

Autoreferat
wraz z wykazem opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac
zawodowych oraz informacją o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy
naukowej i popularyzacji nauki

I. Autoreferat

1. Imię i Nazwisko.

Paulina Maria Dominiak

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

Doktor nauk chemicznych w zakresie chemii, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego w Warszawie, 12.01.2005

“*Weak Interactions at Different Levels of Complexity in the Solid State*”

(pol.: „*Słabe oddziaływania na różnych poziomach organizacji materii w fazie stałej*”)

Magister chemii, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego w Warszawie, 4.07.2001

Magister biologii (w zakresie biologii molekularnej), Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego w Warszawie, 28.06.2000

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych.

od 02.2007 Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa, Polska,
adiunkt

01.2005-12.2006 Department of Chemistry, State University of New York at
Buffalo, Buffalo, NY, USA, staż podoktorski

4. Wskazanie osiągnięcia¹ wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

**„Bank asferycznych atomów i jego rola
w krystalografii i biologii strukturalnej”**

¹ w przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/ prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie

b) publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

- H1. Dominiak* P. M. & Coppens* P., **2006**, *Finding optimal radial-function parameters for S atoms in the Hansen–Coppens multipole model through refinement of theoretical densities*, **Acta Crystallogr.** A62, 224-227.
- H2. Dominiak* P. M., Volkov* A., Li X., Messerschmidt M. & Coppens* P., **2007**, *Theoretical Databank of Transferable Aspherical Atoms and Its Application to Electrostatic Interaction Energy Calculations of Macromolecules*. **J. Chem. Theory Comput.**, 3, 232-247.
- H3. Dominiak* P. M., Volkov A., Dominiak A. P., Jarzemska K. N. & Coppens* P., **2009**, *Combining crystallographic information and an aspherical-atom data bank in the evaluation of the electrostatic interaction energy in an enzyme-substrate complex: influenza neuraminidase inhibition*. **Acta Crystallogr.** D65, 485-499.
- H4. Bąk J. M., Dominiak P. M., Wilson C. C. & Woźniak* K., **2009**, *Experimental charge-density study of paracetamol – multipole refinement in the presence of a disordered methyl group*, **Acta Crystallogr.** A65, 490-500.
- H5. Bąk J. M., Domagała S., Hübschle C., Jelsch C., Dittrich B. & Dominiak* P. M., **2011**, *Verification of structural and electrostatic properties obtained by the use of different pseudoatom databases*, **Acta Crystallogr.** A67, 141-153.
- H6. Jarzemska* K. N. & Dominiak* P. M., **2012**, *New version of the theoretical databank of transferable aspherical pseudoatoms, UBDB2011-towards nucleic acid modelling*, **Acta Crystallogr.** A68, 139-147.
- H7. Bąk J. M., Czyżnikowska Z. & Dominiak* P. M., **2012**, *Is it possible to derive quantitative information on polarization of electron density from the multipolar model?*, **Acta Crystallogr.** A68, 705-714.
- H8. Woźniak M. & Dominiak* P. M., **2013**, *Transferability of Atomic Multipoles in Amino Acids and Peptides for Various Density Partitions*. **J. Phys. Chem. A**, 117, 1535-1547.

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

1. Cel naukowy

Głównym założeniem w/w. prac był **rozwój i weryfikacja użyteczności nowej metody badawczej** w krystalografii rentgenowskiej opartej na banku atomowych fragmentów rozkładu gęstości elektronowych. Niektóre zastosowania nowostworzonej metody wykraczają jednakże daleko poza krystalografię.

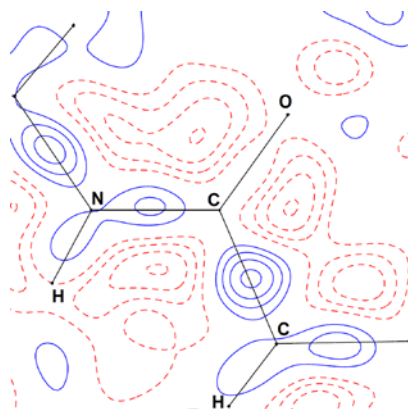
Gęstość elektronowa cząsteczek jest podstawowym czynnikiem określającym ich właściwości. Znajomość rozkładu gęstości elektronowej pozwala na wyznaczenie trójwymiarowej struktury cząsteczki (długości wiązań chemicznych, kątów walencyjnych, konfiguracji absolutnej, itp.) oraz różnorodnych właściwości jednoelektronowych (elektryczne momenty, potencjał elektrostatyczny, energia oddziaływania elektrostatycznego, itp.). Dyfrakcja promieniowania rentgenowskiego na kryształach cząsteczek jest doskonałym narzędziem do zdobycia tego typu informacji. Dodatkowo, informacja o oddziaływaniach międzycząsteczkowych staje się dostępna.

Promieniowanie rentgenowskie ulega dyfrakcji na gęstości elektronowej kryształu.

Tym samym, poprawna analiza obrazu dyfrakcyjnego monokryształu może dostarczyć informacji o rozkładzie gęstości. O tym, jak dokładnie i precyzyjnie jesteśmy w stanie wyznaczyć rozkład gęstości elektronowej kryształu, decyduje w głównej mierze **rozdzielczość** zebranych danych dyfrakcyjnych. W przypadku kryształów małych cząsteczek, większość danych dyfrakcyjnych zbieranych jest do standardowej rozdzielczości $d_{min} = 0,84 \text{ \AA}$. Kryształy białek i innych makrocząsteczek rozpraszają przeciętnie do $d_{min} = 2,1 \text{ \AA}$, choć liczba danych o rozdzielczości atomowej (tj. lepszej od ok. $1,0 \text{ \AA}$) stale rośnie. Jedynie w przypadku promila kryształów, w przeważającej mierze kryształów małych cząsteczek, ich jakość jest wystarczająco dobra aby można było zarejestrować dla nich dane dyfrakcyjne do rozdzielczości subatomowej, tj. około $0,45 \text{ \AA}$. Rozdzielczość subatomowa jest niezbędna aby wyznaczyć rozkład gęstości elektronowej w sposób ilościowy.

W trakcie analizy danych dyfrakcyjnych konieczne jest stosowanie założonego z góry **modelu rozkładu gęstości elektronowej**, aby móc pozbyć się artefaktów wynikających z błędów eksperymentalnych, braku możliwości zmierzenia faz czynników struktury oraz ze skończonej liczby zmierzonych refleksów. Jedynie wybrane parametry modelu są udokładniane względem danych eksperymentalnych. W standardowej rentgenografii małych cząsteczek, oraz w krystalografii białek, gęstość elektronowa kryształu jest modelowana poprzez sumę udziałów poszczególnych atomów, a atomy reprezentowane są poprzez uśrednione sferycznie rozkłady gęstości elektronowej uzyskane metodami teoretycznymi dla izolowanych atomów w stanie podstawowym. Jest to tzw. **model niezależnych atomów (IAM, ang.: Independent Atom Model)**. Korzysta się tu z założenia, że gęstość elektronowa kryształu zdominowana jest przez gęstość skupioną wokół rdzeni atomów, a maksima gęstości elektronowej pokrywają się z pozycjami jąder atomów. Używając tego modelu, względem danych eksperymentalnych (a dokładniej zmierzonych intensywności refleksów) udokładnia się średnie pozycje atomów w komórce elementarnej (współrzędne x, y, z) oraz parametry opisujące wychylenie tych atomów z ich pozycji średnich (tzw. parametry przemieszczenia, ADP, *ang.:* Atomic Displacement Parameters). W przypadku białek i innych makromolekuł zazwyczaj rozdzielczość danych jest tak mała, że dodatkowo stosuje się więzy na wyżej wymienione parametry aby skompensować brak wystarczającej liczby danych. Model IAM nie pozwala na uwzględnienie zmian w rozkładzie gęstości poszczególnych atomów spowodowanych takimi zjawiskami jak tworzenie wiązań chemicznych, przepływ ładunku, wolne pary elektronowe, etc. Informacją uzyskaną w tego typu analizie jest więc tylko **informacja geometryczna** o strukturze kryształu. Przy czym, tak uzyskane parametry geometryczne są obarczone pewnymi systematycznymi błędami.

