Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

prof. Jacek Młynarski
Zastępca dyrektora ds. naukowych

+48 22 343 23 22
jacek.mlynarski@icho.edu.pl

Recenzja w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego dr Paulinie Majewskiej

Biokatalityczne otrzymywanie hydroksyfosfinianów i hydroksyfosfonianów z zastosowaniem lipaz i całych komórek bakterii o właściwościach lipolitycznych oraz określanie konfiguracji absolutnej powstałych produktów

Warszawa, 2 kwietnia 2022

Podstawą złożonego przez dr Paulinę Majewską wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego jest jedenaście publikacji (**H1**-**H11**), które Autorka połączył wspólnym, ogólnym tytułem: *Biokatalityczne otrzymywanie hydroksyfosfinianów i hydroksyfosfonianów z zastosowaniem lipaz i całych komórek bakterii o właściwościach lipolitycznych oraz określanie konfiguracji absolutnej powstałych produktów*. Wyniki naukowe ogłoszone zostały w czasopismach znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports* (JCR) w latach 2009-2021 w periodykach publikujących w większości bardzo przeciętnej jakości badania naukowe. Wśród publikacji znajduje się jedna praca przeglądowa opisująca określanie konfiguracji absolutnej związków za pomocą rejestracji widm ^{31}P NMR (**H5**: *Tetrahedron: Asymmetry* 2014). Dla pracy tej zarejestrowano 5 niezależnych cytowań w bazie Web of Science.

Od czasu rozpoczęcia studiów doktoranckich i uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych w dyscyplinie chemia w roku 2007, pani dr Majewska zatrudniona jest na Wydziale Chemicznym, Politechniki Wrocławskiej jako asystent naukowo-dydaktyczny, a następnie adiunkt naukowo-dydaktyczny w Zakładzie Chemii Bioorganicznej, a obecnie w Katedrze Biochemii, Biologii Molekularnej i Biotechnologii. Ciągłość zatrudnienia przerwana była stażem podoktorskim, (luty 2007 – styczeń 2008, Département de Chimie Bioorganique, Faculté de Pharmacie, Université Louis Pasteur), który nie wpłynął na zainteresowania naukowe Kandydatki. Po powrocie ze stażu natychmiast wróciła do macierzystego Zespołu i tematyki badań, która była podstawą nadania stopnia doktora. Ta, w mojej ocenie, bardzo wąska tematyka badań, jest również podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Nie mam wątpliwości co do spełnienia wymagań formalnych dla tego wniosku, jednak moje zastrzeżenia budzi samodzielność naukowa Kandydatki oraz warunek spełnienia wymagań ustawowych dla tego wniosku, a w szczególności wykazanie znacznego wkładu w rozwój dyscypliny w myśl Art. 219.1.2. Ustawy.[1]

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe pani dr Pauliny Majewskiej jest tematycznie bardzo bliskie badaniom rozpoczętym w czasie wykonywania pracy doktorskiej pod promotorską opieką pani prof. dr hab. Barbary Lejczak na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Podstawą

[1] Ustawa z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: Dz. U. z 2020 r. poz. 85, Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

nadania stopnia doktora (maj 2007) była rozprawa zatytułowana: *Biotransformacje hydroksyfosfinianow z asymetrycznym atomem fosforu*. Opublikowane w tym czasie prace, w szczególności dwa teksty w *Tetrahedron: Asymmetry* z roku 2006, są tematycznie jak i warsztatowo bardzo podobne do badań popisanych w publikacji stanowiących podstawę ocenianego wniosku. Nawet tytuł zaprezentowanego obecnie osiągnięcia mógłby z powodzeniem opisywać wyniki badań opublikowanych w roku 2006. Pani dr Majewska była też wykonawcą w grancie o podobnej tematyce: *Chemoenzymatyczna synteza fosfinianów i fosfonianów zawierających jedno lub dwa centera asymetrii* (3 T09A 05427; grant własny; Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, kierownik M., Żymańczyk-Duda). Habilitantka nie zdobyła żadnego grantu finansowanego ze źródeł zewnętrznych, co niestety jest bardzo typowe w przypadku takiej ścieżki kariery naukowej. Pomocą w prowadzeniu badań mogły być środki przyznane w ramach Wrocławskiego Centrum Biotechnologii (469/2016/KNOW, wewnętrzny projekt badawczy; *Biotransformacje kwasu hydroksy(etoksyfosfinylo)octowego*; Krajowy Naukowy Ośrodek Wiodący 2014-21018). Niestety fundusze te nie spowodowały wykreowania własnej linii badań i możliwości ubiegania się na tej podstawie o granty zewnętrzne.

