



UNIWERSYTET
O P O L S K I

WYDZIAŁ CHEMII i FARMACJI

ul. Oleska 48, 45-052, Opole
tel. 77 452 71 00
fax 77 452 71 01
www.wch.uni.opole.pl

prof. dr hab. Jacek Lipok

E-mail: jacek.lipok@uni.opole.pl

Opole 30 maja 2024

Ocena

**osiągnięć Pana doktora Krystiana Pyty
w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki chemiczne**

Niniejszą ocenę przeprowadziłem na podstawie powołania w skład komisji habilitacyjnej na mocy uchwały nr 70/2023/2024 Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne UAM, przekazanej w piśmie WCH/124/BH/2024/1 z dnia 03 kwietnia 2024 roku, dotyczącym powołania komisji habilitacyjnej w celu przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego Pana dra Krystiana Pyty. Ocena została przygotowana w oparciu o dostarczoną dokumentację, w skład której wchodzi: wniosek Habilitanta, kopia dyplomu doktorskiego, zestaw podstawowych danych umożliwiających kontakt z Wnioskodawcą, autoreferat, wykaz osiągnięć naukowych oraz kopie prac tworzących osiągnięcie naukowe Habilitanta, wraz ze stosownymi oświadczeniami współautorów. Wśród przedłożonych dokumentów znalazły się także suplement oraz zaświadczenia o współpracy i przyznanej pomocy projektów badawczych przez NCN. Wymagane dokumenty zostały złożone w języku polskim oraz w języku angielskim.

Sylwetka Habilitanta

Pan Doktor Krystian Pyta ukończył studia magisterskie na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu w roku 2008, broniąc pracę dyplomową pt.: „Synteza, struktura i właściwości kompleksujące nowych aza-pochodnych gossypolu” zrealizowaną pod kierunkiem prof. dr hab. Bogumiła Brzezinskiego. Po studiach magisterskich Habilitant rozpoczął studia doktoranckie, również na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, nadal prowadząc badania naukowe pod kierunkiem prof. dr hab. Bogumiła Brzezinskiego, we współpracy z (ówcześnie) doktorem Piotrem Przybylskim. W okresie czteroletnich studiów doktoranckich w Zakładzie Biochemii Wydziału Chemii UAM, Kandydat zdołał zgromadzić imponujący dorobek naukowy liczący 18 publikacji w czasopiśmie rejestrowanych w JCR i 10 komunikatów konferencyjnych w formie plakatów. Ten etap aktywności naukowej zakończony został obroną pracy doktorskiej pt: „Synteza i struktura nowych aminowych analogów ansamycynowego antybiotyku rifampicyny” i uzyskaniem stopnia doktora nauk chemicznych w zakresie chemii, nadanego przez Radę Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, w dniu 15 czerwca 2012 roku. Promotorem wyróżnionej dysertacji doktorskiej

Habilitanta był Pan dr hab. Piotr Przybylski - obecnie profesor tytularny, z którym Pan dr Pyta współpracuje naukowo bardzo owocnie po dzień dzisiejszy. Po uzyskaniu stopnia doktora, Kandydat podjął pracę na stanowisku adiunkta w Zakładzie Chemii Produktów Naturalnych Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, gdzie pracuje po dzień dzisiejszy.