Najbardziej znanym artefaktem standardowych danych rentgenowskich jest znacząco zaniżona długość wiązań X-H (X – atom niewodorowy). Atomy wodoru nie posiadają elektronów rdzenia, a ich gęstość walencyjna jest silnie przesunięta w stronę centrum wiązania. Kolejnym systematycznym błędem możliwym do zaobserwowania jest zawyżenie wartości parametrów przemieszczenia atomów ADP. Niedostatki modelu IAM mogą również ujawnić się na różnicowych mapach Fourierowskich (mapy otrzymane poprzez syntezę Fouriera różnic pomiędzy eksperymentalnymi czynnikami struktury a czynnikami struktury wyliczonymi na podstawie udokładnionego modelu), poprzez pozostanie w pozycjach wiązań i par elektronowych gęstości elektronowej nieopisanej przez model, *Rys. 1.1*. Z tego też względu, dla pomiarów o wystarczająco dobrej jakości, w których błędy pomiarowe intensywności refleksów zostały prawidłowo oszacowane, dobroć dopasowania modelu (GooF, *ang.:* Goodness of Fit) dla nieważonych refleksów pozostaje nadal daleka od pożądaney wartości jeden.



Rys. 1.1. Przykładowa mapa różnicowa $F_o - F_c$ dla danych rentgenowskich o rozdzielczości $d_{min} = 0,84 \text{ \AA}$ udokładnionych modelem IAM (F_o – eksperymentalnie obserwowane czynniki struktury, F_c – czynniki struktury wyliczone z modelu). Konturowanie z krokiem co $0,025 \text{ e/\AA}^3$, kontury pozytywne – kolor niebieski, kontury negatywne – kolor czerwony.

Postęp technik pomiarowych i obliczeniowych w rentgenografii sprawił, że większość rutynowych pomiarów dyfrakcyjnych na monokryształach małych cząsteczek, tj. pomiarów o rekomendowanej przez Międzynarodową Unię Krystalograficzną rozdzielczości $d \leq 0,83 \text{ \AA}$, jest wystarczająco dobrej jakości aby zaobserwować wszystkie wyżej wymienione błędy systematyczne modelu IAM. Istnieje konieczność wprowadzenia nowego, bardziej realistycznego modelu gęstości elektronowej. Musiałby to być model uwzględniający asferyczność atomów w cząsteczce/kryształach i posiadający parametry pozwalające opisać zmiany rozkładu gęstości atomu wywołane tworzeniem wiązań i innych oddziaływań z sąsiednimi atomami.

Niestety, dopiero przy rozdzielczości subatomowej liczba zebranych danych pozwala na udokładnianie większej liczby parametrów niż zakłada to model IAM. Dysponując wysokorozdzielczymi danymi, w miejsce sferycznego modelu IAM, stosuje się najczęściej **model multipolowy** gęstości elektronowej atomu. W modelu multipolowym atomy reprezentowane są poprzez rozwinięcie gęstości elektronowej wokół każdego centrum atomowego na skończony szereg harmonik sferycznych. Takie rozwinięcie nazywane jest pseudoatome. W powszechnie stosowanym wariantcie modelu multipolowego, w tzw. modelu Hansena-Coppensa [1], gęstość elektronowa pseudoatomu jest zdefiniowana jako:

$$\rho_i(\mathbf{r}) = \rho_{core}(r) + P_v \kappa^3 \rho_{valence}(\kappa r) + \sum_{l=1}^{l_{max}} \kappa'^3 R_l(\kappa' \zeta r) \sum_{m=0}^{m=l} \sum_p P_{lmp} d_{lmp}(\theta, \phi)$$

$$R_l(\kappa' \zeta r) = (\kappa' \zeta)^3 \frac{(\kappa' \zeta r)^{n_l}}{[n_l + 2]!} \exp(-\kappa' \zeta r)$$

gdzie $\rho_{core}(r)$ i $\rho_{valence}(r)$ są sferycznie uśrednionymi gęstościami elektronów rdzenia (*ang.*: *core*) i walencyjnych (*ang.*: *valence*) wolnego atomu, znormalizowanymi do jednego elektronu; $R_l(\kappa' \zeta r)$ są funkcjami radialnymi typu Słatera z predefiniowanymi wartościami parametrów ζ i n_l ; a $d_{lmp}(\theta, \phi)$ ($p = \pm$) są rzeczywistymi harmonikami sferycznymi znormalizowanymi do gęstości. Współrzędne r , θ , ϕ odnoszą się do lokalnego kartezyjańskiego układu odniesienia scentrowanego w pozycji atomu. Populacje P_v i P_{lmp}

oraz bezwymiarowe parametry ekspansji-kontrakcji κ i κ' są udokładniane względem danych eksperymentalnych, obok wspomnianych wyżej parametrów opisujących pozycje atomów (współrzędne x , y , z oraz parametry ADP). Tak zdefiniowany model po udokładnieniu dostarcza **ilościowej informacji o rozkładzie gęstości elektronowej** kryształu. W konsekwencji uzyskuje się dokładniej wyznaczone parametry pozycyjne atomów, a więc tym samym np. dokładniejsze długości wiązań. Staje się możliwe przeprowadzenie analizy topologicznej rozkładu gęstości (i innych funkcji pochodnych) w świetle teorii QTAIM (*ang.*: Quantum Theory of Atoms In Molecules) Badera [2]. Można pokusić się o wyliczenie takich właściwości atomowych i cząsteczkowych jak: ładunek, moment dipolowy oraz wyższe momenty elektryczne; potencjał elektrostatyczny cząsteczek; energia elektrostatycznego oddziaływania pomiędzy cząsteczkami budującymi kryształ, etc. Przy czym również stosując i ten model powinno pamiętać się o jego ograniczeniach [3, 4], o czym będzie mowa w dalszej części omówienia.

Należy w tym miejscu wspomnieć, że istnieją inne niż multipolowy model sposoby modelowania eksperymentalnej gęstości elektronowej, takie jak: wyznaczanie funkcji falowej przy zastosowaniu więzów eksperymentalnych [5], udokładnianie obsadzeń orbitali molekularnych [6] czy też sposoby wykorzystujące metody maksymalnej entropii [7].

Idealnie by było, aby wszystkie pomiary w rentgenografii strukturalnej były wysokorozdzielcze. W praktyce nie jest łatwo osiągnąć rozdzielczość subatomową. Nie wszystkie kryształy są wystarczająco dobrej jakości, a także nie wszystkie rozpraszają promieniowanie rentgenowskie z dostateczną intensywnością w zakresie wysokokątowym. Nie każdy dyfraktometr monokrystaliczny jest wystarczająco dokładny. Nie można też ignorować faktu, że wysokorozdzielcze pomiary są praco- i czasochłonne, czyli po prostu znacznie droższe od pomiarów standardowych.

Bardzo szybko zauważono jednak, że wartości parametrów gęstościowych pseudoatomów są niemalże identyczne dla atomów znajdujących się w podobnym otoczeniu chemicznym [8], tj. mających podobną lokalną topologię wiązań chemicznych. W związku z czym powstała idea stworzenia banku gromadzącego różnego typu pseudoatomy i zastosowania tego banku do tworzenia **modelu przenaszalnych asferycznych atomów TAAM** (*ang.*: Transferable Aspherical Atom Model) dla dowolnej cząsteczki organicznej, w tym dla białek i kwasów nukleinowych. Zastąpienie modelu IAM modelem TAAM w procedurze udokładniania standardowych danych dyfrakcyjnych winno prowadzić do uzyskania bardziej dokładnej informacji geometrycznej, oraz otworzyć dostęp do ilościowego oszacowania rozkładu gęstości elektronowej i właściwości pochodnych (moment dipolowy, potencjał elektrostatyczny, etc.) cząsteczek budujących kryształ.

Pionierskie prace w kierunku budowy banku pseudoatomów na podstawie eksperymentalnie wyznaczonych gęstości elektronowych opublikowała w roku 1995 grupa prof. Lecomte'a [9]. W 2002 roku Koritsanszky, Volkov i Coppens [10] zaproponowali stworzenie banku asferycznych pseudoatomów w oparciu o teoretycznie wyliczone czynniki struktury. Dwa lata później ukazała się pierwsza oficjalna wersja banku teoretycznych pseudoatomów stworzona w grupie prof. Coppensa [11]. W tym samym czasie Dittrich z grupy prof. Lugerę zaproponował alternatywny bank teoretycznych pseudoatomów [12]. Do dnia dzisiejszego rozwijane są wszystkie trzy banki:

- bank ELMAM (*ang.*: Experimental Library of Multipolar Atoms Model) [9, 13, 14];
- baza Inwariomów (*ang.*: invariom: INVARIANT atOM)[12, 15]; oraz
- bank UBDB (University at Buffalo DataBank) [10, 11, H2, H6].

Równocześnie została podjęta dyskusja w literaturze nad wadami i zaletami stosowania

w/w banków [16].