Trzy pierwsze publikacje cyklu: **H1**-**H3** zostały opublikowane w latach 2009-2011 z udziałem prof. Kafarskiego i prof. Barbary Lejczak. Jak wspomniałem wcześniej tematyka tych publikacji jest ściśle powiązana z badaniami prowadzonymi przez panią dr Majewską w czasie wykonywania pracy doktorskiej. W oświadczeniu złożonym w sierpniu 2021 łącznie dla tych trzech prac pani prof. Lejczak stwierdza: *Mój udział polegał na autorstwie lub współautorstwie koncepcji badań*. Nie rozumiem więc dlaczego prace te zostały włączone do cyklu publikacji i w jaki sposób mają dowodzić samodzielności naukowej Kandydatki. W opisie własnego wkładu do tych publikacji pani dr Majewska wymienia przeprowadzenie eksperymentów oraz udział w przygotowaniu i napisaniu manuskryptów. Dopiero w przypadku trzeciej pracy pojawia się wzmianka o *udziale w planowaniu koncepcji pracy*. Porównanie badań opisanych w tych publikacjach z badaniami realizowanymi w czasie doktoratu (promotor prof. Lejczak) oraz treść oświadczeń nie pozostawia wątpliwości jaka była geneza prowadzonych badań i kto jest autorem koncepcji. W tym miejscy muszę też wspomnieć, że taka sama tematyka badawcza znalazła się w obronionej rozprawie doktorskiej pani Barbary Malinowskiej: *Chemoenzymatyczna synteza hydroksy- i aminofosfonianów* (2011, promotor prof. Barbara Lejczak). Trudno moim zdaniem, w tak wąskiej tematyce badań, wskazać oddzielną koncepcję, która może być podstawą ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Tematycznie cały przedstawiony cykl publikacji dotyczy syntezy kilku wybranych hydroksyfosfinianów i hydroksyfosfonianów, oraz badań nad wykorzystaniem bakterii o właściwościach lipolitycznych oraz preparatów enzymatycznych (lipaz) pochodzących z różnych źródeł do otrzymywania hydroksyfosfonianów i hydroksyfosfinianów z jak największymi nadmiarami enancjomerycznymi oraz określenie konfiguracji absolutnej produktów biotransformacji. Opis badań w przygotowanym Autoreferacie zaczyna się od omówienia syntezy wybranych hydroksyfosfinianów **2a-b** (Autoreferat, strona 12, publikacje **H3** i **H8**)i **3a-d** z dwoma centrami stereogenicznymi (strona 13, publikacje **H1** i **H2**). Synteza została przeprowadzona znanymi z literatury metodami, a otrzymane związki zostały poddane acylowaniu w celu zastosowania reakcje hydrolizy z wykorzystaniem bakterii lub preparatów enzymatycznych o właściwościach lipolitycznych. W pracy **H1** opisano też zastosowanie chininy jako odczynnika, który wpływa na przesunięcia chemiczne sygnałów na widmach ^{31}P NMR w celu określenia proporcji stereoizomerycznego i konfiguracji absolutnej hydroksyfosfinianów z dwoma centrami