Ocena osiągnięcia naukowego

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe Pana dr Krystiana Pyty zatytułowane: „**Badanie struktur wybranych produktów naturalnych i wpływu ich modyfikacji na aktywność przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczą**”, stanowi cykl 8 powiązanych tematycznie oryginalnych prac naukowych, opublikowanych w latach 2014-2023 w opiniotwórczych czasopismach z listy JCR. O renomie wspomnianych czasopism świadczy średnia wartość współczynnika oddziaływania IF wynosząca ponad 3,4 na pracę oraz fakt, że prezentowane treści znalazły już oddźwięk w środowisku, czego dowodzi liczba 100 niezależnych cytowań tych publikacji oraz łączna liczba 120 odniesień ogółem (*Scopus*; 26.05.2024). Habilitant jest pierwszym autorem 5 spośród 8 prac wchodzących w skład omawianego cyklu, natomiast tylko w jednej z tych prac jest autorem korespondencyjnym. Recenzent nie znajduje wyjaśnienia tego stanu rzeczy równie uważnie czytając stosowne oświadczenia Kandydata, jak i współautorów. Pewnym wskazaniem może być analiza przebiegu dotychczasowej kariery i dorobku naukowego Habilitanta, której wyniki wskazują na wieloletnią współpracę badawczą Pana dra Krystiana Pyty i Pana prof. dr hab. Piotra Przybylskiego – promotora dysertacji doktorskiej i przełożonego Kandydata. Wyniki wspomnianej analizy pozwalają także na ustalenie niezbywalnego udziału Pana dra Pyty w kreowaniu dorobku naukowego stanowiącego podstawę niniejszego osiągnięcia.

Problematyka naukowa ocenianego cyklu publikacji dotyczy przede wszystkim badań właściwości nowych pochodnych wciąż skutecznych naturalnych antybiotyków - makrolidów ansamycynowych i mieści się w trzech obszarach, lokowanych wg. standardów JCR odpowiednio w: (i) chemii, (ii) farmacji, toksykologii i wiedzy o farmaceutykach oraz w (iii) biochemii, genetyce i biologii molekularnej. Takie ujęcie w pełni odpowiada warstwie merytorycznej osiągnięcia opatrzonego adekwatnym tytułem i co należy podkreślić będącego spójnym omówieniem działań podejmowanych przez badacza zmierzającego do naukowej samodzielności. W pracy (H1) otwierającej cykl tworzący osiągnięcie, Pan dr Pyta odwołuje się do gossypolu - naturalnego polifenolu reprezentującego dimery seskwiterpenowe, którego modyfikacjami zajmował się na etapie pracy magisterskiej. Tym razem koncentruje się na zależnościach pomiędzy strukturą zmodyfikowanej chemicznie wyjściowej molekuly, a aktywnością przeciwgrzybiczą grupy uzyskanych w ten sposób związków, dyskutując także mechanizm molekularny działania tych substancji wobec grzybów mikroskopowych. Z kolei w pracy H2 nawiązuje do tematyki, której poświęcił dysertację doktorską prezentując wyniki wskazujące, że ryfampicyna – pochodna ryfamycyny B, może występować w ciele stałym w postaci różnych form jonowych. Ta zaś cecha omawianego makrolidu może istotnie wpływać na wyniki ilościowego i jakościowego oznaczania pochodnych tego antybiotyku, na przykład w różnych formułacjach farmaceutycznych. Wypada zauważyć, że gossypol i ryfampicyna wykazują podobieństwo strukturalne, gdyż aromatyczny rdzeń ryfampicyny jest zbliżony do hemigossypolu, a ponadto obydwie substancje wykazują właściwości ograniczające rozwój drobnoustrojów, chociaż jak wykazał Habilitant cechuje je

odmienny mechanizm działania. Zgłębiając dalej zależności pomiędzy strukturą antybiotyków ansamycynowych i ich aktywnością Kandydat nadawał ton badaniom, w których najpierw syntezowano nowe analogi ryfampicyny, po czym precyzyjnie potwierdzano ich strukturę metodami spektroskopowymi, określano ich właściwości przeciwbakteryjne, a następnie korelowano tę aktywność ze budową molekuł otrzymanych pochodnych. Wyniki tych eksperymentów, wzbogacone w przemyślany sposób o elementy modelowania molekularnego i uwzględniające oddziaływania z rozpuszczalnikami, opublikowano w pracach H3-H7 dokumentujących niniejsze osiągnięcie. Kwestie równowag konformacyjnych związków ansamycynowych oraz ich oddziaływań z wodą, jako najistotniejszym z fizjologicznego punktu widzenia rozpuszczalnikiem, zaprezentowano w publikacji H8, dowodząc kluczowej roli cząsteczek wody w stabilizacji struktur tych antybiotyków.