W 2005 roku, w trakcie mojego pobytu na stażu podoktorskim w laboratorium prof. Coppensa, przejąłam prace nad dalszym rozwojem banku UBDB. Po moim powrocie do Polski (2007 r.), bank UBDB rozwijany jest wyłącznie w mojej grupie badawczej, tj. przy pomocy doktorantów i magistrantów będących pod moją bezpośrednią opieką w obrębie zespołu badawczego prof. Krzysztofa Woźniaka.

Szczegółowymi celami naukowymi jakie sobie postawiłam były:

- Rozbudowa banku asferycznych atomów UBDB o wszystkie typy atomów występujące w naturalnych aminokwasach, białkach, kwasach nukleinowych i innych ważnych biologicznie cząsteczkach [H2, H6]. Optymalizacja algorytmu definiującego typy atomów oraz sposobu rekonstrukcji gęstości elektronowej [H1, H2, H6, H7, H8].
- Weryfikacja jakości reprodukowanych przez bank UBDB rozkładów gęstości elektronowych poprzez porównanie z gęstościami wygenerowanymi metodami chemii kwantowej na przykładzie dużego zestawu modelowych polipeptydów i krótkich fragmentów kwasów nukleinowych. W szczególności, zweryfikowanie jakości otrzymywanych energii elektrostatycznego oddziaływania międzycząsteczkowego [H5, H6].
- Weryfikacja stosowalności banku UBDB jako źródła asferycznych czynników rozpraszania do analizy rentgenowskich danych dyfrakcyjnych o różnej rozdzielczości [H4, H5].
- Porównanie wyników zastosowań banku UBDB z wynikami uzyskiwanymi przy użyciu innych banków rozwijanych na świecie (ELMAM i Invariom) [H5].
- Testowanie przydatności banku UBDB do badań nad biologicznymi cząsteczkami ważnymi z punktu widzenia medycyny lub biotechnologii [H2, H3].

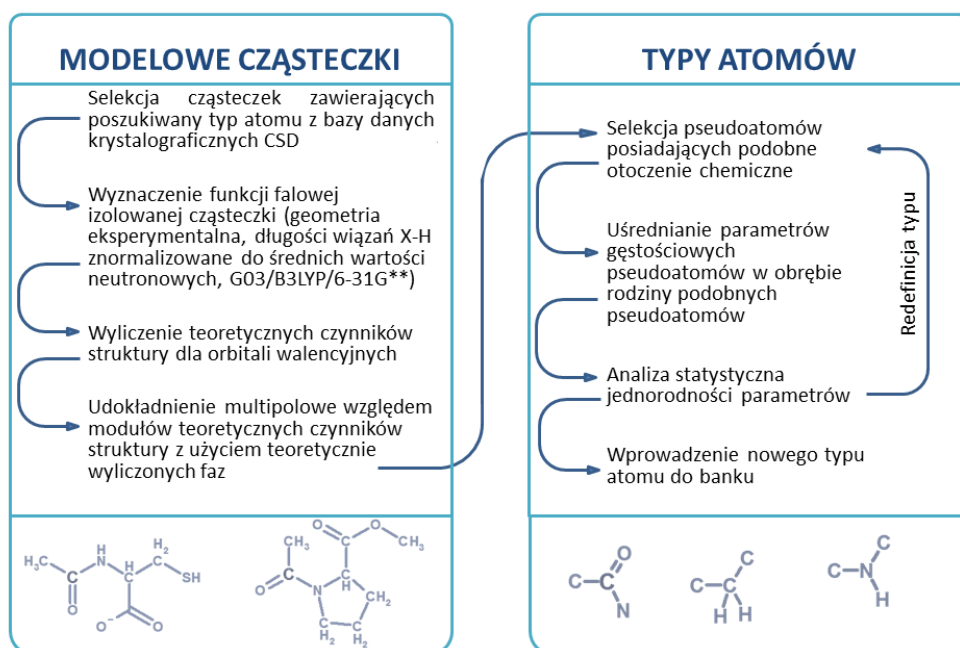
2. Wyniki

a. Bank asferycznych pseudoatomów UBDB

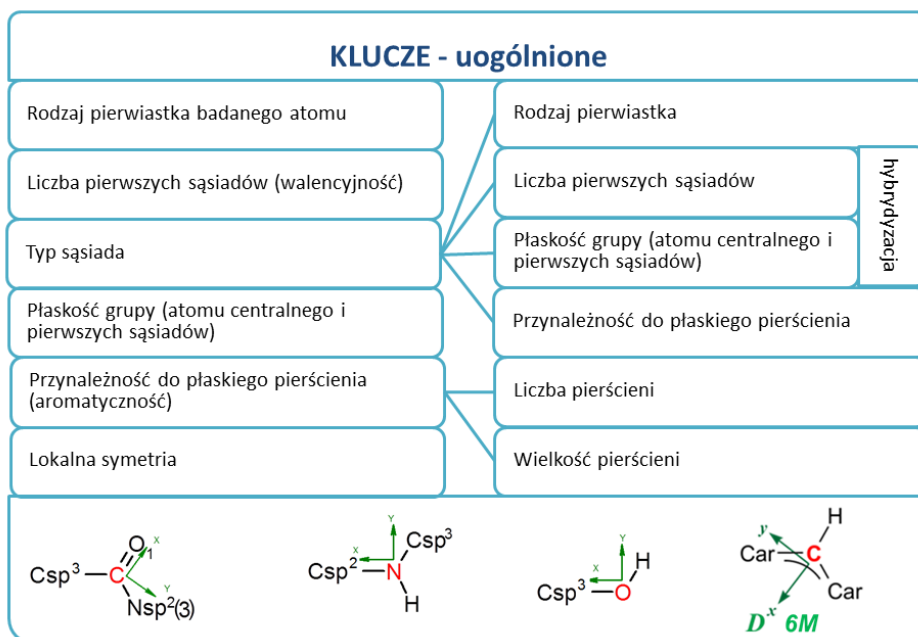
W 2005 roku bank UBDB zawierał około 37 typów atomów stworzonych w oparciu o około 46 cząsteczek. Przygotowanie kolejnych wersji banku wymagało weryfikacji i automatyzacji procedur prowadzących do tworzenia kolejnych typów atomów; redefinicji kluczy na podstawie których rozpoznawane są typy atomów; redefinicji sposobu przypisywania lokalnego układu odniesienia dla danego typu atomu; redefinicji średnich długości neutronowych dla wiązań X-H zgodnie z opublikowaną w międzyczasie pracą Allena i Bruno [17]; modyfikacji kodu programu LSDB (oryginalnie napisanego przez dr Volkova). Dwie kolejne wersje banku zostały opublikowane: w 2007 [H2] i w 2012 roku (przy udziale mojej doktorantki Katarzyny Jarzembskiej; [H6]). Obecnie bank UBDB liczy ponad 200 typów atomowych pierwiastków takich jak C, H, N, O, S, P, B, F, Cl oraz I, i zbudowany jest na podstawie gęstości elektronowych ponad 600 cząsteczek. W banku znajdują się wszystkie typy atomów niezbędne do opisanie białek i kwasów nukleinowych, oraz wielu innych biologicznie ważnych cząsteczek. Najnowsza wersja banku UBDB oraz programu LSDB niezbędnego do jego zastosowania jest dostępna na stronie <http://crystal.chem.uw.edu.pl>.