stereogenicznymi na atomie węgla i atomie fosforu. Zainteresowanie tym tematem zakończyło się przygotowaniem wspomnianej wcześniej pracy przeglądowej (H5). Można przyjąć, że praca ta zapoczątkowała zainteresowanie Kandydatki *otrzymaniem uniwersalnego chiralnego pomocnika, dzięki któremu możliwe będzie określanie konfiguracji absolutnej i nadmiarów enancjomerycznych wielu klas związków chiralnych* (Autoreferat, str. 15). Dodam w tym miejscu, że przedstawione publikacje nie podają informacji o takim sukcesie. W celu realizacji tego pomysłu otrzymano kilka hydroksyfosfinianów posiadających dwa centra stereogeniczne oraz dodatkową grupą karboksylową przyłączoną do atomu węgla (H4, H6, H7 i H9). Ponieważ głównym celem badań było uzyskanie 1-hydroksy-1-karboksyfosfinianów oraz 1-hydroksy-1-karboksyfosfonianów z jak największymi nadmiarami enancjomerycznymi, to otrzymane związki poddano estryfikacji i enzymatycznej hydrolizie pochodnych estrowych. Nie będę przedstawiał w recenzji prowadzonych badań, bowiem zarówno synteza związków jak i zastosowanie lipaz do rozdziału kinetycznego estrów jest rutynowe i opisane w literaturze również dla tego typu związków. Rozszerzeniem badań byłą próba zastosowania biokatalizatora w formie całych komórek bakterii o aktywności lipolitycznej do rozdziału izomerów poprzez enancjoselektywną hydrolizę estrów. Najlepsze rezultaty zaobserowano stosując komórki szczepu *Bacillus subtilis* do enancjoselektywnej hydrolizy butyryloksyfosfonianu 2a – nadmiar enancjomeryczny powstającego produktu sięgał 95%, a enancjoselektywność dochodziła do 88. Biotransformacje butyryloksyfosfinianu 9a z użyciem całych komórek szczepów *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas fluorescens* oraz *Serratia liquefaciens* zostały opisane w pracy H6. Ostatnim przykładem prowadzenia enancjoselektywnych reakcji całymi komórkami biokatalizatorów była hydroliza 1-butyryloksy-1-karboskyfosfonianów 11. W publikacji H10 opisano użycie szczepów *B. subtilis*, *E. coli* i *P. fluorescens*. Te badania nie przyniosły znaczących rezultatów, a zaobserowane enancjoselektywnośc nie były wysokie. Przygotowany przez dr Majewską Autoreferat referuje prawidłowo przeprowadzone badania dodatkowo opisując próby poprawy rezultatów hydrolizy estrów oraz określanie konfiguracji absolutnej produktów z użyciem technik NMR. W podsumowaniu Autorka wymienia osiągnięcia jakim były między innymi: 1/ zbadanie potencjału hydrolitycznego lipaz różnego pochodzenia i mikroorganizmów o właściwościach lipolitycznych wobec modelowych hydroksyfosfonianów, oraz sprawdzenie możliwości wykorzystania lipaz w reakcjach estryfikacji tych związków; 2/ otrzymanie z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (w niektórych przypadkach sięgającymi 99%) szeregu związków fosforoorganicznych zawierających ugrupowanie hydroksylowe. Uważam jednak, że metody te znane były wcześniej, a przedstawione publikacje i Autoreferat pokazują optymalizację metod i zastosowanie ich dla kilku wybranych przykładów 1-hydroksy-1-karboksyfosfinianów oraz 1-hydroksy-1-karboksyfosfonianów. Opisane eksperymenty nie wiążą się z zaprezentowaniem nowych koncepcji naukowych. Omówione następnie plany badawcze upewniają czytelnika, że dr Paulina Majewska nie zamierza odchodzić od tej tematyki w przyszłości. Eksperymentalna obserwacja, że sygnały pochodzące od stereoizomerycznych hydroksyfosfonianów i hydroksyfosfinianów (oraz ich estrów) zawierających w swojej strukturze dodatkowe ugrupowanie karboksylowe ulegają rozdzieleniu na widmach NMR stanowić ma również podstawę przyszłych badań.