Nurt badań, którego efektem formalnym jest niniejsze osiągnięcie można uznać za twórcze rozwinięcie problematyki naukowej zainicjowanej w trakcie realizacji pracy dyplomowej i studiów doktoranckich. Należy przy tym podkreślić dążenie Pana dra Krystiana Pyty do wyjaśnienia obserwowanych zjawisk i „nietypowych” wyników poszczególnych wątków Jego aktywności badawczej. Chociaż, co oczywiste, tezę tę pełniej dokumentuje analiza całości dorobku naukowego Kandydata, warto zwrócić uwagę na istotne rezultaty omówione w ocenianym cyklu publikacji, których znaczenie, w opinii Recenzenta, wykracza poza niniejsze osiągnięcie. I tak doceniając wartość wyników badań strukturalnych można wyeksponować te potwierdzające, że ryfamycyny (RFB i RFX) obecne w roztworach zawierających cząsteczki wody uzyskują labilność konformacyjną mostu (układu) ansamycynowego i są w stanie równowagi między konformerem „zamkniętym” (charakter hydrofobowy) i „otwartym” (charakter hydrofilowy), co wpływa na transport tych form do wnętrza komórek i tłumaczy wyższą aktywność tych pochodnych w stosunku do bakterii Gram-ujemnych, w porównaniu do ryfampicyny (RMP) i ryfapentyny (RFP). Podobnie istotne znaczenie, w odniesieniu do różnic w procesie transferu ryfamycyn przez błony komórkowe, mają informacje uzyskane na podstawie analizy widm NMR dowodzące, że RFB występuje w roztworach wyłącznie w formie niejonowej, podczas gdy RFX w formie jonowej z protonem przeniesionym z grupy fenolowej O(8)H na amidynowy układ spinający pozycje C(3)/C(4). Kolejną znaczącą konsekwencją serii precyzyjnych badań strukturalnych omówionych przez Kandydata jest wykazanie, że sposób wyodrębniania i oczyszczania RMP wpływa na strukturę tego antybiotyku w ciele stałym, co należy uwzględnić przy ilościowym i jakościowym oznaczaniu tej substancji w stosownych formulacjach farmaceutycznych. Biorąc pod uwagę wyjaśnienie mechanizmu działania antybiotyków ryfamycynowych wypada podkreślić konkluzje płynące z analizy SAR otrzymanych związków z grupy ansamycyn i wykazanie - z wykorzystaniem metod obliczeniowych, że za skuteczne hamowanie rozwoju bakterii odpowiada, poza oddziaływaniem grup funkcyjnych mostku ansamycynowego, także oddziaływanie ugrupowania przyłączonego do RMP w pozycji C(3) z resztą kwasu glutaminowego E445, ułożonego przestrzennie w centrum katalitycznym bakteryjnej polimerazy RNA zależnej od DNA (RNAP) – enzymu docelowego ryfamycyn. Analiza SAR była możliwa, gdyż jedną z kompetencji Pana dra Pyty jest synteza związków organicznych; w tym przypadku współtworzył bibliotekę związków złożoną z 63 aminowych analogów ryfampicyny zawierających zróżnicowane podstawniki w pozycji C(3), 10 heterocyklicznych pochodnych zawierających układ 3,4-dihydrobenzo[g]chinazolinowy oraz 10 hydrazonów 3-formyloryfamycyny SV (Ral).

Podsumowując ocenę cyklu 8 publikacji wskazanych przez Pana dra Krystiana Pytę jako osiągnięcie habilitacyjne chciałbym podkreślić, że stanowi ono wartościową i spójną merytorycznie całość i bardzo dobrze odzwierciedla aktywność badawczą Habilitanta nawiązującą do aktualnej tematyki badań naukowych realizowanych na pograniczu chemii, biologii i farmacji. Tematyki, która będzie zyskiwała na znaczeniu, gdyż znalezienie nowych, skutecznych antybiotyków o zdefiniowanej strukturze i dobrze poznanym mechanizmie działania stało się koniecznością, ze względu na dynamicznie rosnącą liczbę lekoopornych gatunków drobnoustrojów.