W banku UBDB, każdy typ atomu jest wynikiem uśrednienia parametrów gęstościowych (P_v , P_{imp} , κ i κ') dla całej rodziny pseudoatomów chemicznie równoważnych. Parametry gęstościowe są uzyskiwane poprzez dopasowanie w przestrzeni odwrotnej modelu multipolowego do gęstości molekularnych wyznaczonych metodami kwantowo-mechanicznymi dla serii małych modelowych cząsteczek. W definicję

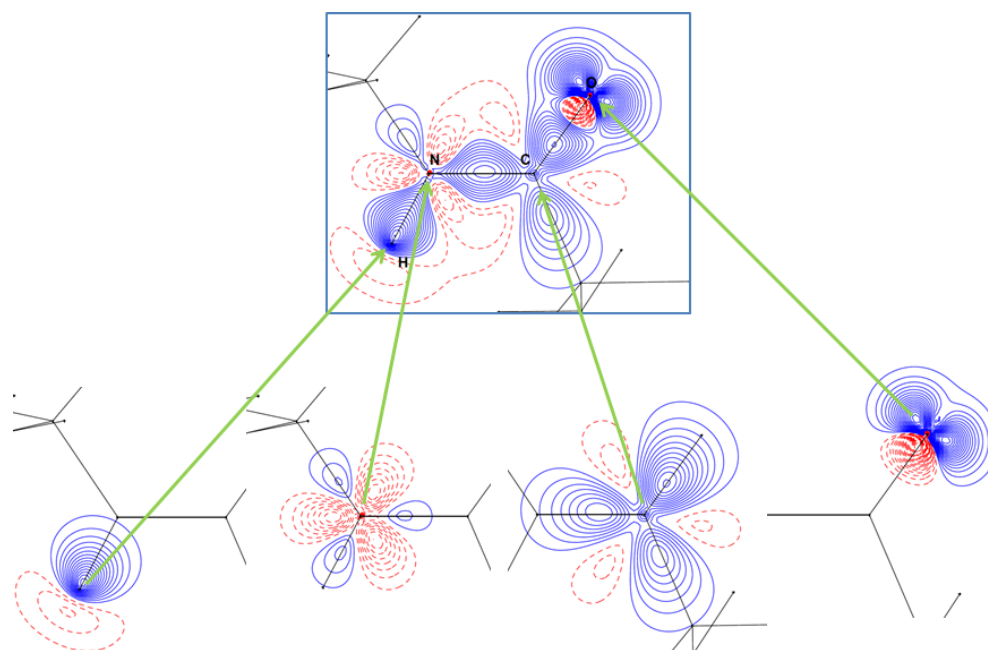
poszczególnych typów atomów zaangażowani są zarówno pierwsi jak i drudzy sąsiedzi a używane metody statystyczne pozwalają kontrolować przenaszalność parametrów gęstościowych. Szczegóły procedury tworzenia banku podane są w publikacjach H2 i H6 oraz schematycznie przedstawione na Rys. 2.1. Zestaw kluczy niezbędnych do zdefiniowania typu atomu zaprezentowany jest na Rys. 2.2. Przykładowe gęstości deformacyjne (gęstość elektronowa pseudoatomu/cząsteczki minus gęstość elektronowa sferycznie uśrednionego izolowanego atomu/-ów) wybranych typów atomów i zrekonstruowana z nich gęstość deformacyjna fragmentu cząsteczki pokazane są na Rys. 2.3.



Rys. 2.1. Schemat procedury tworzenia banku UBDB.



Rys. 2.2. Schemat kluczy niezbędnych do zdefiniowania typu atomu - uogólnione.



Rys. 2.3. Gęstość deformacyjna przykładowych typów atomowych i zrekonstruowana z niej gęstość deformacyjna fragmentu cząsteczki (wiązanie peptydowe). Konturowanie z krokiem co $0,05 \text{ e}/\text{Å}^3$, kontury pozytywne – kolor niebieski, kontury negatywne – kolor czerwony.

Rozszerzanie banku o typy atomowe nowych pierwiastków takich jak siarka czy fosfor wymagało modyfikacji standardowo sparametryzowanego modelu multipolowego. Optymalizacja wartości parametrów n_l funkcji radialnych części deformacyjnej, $R_l(\kappa' \zeta r)$, w znaczący sposób poprawiła dopasowanie modelu multipolowego do teoretycznych gęstości molekularnych. W przypadku atomów siarki optymalnymi wartościami okazały się być wartości 2, 4, 6, 8 odpowiednio dla n_1, n_2, n_3, n_4 . Dla atomów fosforu wartości zoptymalizowane to $n_{1, \dots, 4} = 6, 6, 6, 6$. Detale sposobu optymalizacji podane są w pracy H1.

Kluczowym pojęciem przy tworzeniu jakiegokolwiek banku typów atomowych jest **przenaszalność**. Na przenaszalność gęstości elektronowej pseudoatomu (i właściwości pochodnych jak np. ładunek) mają wpływ:

- niezmienniczość konformacyjna czyli podatność gęstości elektronowej danego typu atomu na zmiany konformacyjne cząsteczki (przenaszalność w obrębie tej samej cząsteczki);
- niezmienniczość gęstości elektronowej atomów posiadających podobną topologię wiązań chemicznych (otoczenie chemiczne), tj. podatność gęstości elektronowej na zmiany w najbliższym otoczeniu chemicznym (przenaszalność pomiędzy cząsteczkami);
- oddziaływania międzycząsteczkowe (przenaszalność pomiędzy kompleksami cząsteczek/kryształami);
- sposób definiowania typu atomowego, tj. rodzaj parametrów/kluczy używanych do jednoznacznego zdefiniowania danego typu, czyli definicja najbliższego otoczenia chemicznego;
- sposób partycji gęstości molekularnej/kryształu na udziały atomowe.

Wszystkie powyższe zjawiska zostały przebadane w kontekście tworzenia banku UBDB.

Niezmienniczość konformacyjną pseudoatomów o tym samym najbliższym otoczeniu chemicznym badał Koritsanszky i współautorzy [18]. Na podstawie gęstości elektronowych tripeptydu Ala-Ser-Ala Koritsanszky skonstruował, że zmienność

parametrów gęstościowych pseudoatomów opisujących atomy łańcucha głównego centralnej reszty aminokwasowej jest relatywnie mała (wynosząca zwykle do 10% w odniesieniu do wartości średnich) oraz, że jest porównywalna do zmienności generowanej przez zmiany w sekwencji aminokwasowej.

Wpływ otoczenia chemicznego jest stale monitorowany w trakcie tworzenia nowych typów atomowych w banku UBDB. Możliwe to jest dzięki temu, że parametry gęstościowe dla każdego typu atomu są otrzymywane poprzez uśrednienie parametrów gęstościowych wyznaczonych dla indywidualnych pseudoatomów pochodzących z różnych modelowych cząsteczek. Zgodnie z procedurą ‘mnożenia’ (*ang.*: spawning) typów atomowych, zaproponowaną przeze mnie [H2], wartości poszczególnych parametrów pseudoatomów w obrębie rodziny pseudoatomów o podobnym otoczeniu chemicznym są analizowane pod względem jednorodności próbki. Sprawdzane jest, czy rozkład tych wartości jest jednomodalny, czy, wręcz przeciwnie, można wyróżnić dwa lub więcej skupień tych wartości. Jeżeli jest możliwe zdefiniowanie chemicznego powodu (np. różny charakter trzeciego sąsiada), dla którego wartości któregokolwiek z parametrów gęstościowych się różnicują, **zestaw kluczy** użytych do definicji typu atomu jest redefiniowany (np. nowe klucze zostają dodane). W ten sposób, na podstawie danej rodziny pseudoatomów powstaje, zamiast jednego, dwa lub więcej typów atomów. Istnieje również możliwość połączenia dwóch typów atomów, dla których nie ma statystycznie istotnych różnic w wartościach średnich żadnego z parametrów gęstościowych. Dzięki tej procedurze okazało się np. że atomy azotu występujące w roli pierwszych sąsiadów muszą być dodatkowo scharakteryzowane poprzez podanie informacji czy należą do płaskiego ugrupowania czy nie [H2]. Stało się jasne również, iż atomy należące do płaskich pierścieni należy dodatkowo charakteryzować poprzez dodanie informacji o rozmiarze pierścienia [H6].

Oddziaływania międzycząsteczkowe mogą wpłynąć na rozkład gęstości elektronowej atomów bezpośrednio zaangażowanych. Jednakże, sprawa możliwości ilościowego opisu tych zmian w gęstości przez model multipolowy Hansena-Coppensa była poddawana dyskusji w literaturze [4]. Dlatego też, przed podjęciem próby ilościowego scharakteryzowania wpływu oddziaływań międzycząsteczkowych na przenaszalność parametrów gęstościowych pseudoatomów, wraz z doktorantką pracującą pod moją bezpośrednią opieką Joanną Bąk, postanowiłyśmy samodzielnie zweryfikować czy model multipolowy jest w stanie w sposób ilościowy opisać oddziaływania międzycząsteczkowe [H7]. Jako punkt odniesienia przyjęłyśmy teoretycznie wyznaczone rozkłady gęstości elektronowych aminokwasów (D,L-His oraz L-Ala) i dipeptydów (Gly-L-His, L-His-L-Ala) dla izolowanych cząsteczek oraz cząsteczek otoczonych punktowymi ładunkami, dipolami i kwadrupolami w pozycjach atomów cząsteczek sąsiadujących (symulacja oddziaływań w kryształach; szczegóły procedury w pracy H7). Nasze badania wykazały, że model multipolowy jedynie w sposób jakościowy oddaje zmiany zachodzące w rozkładzie gęstości elektronowej cząsteczek spowodowane polaryzacją przez cząsteczki sąsiednie, i to jedynie w okolicach wiązań i wolnych par elektronowych. Model multipolowy nie jest w stanie opisać zmian w bliskim sąsiedztwie jąder atomów. Niestety, zmian w właściwościach pochodnych, takich jak moment dipolowy czy energia elektrostatycznego oddziaływania, model multipolowy nie jest w stanie opisać nawet w sposób jakościowy. Jakikolwiek próby zbudowania banku opisującego również oddziaływania międzycząsteczkowe muszą więc poczekać aż zostanie wprowadzony lepszy model gęstości pseudoatomów.

