspekcie aplikacyjnym) problematyki i prezentują szereg noszących cechy nowości rozwiązań poszerzających zestaw modeli służących do komputerowej predykcji toksyczności. Niewątpliwie więc wnoszą istotny wkład w rozwój metodologii. Natomiast dopiero czas pokaże, czy któraś z zademonstrowanych metod zostanie szerzej zastosowana w praktyce, czy to w wyniku wyboru ze strony potencjalnego użytkownika końcowego (przemysłu), czy w następstwie zaleceń instytucjonalnych.

3. Opinia o innych aspektach działalności Habilitantki

Oprócz prac cyklu habilitacyjnego dr Gajewicz-Skrętna jest autorką/współautorką licznych publikacji, głównie związanych z chemometrią i zastosowaniem modelowania QSAR/QSPR do przewidywania toksyczności (a także własności fizykochemicznych substancji). Łączna liczba publikacji Habilitantki wykazywanych w bazach wynosi ok. 60 (59 – WoS; 61 – Scopus), czyli średnio ponad 5 prac na rok po uzyskaniu stopnia doktora, co świadczy o intensywnie prowadzonej działalności naukowej. Prace te były cytowane ok. 2300-2500 razy (zależnie od bazy), pominięcie autocytowań

ul. Gronostajowa 2

30-387 Kraków

tel. +48 12 686 26 00

fax +48 12 686 27 50

sekretar@chemia.uj.edu.pl

www.chemia.uj.edu.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Wydział Chemii

zmniejsza te wartości o ok. 200. Sumarycznie daje to bardzo wysoką na tym etapie kariery wartość indeksu Hirscha równą 26 (25 wg WoS). Działalność badawcza dr Gajewicz-Skrętnej jest więc rozpoznawalna w środowisku; dodatkowym potwierdzeniem jest ponad 100 recenzji dla czasopism naukowych. Wyniki jej badań były też kilkadziesiąt razy prezentowane w różnej formie na konferencjach naukowych.

Czynnikami wpływającym na dużą liczbę publikacji jest szeroko zakrojona współpraca z różnymi grupami badawczymi oraz udział w licznych projektach badawczych, najpierw w roli wykonawcy a ostatnio kierownika. Dzięki współpracy Habilitantka mogła znacząco poszerzyć swój warsztat metodologiczny oraz spektrum badanych zagadnień. Wymienić tu należy staże w Interdisciplinary Center for Nanotoxicity, Jackson State University w grupie prof. J. Leszczyńskiego wspierające badania dr Gajewicz z użyciem modeli QSAR oraz staż podoktorski w National Institute for Environmental Studies, Research Center for Environmental Risk w Tsukubie również skutkujący powstaniem publikacji (w tym z cyklu habilitacyjnego). Pozwala mi to skonkludować, iż w mojej opinii wymagania dotyczące prowadzenia działalności badawczej w więcej niż jednej instytucji, określone w art. 219 ust. 1 pkt 3 Ustawy PSWiN, są niewątpliwie wypełnione.

Oprócz wspomnianego wyżej udziału w projektach badawczych jako wykonawca, Habilitantka była kierownikiem projektu NCN Sonata a obecnie jest kierownikiem ze strony Uniw. Gdańskiego w dwu międzynarodowych projektach konsorcyjnych. W zdobywaniu finansowania zapewne pomaga jej doświadczenie z pracy zawodowej po zakończeniu studiów.

Co prawda działalność dydaktyczna i organizacyjna zgodnie z Ustawą PSWiN nie jest brana pod uwagę w procedurze habilitacyjnej, jednak zwyczajowo się ją komentuje, czego wszak przepisy nie zabraniają. Katalog prowadzonych przez Habilitantkę kursów jest zgodny z oczekiwaniami, biorąc pod uwagę jej zainteresowania naukowe oraz etap kariery zawodowej. Prowadzi ona ćwiczenia z zakresu technologii informacyjnych (arkusz kalkulacyjny, język R) i chemometrii oraz wykłady i ćwiczenia z analizy danych i statystyki (analiza danych wielowymiarowych, statystyka i chemometria w analityce chemicznej, techniki eksploracji danych wielowymiarowych, uczenie maszynowe) na kierunkach chemia, ochrona środowiska, bioinformatyka, biznes chemiczny. Pełniła też rolę promotora 16 prac licencjackich, 8 magisterskich i raz rolę promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim. Należy się spodziewać, że rola opiekuna studentów ulegnie dalszej intensyfikacji po uzyskaniu stopnia doktora habilitowanego.

Lista działalności organizacyjnej jest siłą rzeczy krótsza i obejmuje udział w pracach doraźnych uczelnianych zespołów na Uniwersytecie Gdańskim, w tym w pracy zespołu przygotowującego nową specjalność na studiach drugiego stopnia, a także kilka aktywności popularyzatorskich.

4. Podsumowanie

Biorąc pod uwagę powiązany tematycznie cykl artykułów H1-H9 oraz inne osiągnięcia naukowe opisane w przedstawionej dokumentacji nie mam wątpliwości, iż są to osiągnięcia, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2

ul. Gronostajowa 2

30-387 Kraków

tel. +48 12 686 26 00

fax +48 12 686 27 50

sekretar@chemia.uj.edu.pl

www.chemia.uj.edu.pl

Ustawy PSWiN, w tym w literze b) w/w przepisu, będące twórczym rozwiązaniem wnoszącym istotny wkład w rozwój dyscypliny. W związku z tym stwierdzam, że **przedstawione osiągnięcia spełniają warunki ustawowe** (art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym o nauce, Dz. U. 2018 poz. 1668 z późniejszymi zmianami) i uzasadniają nadanie **dr Agnieszce Gajewicz-Skrętniej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne.**



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Wydział Chemii

dr hab. Andrzej Eilmes, prof. UJ

ul. Gronostajowa 2

30-387 Kraków

tel. +48 12 686 26 00

fax +48 12 686 27 50

sekretar@chemia.uj.edu.pl

www.chemia.uj.edu.pl