Ocena aktywności naukowej Pana doktora Krystiana Pyty

Oceniając aktywność naukową Habilitanta zauważam, że odpowiada ona przebiegowi kariery zawodowej cechującej badaczy ubiegających się o stopień doktora habilitowanego. Istotnymi elementami realizowania w ten sposób aspiracji zawodowych są: funkcjonowanie w więcej niż jednej instytucji naukowej, staże zagraniczne, współpraca z badaczami wywodzącymi się z różnych szkół naukowych, interdyscyplinarność, a także realizacja projektów badawczych finansowanych w trybie konkursowym. W przebiegu dotychczasowej kariery naukowej Pana dra Krystiana Pyty odnajduję wszystkie wymienione wcześniej elementy. Formalnym rezultatem tej aktywności w sferze publikacyjnej jest współautorstwo łącznie 40 artykułów naukowych. Zatem od momentu uzyskania stopnia doktora w roku 2012, Kandydat jest współautorem 21 (dwudziestu jeden) prac wykazanych w bazie Scopus, jako opublikowane począwszy od 2013 roku.

Odnosząc się do pełnych danych naukometrycznych Habilitanta można stwierdzić, że łączna wartość współczynnika oddziaływania IF 21 publikacji, które ukazały się w czasopismach z listy JCR od 2013 roku, wynosi około 85. Liczba niezależnych cytowań tych prac wynosi 201, a łączna liczba odniesień zbliża się do 250. Tak zwany indeks Hirsha wydaje się odpowiadać tym danym, gdyż wynosi 14, co koreluje z łączną liczbą niezależnych odniesień do dorobku Kandydata, która wynosi blisko 760 (*Scopus*; 26.05.2024).

Zaangażowanie i kompetencje naukowe Habilitanta znalazły uznanie wśród ekspertów rekomendujących wsparcie finansowe projektów badawczych, dzięki czemu w latach 2013-2015 kierował On grantem „IUVENTUS PLUS” finansowanym przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, pt.: „Projektowanie i synteza nowej klasy triazolowych pochodnych gossypolu, jako efektywnych fungicydów, z zastosowaniem chemii click” (0366/IP3/2013/72). W roku 2023, Pan dr Pyta rozpoczął, jako kierownik, realizację projektu „Miniatura” pt.: „Badanie reaktywności modyfikowanego aglikonu 14-członowych makrolidów laktonowych” (DEC-2023/07/X/ST5/00689), finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki. Kompetencje Habilitanta jako badacza sprawiły, że w czasie minionych dziesięciu lat był głównym wykonawcą projektu „Opus 3”, oraz wykonawcą w granie „Sonata bis”, a także w dwóch innych projektach Opus finansowanych przez NCN.

Warto podkreślić owocną współpracę międzynarodową Kandydata zainicjowaną kilkoma krótkoterminowymi szkoleniami z wykorzystania różnicowej spektroskopii w podczerwieni do badań fotoreceptorów retinalu, organizowanymi przez Prof. dr Franza Bartla; Niemcy; Institut für Medizinische Physik und Biophysik, Charité – Universitätsmedizin Berlin. W ramach tej współpracy, w okresie od początku lipca do końca grudnia 2022 roku (nr projektu: D.00506.02.211200) Habilitant był wizytującym naukowcem w Zakładzie Chemii Biofizycznej w Instytucie Biologii na Uniwersytecie Humbolta w

Berlinie. Wynikiem tego wątku aktywności naukowej jest publikacja „Cascade transformation of the ansamycin benzoquinone core into benzoxazole influencing anticancer activity and selectivity”, która ukazała się w 2023 roku na łamach czasopisma The Journal of Organic Chemistry, z podwójną afiliacją dra Pyty reprezentującego Wydział Chemii UAM i Institut für Biologie, Biophysikalische Chemie Humboldt-Universität zu Berlin.