W poszukiwaniu sposobu na poprawienie przenaszalności parametrów gęstościowych pseudoatomów, zadałam sobie również pytanie czy można jeszcze zwiększyć stopień przenaszalności poprzez zmianę **sposobu partycji gęstości** cząsteczki/kryształu na udziały

atomowe? Po wykonaniu serii obliczeń dla zestawu dziesięciu wybranych aminokwasów oraz kilku di- i tripeptydów z nich zbudowanych, wraz z moją magistrantką Magdą Woźnią, stwierdziłyśmy [H8], że partycja Hirshfelda [19] prowadzi do otrzymania elektrycznych momentów atomowych o nieco lepszej przenaszalności w porównaniu do partycji poprzez dopasowanie modelu multipolowego Hansena-Coppensa do gęstości lub do partycji gęstości na baseny atomowe w świetle teorii QTAIM. Otwiera to drogę do zaprojektowania lepszej procedury tworzenia banku. Wielu innych badaczy preferuje również partycję Hirshfelda [20].

b. Weryfikacja jakości reprodukowanych przez bank UBDB rozkładów gęstości elektronowych.

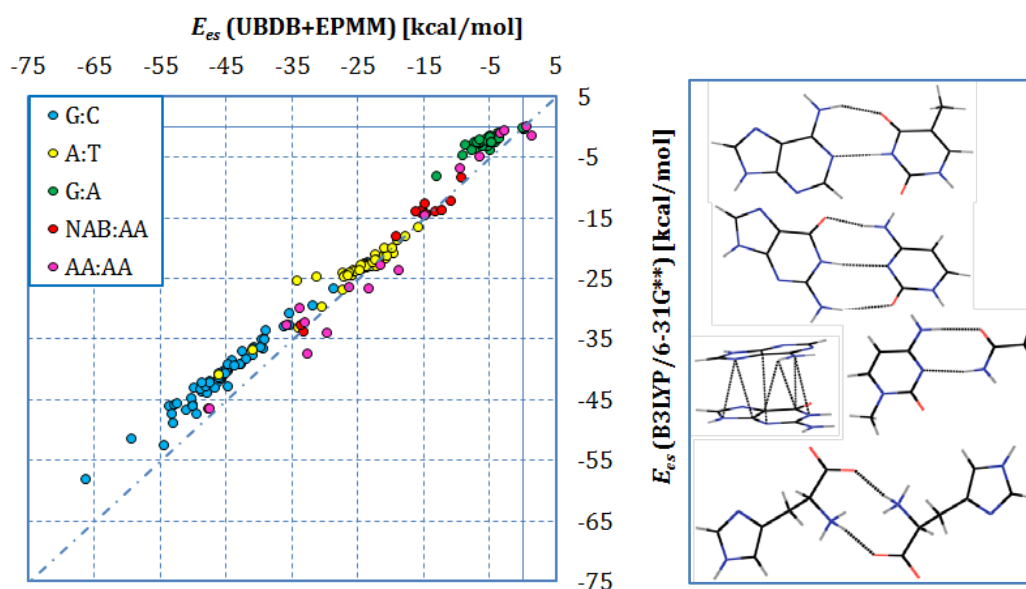
Molekularne gęstości elektronowe zrekonstruowane przy użyciu pierwszej wersji banku UBDB [11] zostały wstępnie zweryfikowane przez Volkova i współpracowników na przykładzie sześciu testowych struktur kryształów małych cząsteczek (głównie aminokwasów) [11, 21] oraz siedmiu kompleksów fragmentów wankomycyny z małymi ligandami [22]. Autorzy porównali mapy deformacyjne, molekularne potencjały elektrostatyczne zmapowane na izopowierzchnię gęstości elektronowej (MEPS, *ang.*: Molecular Electrostatic Potential Surface), lokalne i zintegrowane właściwości topologiczne gęstości elektronowej oraz energie elektrostatycznego oddziaływania międzycząsteczkowego (E_{es}) używając wyników z obliczeń metodami chemii kwantowej jako punktu odniesienia konkludując, że bank w satysfakcjonujący sposób odtwarza wszystkie przebadane właściwości.

Aby zweryfikować kolejne wersje banku UBDB postanowiłam skupić się głównie na **energii elektrostatycznej**, E_{es} , jako że ta pochodna gęstości okazała się być najbardziej wrażliwa na wszelkie niedoskonałości w reprodukcji rozkładu ładunku. Ponadto, możliwość dokładnego oszacowania wkładu elektrostatycznego do energii oddziaływań międzycząsteczkowych wydaje się mi bardzo atrakcyjną i ważną cechą banku UBDB, sprawiającą, iż zastosowania banku wykraczają daleko poza krystalografię. Rekonstruując gęstość elektronową cząsteczek przy użyciu banku UBDB oraz stosując metodę EPMM (*ang.*: Exact Potential/ Multipole Method) [23] do wyliczenia energii E_{es} , można w szybki sposób otrzymać wartości energii, która powinna odpowiadać energii $E_{pol}^{(1)}$ w pierwszym rzędzie rachunku zaburzeń o adaptowanej symetrii (SAPT, *ang.*: Symmetry-Adapted Perturbation Theory) [24]. E_{es} odpowiada więc coulombowskiemu oddziaływaniu niezaburzonych rozkładów ładunków cząsteczki A i cząsteczki B tworzących kompleks A:B. Warto podkreślić, że E_{es} z definicji zawiera już w sobie wkład penetracyjny pomijany przy zastosowaniu uproszczonego sposobu wyliczania E_{es} na podstawie tylko punktowych momentów elektrycznych jak to się czyni w tradycyjnych polach siłowych [P34]. Na przykładzie ponad 190 kompleksów reprezentujących oddziaływania pomiędzy zasadami kwasów nukleinowych, aminokwasami, oraz kwasami nukleinowymi i resztami aminokwasów, wraz z doktorantkami Katarzyną Jarzembką i Joanną Bąk, wykazałyśmy, że wartości E_{es} wyliczone przy użyciu metody UBDB+EPMM silnie korelują z wartościami referencyjnymi, a RMSD (*ang.*: Root-Mean-Square-Difference) dla ogółu próby wynosi około 3,6 kcal/mol w odniesieniu do E_{es} wyliczonej metodami chemii kwantowej na poziomie B3LYP/6-31G**, Rys. 2.4. Detale dotyczące obliczeń oraz szczegółowe wyniki, również dotyczące szacowania momentów dipolowych i MEPS, oraz porównań do obliczeń na wyższym poziomie, zawarte są w pracach H5 i H6. Dodatkowo, wraz z doktorantem Prashantem Kumarem pracującym pod moją bezpośrednią opieką oraz moim magistrantem Sławomirem Bojarowskim, dokonaliśmy porównań wyników uzyskanych dzięki naszej metodzie z wartościami E_{es} , MEPS oraz momentów dipolowych dla małych cząsteczek

(zestawy testowe S66, S22 i JSCH-2005 z laboratorium prof. Hobzy [25]) wyliczonymi przy użyciu wybranych pól siłowych (Amber, CHARMM, OPLS) [26].

Wszystkie uzyskane przez nas testy jednoznacznie wskazują, że przy użyciu banku UBDB można:

- w bardzo szybki sposób zrekonstruować rozkład gęstości elektronowej i wykonać obliczenia dla dużych układów (np. kompleksy białkowe), dla których użycie metod chemii kwantowej jest w praktyce niemożliwe;
- uzyskane wyniki jakościowo (i ilościowo) są zbliżone do tych z metod chemii kwantowej i jednocześnie są lepsze od tych z tradycyjnych pól siłowych.



Rys. 2.4. Po lewej: Wartości energii E_{es} [kcal/mol] wyliczone przy użyciu metody UBDB+EPMM w odniesieniu do wyników z obliczeń metodami chemii kwantowej na poziomie B3LYP/6-31G**. Po prawej: Wybrane przykładowe kompleksy dla których liczone energie E_{es} .

c. Weryfikacja stosowalności banku UBDB jako źródła asferycznych czynników rozpraszania do analizy danych rentgenowskich.