Na koniec tej części przytoczę jeszcze wskaźniki naukometryczne wymagane przez niektóre ośrodki naukowe przy ocenie wniosków awansowych. Liczba cytowań prac Kandydatki, bez autocytowań, w październiku 2021 w bazie Web of Science wynosiła ca. 90, a indeks h 7. Prace podlegające ocenie umieszczono w nisko ocenianych czasopismach, a tylko pierwsza z prac (**H1**) uzyskała ponad 10 cytowań od opublikowania w roku 2009. Pozostałe mają nieliczne cytowania. Na liście prezentacji posterowych i komunikatów znajduje się tylko jedno wystąpienie ustne na konferencji poza granicami Polski. Brak wykładów na zaproszenie.

Realizacja badań naukowych w ośrodku uniwersyteckim wiąże się w sposób oczywisty z opieką dydaktyczną i naukową nad młodymi uczonymi. Dr Majewska wymienia w Autoreferacie współprace z doktorantami i studentami, jednak z uwagi na brak środków zewnętrznych nie miała pod opieką doktorantów finansowanych w ramach grantów, co jest obecnie powszechne w przypadku dobrych wniosków habilitacyjnych w ramach takich grantów jak SONATA NCN etc. Wśród wymienionych w materiałach zajęć dydaktycznych znajduje się m.in. prowadzenie laboratoriów z mikrobiologii przemysłowej oraz wykład specjalizacyjny w j. angielskim: *Biotechnology with introduction to industrial* microbiology.

Konkludując, uważam, że przedstawiony cykl publikacji dotyczy bardzo wąskiej tematyki badawczej, która od lat jest rozwijana w macierzystym Zespole dr Majewskiej. Liczba publikacji wynika raczej z podziału badań na mniejsze fragmenty niż z odrębności tematycznej opisanych zagadnień. To w prosty sposób pociąga za sobą możliwość opublikowania badań w mniej znaczących czasopismach. Muszę przyznać, że ocena osiągnięć naukowych i kariery naukowej Kandydatki nie była dla mnie prosta i jednoznaczna. Z jednej strony przedstawione zostały nieźle napisane publikacje umieszczone w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, ale z drugiej strony nie mogę uznać, że przedstawione badania stanowią znaczny wkład w rozwój dyscypliny, co jest warunkiem wynikającym wprost z obowiązującej Ustawy. Dr Paulina Majewska rozszerzyła znane badania dodając rzetelne optymalizacje parametrów reakcji z których mogą skorzystać inni eksperymentatorzy. Zaprezentowana lista przyznanych patentów jest ściśle związana z syntezą konkretnych związków i również nie wnosi dodatkowej wartości do ocenianego materiału. Niestety źle oceniam też pozostanie w tradycyjnej tematyce Zespołu i brak poszukiwania własnego obszaru badań, co oczywiście może wynikać z braku zewnętrznego źródła finansowania. Niestety ta przyczyna może też być i skutkiem badań – dość sceptycznie oceniam szanse na uzyskanie finansowania w przyszłości w oparciu o zgromadzony dorobek jak i zaprezentowane plany badań.

Po zapoznaniu się z Regulaminem nadawania stopni naukowych na Politechnice Wrocławskiej, stanowiącym załącznik do Uchwały Senatu nr 121/10/2020-2024 uważam, że złożony wniosek nie wypełnia warunku opisanego w par. 21 ust. 1 i tożsamego z warunkiem zapisanym w art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, a w szczególności nie stwierdzam w zaprezentowanym dorobku naukowym Kandydatki osiągnięcia naukowego, stanowiącego znaczny wkład w rozwój dyscypliny.

Jacek Młynarski

Elektronicznie podpisany przez
Jacek Młynarski
Data: 2022.04.03 11:05:50 +02'00'