Docenić należy również aktywność Pana doktora Krystiana Pyty jako recenzenta 13 prac złożonych w wydawnictwach czasopism z listy JCR, oraz jego aktywny udział w konferencjach naukowych w trakcie których zaprezentowano 46 komunikatów jego współautorstwa, w tym 17 na konferencjach międzynarodowych, z tej liczby 15 po uzyskaniu stopnia doktora.

Ocena aktywności dydaktycznej i organizacyjnej

Informacje dotyczące zaangażowania dra Krystiana Pyty w działalność dydaktyczną wskazują, że również w tej sferze posiada stosowne osiągnięcia. Składają się na nie prowadzenie ćwiczeń, przede wszystkim zajęć laboratoryjnych, w ramach kursów realizowanych w 4 różnych blokach tematycznych: chemia organiczna, biochemia, spektroskopia i chemia produktów naturalnych. Odnosząc te dane do warstwy merytorycznej dorobku naukowego Kandydata wydaje się, że w sposób optymalny może on wykorzystywać swoje doświadczenie badacza w dydaktyce, co sprzyja Jego dalszemu rozwojowi jako nauczyciela akademickiego. Rozwój ten jest zresztą sygnalizowany powierzeniem Habilitantowi przygotowania nowego wykładu poświęconego toksykologii leków.

Bezdiskusyjnym dowodem dojrzałości dydaktycznej połączonej z nauką odpowiedzialnością jest powierzenie Kandydatowi wymagającej roli promotora pomocniczego w trzech zakończonych z sukcesem postępowaniach doktorskich. Powyższa opinia znalazła potwierdzenie także w odniesieniu do prac magisterskich, bowiem Pan dr Krystian Pyta jest promotorem pracy obronionej w minionym roku, a w trakcie swojej kariery nauczyciela akademickiego był opiekunem 15 prac magisterskich i recenzentem 10 prac licencjackich.

Swoistym dowodem doceniania kompetencji organizacyjnych w sferze nauki stało się powierzenie Kandydatowi funkcji członka Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza na kadencję 2020–2024.

Podsumowanie

Analiza dokumentacji dotyczącej postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego, które zostało wszczęte na wniosek dra Krystiana Pyty oraz informacje pochodzące z elektronicznych baz wiedzy, pozwalają mi na stwierdzenie, że tematyka badań podejmowanych przez Habilitanta jest osadzona w ważnym nurcie współczesnej chemii – poszukiwaniu nowych antybiotyków wywodzących się ze związków naturalnych, korzystnym modyfikacjom chemicznym tych substancji oraz badaniu ich struktury i oddziaływań na poziomie molekularnym. W tym przekonaniu utwierdza mnie również wartość merytoryczna cyklu publikacji wskazanych przez Kandydata jako osiągnięcie habilitacyjne.

Uważam, że jedenastoletni okres czasu, który upłynął od uzyskania stopnia doktora do momentu rozpoczęcia procedury habilitacyjnej, został wykorzystany przez Habilitanta efektywnie, na co wskazują Jego osiągnięcia, rosnąca niezależność w prowadzeniu badań naukowych, a także aktywność dydaktyczna. Uważam zatem, iż z punktu widzenia ustawowych i zwyczajowych wymagań

postępowania habilitacyjnego, wniosek Pana dra Krystiana Pyty jest zasadny i spełnia stosowne wymagania uznane w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki chemiczne, w której ubiega się On o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Tym samym uznaję, że niniejszy wniosek spełnia wymagania określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 zm.), z późniejszymi zmianami.

Doceniając dotychczasowe osiągnięcia, postępującą autonomię działań cechującą samodzielnych pracowników badawczo-dydaktycznych uczelni oraz klarownie zarysowane plany dalszej aktywności naukowej Pana dra Krystiana Pyty, postanowiłem pozytywnie zaopiniować i poprzeć Jego wniosek o nadanie stopnia doktora habilitowanego.