Pierwsze testy stosowalności banku UBDB w udokładnieniu danych rentgenowskich o **standardowej rozdzielczości** przeprowadził Volkov i współpracownicy [27] na przykładzie kryształów Tyr-Gly-Gly \cdot H₂O i cyclo-(D,L-Pro)₂-(L-Ala)₄ \cdot H₂O. Wykazali oni, że użycie modelu TAAM zbudowanego przy użyciu banku UBDB w odniesieniu do modelu IAM: (a) znacząco obniża wartości współczynników rozbieżności R, a na mapach różnicowych przestają być widoczne maksima gęstości w pozycjach wiązań; (b) poprawia geometrię cząsteczek oraz opis przemieszczeń atomów; (c) wartości faz czynników struktury oraz ogólnego czynnika skali zbliżają się do tych z pełnego udokładnienia multipolowego danych wysokorozdzielczych.

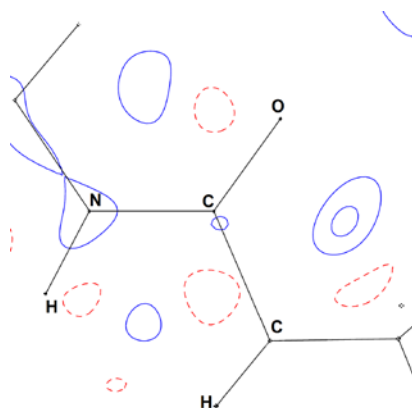
Nasze dodatkowe testy, wykonane wspólnie z doktorantką Joanna Bąk, dla kolejnych dwóch zestawów danych rentgenowskich o standardowej rozdzielczości ($d_{min} = 0,7 \text{ \AA}$) zebranych dla kryształów L-His-L-Ala \cdot 2H₂O oraz L-Ala potwierdziły, że udokładnienie TAAM [H5]:

- poprawia wartości statystyk dopasowania modelu do danych eksperymentalnych, np. obniża wartości współczynników rozbieżności (R_f , wR_f , R_{f2} , wR_{f2}) o około 1%; wartości GooF zbliża znacząco do jedności;
- obniża wartości maksimum i minimum gęstości oraz randomizuje ich położenie na

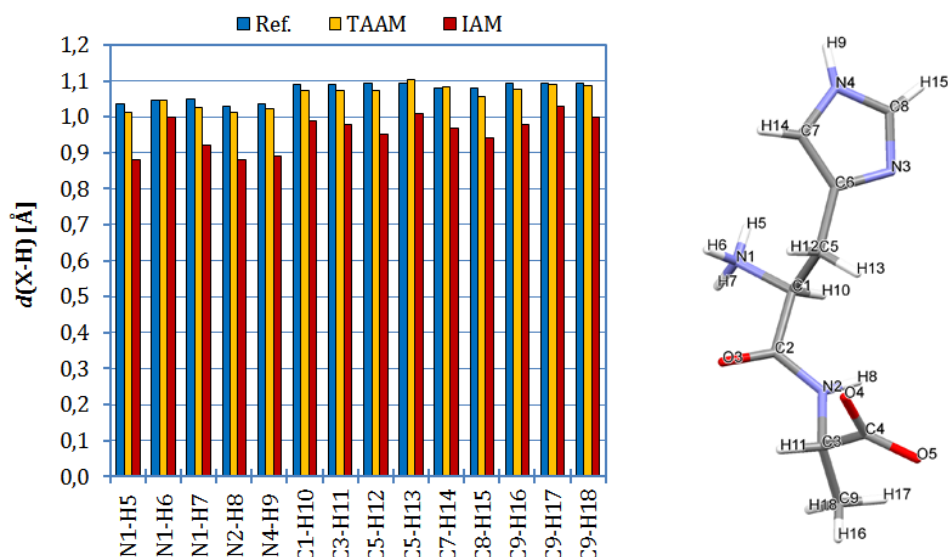
Fourierowskich mapach różnicowych, Rys. 2.5;

- znacząco poprawia pozycję atomów wodorów (gdy swobodnie udokładniane). Na przykład, otrzymane wiązania X-H są dłuższe o około 0,1 Å i różnią się jedynie średnio o 0,02 Å od struktur referencyjnych (dane neutronowe lub geometria uzyskana z optymalizacji w układzie periodycznym), Rys. 2.6;
- znacząco poprawia wartości parametrów anizotropowych ADP dla atomów niewodorowych. Na przykład, następuje około 10% redukcja w wielkości parametrów ADP w stosunku do IAM, a uzyskane wartości parametrów różnią o około 3% od tych udokładnionych przy użyciu pełnego modelu multipolowego względem wysokorozdzielczych danych ($d \leq 0,45$ Å).

Obecnie, przy współpracy z prof. Coppensem i prof. Adamsem (Lawrence Berkeley Laboratory, Berkley, CA, USA), przeprowadzamy testy dla rentgenowskich danych makromolekularnych (białka i kwasy nukleinowe).



Rys. 2.5. Przykładowa mapa różnicowa $F_o - F_c$ dla danych rentgenowskich o rozdzielczości $d_{min} = 0,84$ Å udokładnionych modelem TAAM (F_o – eksperymentalnie obserwowane czynniki struktury, F_c – czynniki struktury wyliczone z modelu). Udokładnienie przeprowadzono na tych samych danych co dla przypadku prezentowanego na Rys. 1.1. Konturowanie z krokiem co 0,025 $e/\text{Å}^3$, kontury pozytywne – kolor niebieski, kontury negatywne – kolor czerwony.



Rys. 2.6. Przykładowe długości wiązań X-H [Å] (X- atom nie wodorowy) dla danych rentgenowskich o rozdzielczości $d_{min} = 0,84$ Å udokładnionych modelem IAM (czerwony) lub TAAM (żółty) w porównaniu do długości referencyjnych (niebieski) otrzymanych z optymalizacji w układzie periodycznym (CRYSTAL06/B3LYP/DZP).

Bank UBDB może mieć również zastosowanie jako **startowy model multipolowy** do przeprowadzenia pełnego udokładnienia modelu multipolowego danych rentgenowskich o sub-atomowej rozdzielczości. W udokładnieniu multipolowym, jednym z kluczowych problemów jest prawidłowa dekompozycja opisu drgań termicznych atomu (modelowanego przez parametry ADP) od opisu statycznej gęstości (modelowanej przez parametry modelu multipolowego). Nasze testy pokazują, że parametry ADP dla atomów nie wodorowych otrzymane w udokładnieniu TAAM danych wysokorozdzielczych stanowią bardzo dobry **startowy model drgań atomów** w udokładnieniu multipolowym [H5].

Przeprowadziliśmy również, wraz z doktorantką Joanną Bąk, test stosowalności banku UBDB do **udokładnienia wysokorozdzielczych danych** [H4] dla kryształu jednego z polimorfów paracetamolu z dynamicznym **nieporządkiem** grupy metylowej. Dotychczas uważało się, że nie jest możliwym uzyskanie poprawnego rozkładu gęstości elektronowej dla kryształu z nieporządkiem. Zastosowanie banku do wymodelowania gęstości grupy metylowej, oraz udokładnienie modelu multipolowego z ograniczeniem na parametry κ' dla reszty cząsteczki, pozwoliło na uzyskanie wiarygodnego modelu rozkładu gęstości kryształu.

d. Porównanie wyników zastosowań banku UBDB z wynikami uzyskiwanymi przy użyciu banków ELMAM i Invariom.

Uważam, że dużym sukcesem było doprowadzenie do dokładnego porównania wszystkich trzech konkurencyjnych banków pseudoatomów [H5]: ELMAM (oraz nowszego ELMAM2), Invariom i UBDB. Wraz z doktorantką Joanną Bąk wykazałyśmy, że **nie ma praktycznej różnicy** pomiędzy tymi bankami jeżeli chodzi o zastosowanie ich **jako źródła asferycznych czynników rozpraszania** w udokładnieniu TAAM. Wszystkie trzy banki prowadzą do uzyskania podobnej jakości danych strukturalnych oraz wszystkie mają taką samą przewagę nad modelem IAM.

Każdy z testowanych banków może, po przeprowadzeniu udokładnienia TAAM względem danych wysokorozdzielczych, prowadzić do bardzo dobrego startowego modelu multipolowego gęstości statycznej oraz modelu drgań termicznych.

Ilościowe porównanie **właściwości** będących pochodnymi zrekonstruowanych **gęstości**, takich jak gęstość deformacyjna, momenty dipolowe, statystyczne charakterystyki MEPS oraz energie E_{es} oddziaływania dla dimerów cząsteczek, pokazują, że analizowane banki **istotnie różnią się** od siebie. Porównanie wartości E_{es} do wyników z bezpośrednich obliczeń metodami chemii kwantowej (na różnym poziomie) sugeruje, że bank UBDB jest nieco lepszy w tym względzie od banków pozostałych: wartości RMSD w przypadku badanych układów dla banku UBDB mieszczą się w przedziale 2-3,5 kcal/mol, a dla pozostałych banków w przedziale 5-8 kcal/mol.

e. Przydatność banku UBDB w badaniach nad układami biologicznymi.

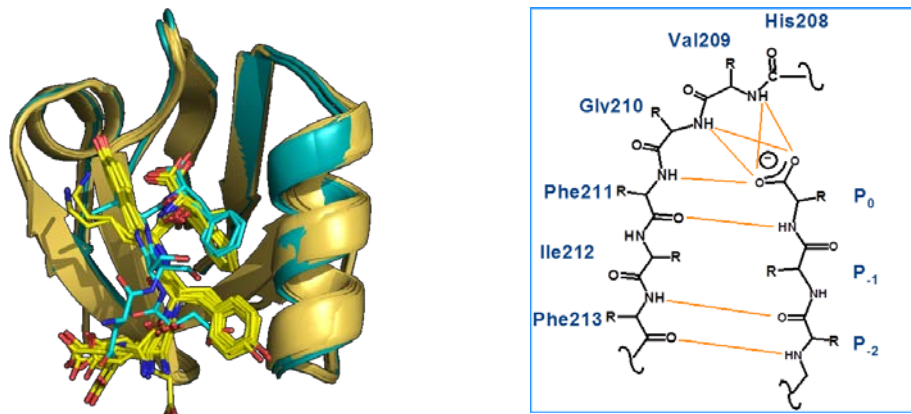
Potencjał banku UBDB jako narzędzia do analizy oddziaływań w kompleksach białkowych obrazują wyniki moich prac nad kompleksami drugiej domeny PDZ synteniny [H2] oraz neuraminidazy wirusa grypy [H3].

Domeny PDZ to powszechnie występujące domeny strukturalne w białkach sygnałowych większości organizmów żywych. W ogólności, domeny PDZ wiążą krótki fragment C-końca łańcucha peptydowego specyficznych dla siebie białek. Wiązanie następuje poprzez dobudowanie kolejnej wstążki do istniejącej już w domenie PDZ β -kartki. Łańcuchy boczne reszt aminokwasowych w pozycji P_0 i P_{-2} wiążanego białka (P_0 i P_{-n} oznaczają odpowiednio C-końcową resztę aminokwasową oraz n-tą resztę

aminokwasową liczoną wstecz od C-końca) są odpowiedzialne za specyficzność domen PDZ. Motywy rozpoznawane przez domeny PDZ podzielono na trzy główne klasy: klasa I o sekwencji najwyższej zgodności (konsensusowej) $-(S/T)X\Phi$; klasa II o sekwencji $-\Phi X\Phi$, oraz klasa III o sekwencji $-(D/E)X\Phi$; gdzie X oznacza dowolny aminokwas, Φ aminokwas o hydrofobowym łańcuchu bocznym, S/T to albo seryna albo treonina i D/E to kwas asparaginowy lub glutaminowy. Obserwuje się jednak wiele odstępstw od zaproponowanej klasyfikacji. Druga domena PDZ synteniny wykazuje, na przykład, degenerację specyficzności. Pokazano, że jest ona w stanie wiązać peptydy należące zarówno do klasy I jak i II. Przeprowadzona przez mnie analiza oddziaływań elektrostatycznych w ośmiu kompleksach domeny PDZ2 synteniny (Rys. 2.7), możliwa dzięki zastosowaniu metody UBDB+EPMM, wyjaśnia energetyczne podstawy degeneracji specyficzności tej domeny. Energia E_{es} oddziaływania domeny z tetrapeptydem $-DSVF$ należącym do klasy I jest bardzo podobna do energii oddziaływań peptydów $-EFYA$, $-EYYV$, $-EYKV$ należących do klasy II, obie wynoszą średnio ok. -110 kcal/mol. Pozostałe dwa peptydy klasy II, $-EFYF$ oraz $-EFAF$, oddziałują nieco mocniej, E_{es} wynosi około -135 kcal/mol. Analiza wkładu poszczególnych pozycji w peptydzie ujawniła, że:

- fenyloalanina w pozycji P_0 (niezależnie od klasy), oddziałuje nieco mocniej (o ok. 20 kcal/mol) z domeną PDZ niż pozostałe aminokwasy w tej pozycji,
- seryna (klasa I) w pozycji P_{-2} oddziałuje słabiej (o ok. 10 kcal/mol) niż reszty hydrofobowe obecne w tej samej pozycji w peptydach klasy II;
- reszty aminokwasowe w pozycji P_{-1} praktycznie nie oddziałują;
- obserwuje się silne oddziaływanie łańcuchów bocznych reszt kwasu asparaginowego lub glutaminowego w niedyskutowanej do tej pory w literaturze pozycji P_{-3} .

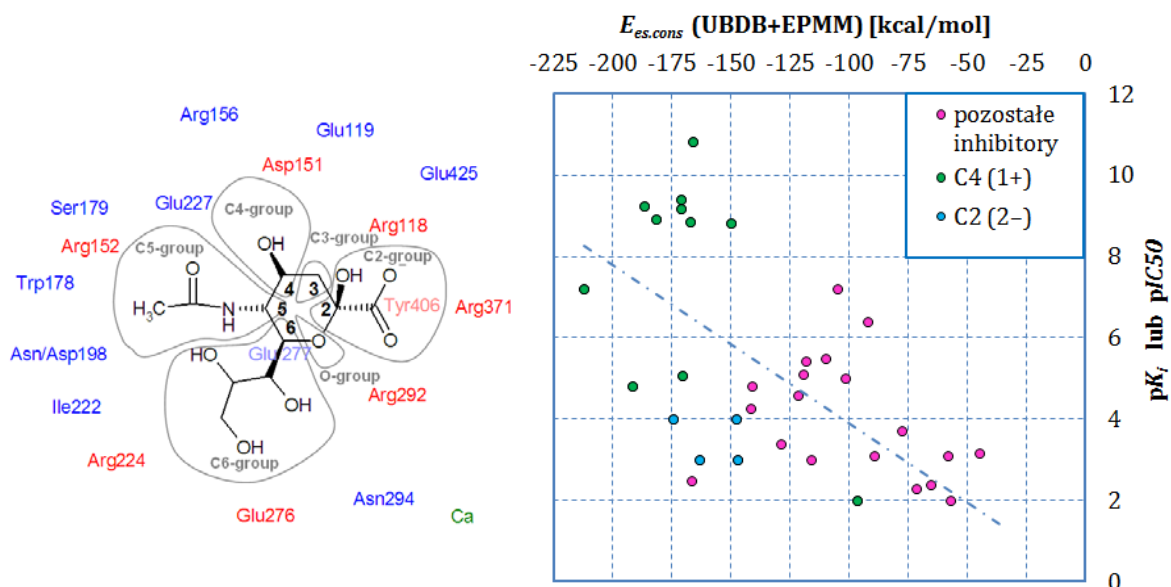
Pierwsze dwie obserwacje tłumaczą mechanizm degeneracji specyficzności bazujący głównie na kompensacji mocy oddziaływań seryny (P_{-2}) i fenyloalaniny (P_0). Pozostałe szczegółowe obserwacje dotyczące innych aspektów oddziaływań w kompleksach domen PDZ synteniny przedstawione są w pracy [H2].



Rys. 2.7. Detale strukturalne kompleksów domeny PDZ2 synteniny. Po lewej: superpozycja domen PDZ2 oddziałujących z peptydami klasy I (niebieskie) i klasy II (żółte). Po prawej: kanoniczne wiązania wodorowe utworzone pomiędzy białkiem (po lewej) i peptydem (po prawej). Rysunek jest kopią Rys. 15 z publikacji H2.

Neuraminidaza wirusa grypy jest odpowiedzialna za uwolnienie wirusa z zainfekowanych komórek oraz za transport wirusa poprzez śluz w drogach oddechowych. Jej działanie możliwe jest dzięki katalizowaniu reakcji hydrolizy wiązania glikozydowego pomiędzy terminalnym kwasem sialowym a resztą glikokoniugatów obecnych na

powierzchniach wirusa i zainfekowanej komórki. Pomimo sporych różnic pomiędzy sekwencjami neuraminidaz pochodzących z różnych typów i szczepów wirusa grypy, miejsce wiązania kwasu sialowego jest niezwykle silnie konserwowane strukturalnie i sekwencyjnie, Rys. 2.8. Kwas sialowy, jako produkt reakcji, jest naturalnym inhibitorem neuraminidazy. Wiele wysiłku jest kładzione, aby zaprojektować nowe inhibitory neuraminidazy mogące być stosowane jako leki przeciw grypie.



Rys. 2.8. Po lewej: Schematyczna reprezentacja centrum aktywnego neuraminidazy wirusa grypy i jej interakcji z kwasem sialowym. Zaznaczono pozycje konserwowane reszty aminokwasów funkcjonalnych (czerwone) i strukturalnych (zielone). Sześć fragmentów kwasu sialowego wskazują szare kontury. Rysunek jest kopią Rys. 2 z publikacji H3. Po prawej: Korelacja pomiędzy wartościami energii elektrostatycznego oddziaływania konserwowanych reszt aminokwasowych z inhibitorami wyliczonymi przy użyciu metody UBDB+EPMM, $E_{es.cons}$ (UBDB+EPMM) [kcal/mol], a eksperymentalnie wyznaczonymi wartościami stałych inhibicji, pK_i lub pIC_{50} .

Przeprowadzona przeze mnie analiza energetycznych aspektów oddziaływania elektrostatycznego neuraminidazy ze znanymi inhibitorami (ponad 70 kompleksów reprezentujących enzymy pochodzące z różnych szczepów wirusa oddziałujące z 25 różnymi inhibitorami) wykazała, m.in.:

- Siedemnaście konserwowanych reszt aminokwasowych budujących miejsce wiązania inhibitorów odpowiada za około 85% energii oddziaływania elektrostatycznego enzymu z analizowanymi inhibitorami. Uzasadnia to skupienie całej analizy na tych tylko resztach aminokwasowych.
- Można zauważyć korelację pomiędzy energią elektrostatycznego oddziaływania konserwowanych reszt, $E_{es.cons}$, a eksperymentalnie wyznaczoną siłą inhibicji badanych cząsteczek (wartościami pK_i lub pIC_{50} , Rys. 2.8). Wskazuje to na potencjalną możliwość zastosowania metody UBDB+EPMM do budowy funkcji oceniającej (*ang.*: scoring function) w procedurze dokowania.
- Analiza udziału poszczególnych fragmentów inhibitora w energii oddziaływania pozwoliła na względne uszeregowanie ważności poszczególnych fragmentów oraz zobrazowała energetyczne konsekwencje zmiany podstawników w danej pozycji inhibitora, np.: (a) fragment C2 inhibitora ma dominujący wkład do interakcji; zmiana natywnej grupy karboksylowej (ładunek (1-)) na resztę fosforanową ((2-) przy założeniu jej pełnej deprotonacji) znacząco zwiększa energię oddziaływania,

jakakolwiek zmiana w innym fragmencie inhibitora powodująca gorsze geometryczne dopasowanie fragmentu C2 do wiążących go reszt aminokwasowych ma duży wpływ na energię oddziaływania; (b) drugą w kolejności największą zmianę w energii elektrostatycznej wywołaną zmianą podstawnika obserwuje się dla pozycji C4 i pozytywnie naładowanych podstawników (grupy aminowej lub guanidynowej).

- Efekty entropowe, związane np. z wyparciem wód strukturalnych przez cząsteczkę inhibitora (rozdzielenie pomiędzy inhibitorami z grupą aminową lub guanidynową w pozycji C4) lub zmianą liczby stopni swobody konformacyjnie labilnych inhibitorów gdy tworzą kompleks z białkiem (labilne inhibitory z grupą fosforanową w pozycji C2), muszą być wzięte pod uwagę przy budowie funkcji oceniającej siłę inhibicji.
- Analiza energii elektrostatycznego oddziaływania wybranych wód strukturalnych z białkiem i cząsteczką inhibitora, wykonana wspólnie z moją doktorantką Katarzyną Jarzembką, pozwoliła oszacować względne elektrostatyczne koszty wyparcia niektórych z tych wód przez grupę guanidynową w pozycji C4 inhibitora.
- Analiza kompleksów z białkiem natywnym i z mutantem Arg291→Lys pozwoliła podać elektrostatyczne konsekwencje mutacji będącej odpowiedzią wirusa na traktowanie lekiem. Zaobserwowane przeze mnie osłabienie siły wiązania elektrostatycznego grupy C2 inhibitora ze zmutowaną resztą aminokwasową jakościowo zgadza się z osłabieniem siły inhibicji badanych cząsteczek względem mutantu. Szczegółowe analizy podają również elektrostatyczne przyczyny tego, że zmutowany wirus jest bardziej oporny względem inhibitorów posiadających hydrofobowy łańcuch boczny w pozycji C6.

3. Znaczenie dla rozwoju dziedziny

a. Przykłady zastosowań

Grono użytkowników banku UBDB systematycznie się powiększa, wiele badań z użyciem UBDB jest w trakcie realizacji i wyniki tylko niektórych zostały już opublikowane [P2-P4, 28]. Te, których jestem współautorem przedstawiam poniżej.

Bank UBDB jako źródło asferycznych czynników rozpraszania w udokładnieniu TAAM wykorzystaliśmy do analizy danych rentgenowskich o standardowej rozdzielczości dla serii kryształów pochodnych uracylu [P4]. Intencją badań było scharakteryzowanie właściwości cząsteczek, przeanalizowanie natury oddziaływań międzycząsteczkowych i znalezienie powiązania pomiędzy cząsteczką a architekturą kryształu – zagadnienia ważne z punktu widzenia m.in. inżynierii krystalicznej. W tym celu wykonaliśmy obliczenia kwantowo-mechaniczne (periodyczne oraz dla izolowanych dimerów) bazując na eksperymentalnie otrzymanych geometriach. Wyniki jasno pokazały, jak ważne jest **wyznaczenie** jak najbardziej **poprawnych pozycji atomów wodoru**. Energia kohezji sieci krystalicznej, dla przykładu, wyliczona dla geometrii uzyskanej z udokładnień TAAM różniła się średnio jedynie o 0,5 kcal/mol od wyników dla geometrii zoptymalizowanej. W przypadku modeli IAM ta różnica wynosiła 3,6 kcal/mol, co stanowi około 15% wartości bezwzględnej analizowanych energii i nie pozwala na przeprowadzenie rzetelnej ilościowej analizy energii oddziaływań. Uzyskane wyniki wskazują, że zastosowanie udokładnienia TAAM do analizy polimorfów, w przypadku których różnice w energii kohezji są właśnie rzędu kilku kcal/mol, byłoby niezwykle cenne.

W naszej kolejnej pracy [P3] posłużyliśmy się udokładnieniem TAAM do stworzenia

startowego modelu w pełnym udokładnieniu multipolowym danych wysokorozdzielczych dla ko-kryształu 9-metyloadeniny z 1-metylotyminą – jest to pierwsza opublikowana eksperymentalnie wyznaczona gęstość elektronowa pary zasad kwasu nukleinowego. Dla kryształów monomerów w/w dimeru, dla których udało się zebrać jedynie dane o standardowej rozdzielczości, również przeprowadziliśmy udokładnienie TAAM. Uzyskanie dla monomerów geometrii o jakości porównywalnej z geometrią z udokładniania multipolowego umożliwiło porównanie geometrycznych i energetycznych aspektów oddziaływań międzycząsteczkowych obecnych w/w strukturach krystalicznych. Uzyskaliśmy wyniki ważne nie tylko z punktu widzenia inżynierii krystalicznej, ale również dla zrozumienia potencjału zasad kwasów nukleinowych do tworzenia w biologicznych układach różnych oddziaływań, nie tylko tych standardowych typu Watson-Crick.

Bank UBDB okazał się również użyteczny w udokładnieniu wysokorozdzielczych danych dla kryształu 6-metylo-2tiouracylu [P2]. Pełne udokładnienie multipolowe nie doprowadziło do uzyskania fizycznie wiarygodnego modelu gęstości wokół atomu siarki. Zastosowaliśmy więc bank UBDB do wymodelowania gęstości deformacyjnej atomu siarki. Takie podejście pozwoliło na przetestowanie wielu różnych hipotez mających tłumaczyć występowanie dodatkowych pików gęstości elektronowej wokół atomu siarki (drżania anharmoniczne, tautomeryzm, utlenienie). Ponieważ żadna z hipotez nie została udowodniona, w końcowym modelu gęstości parametry funkcji deformacyjnych opisujących atom siarki zostały ustalone na wartościach przeniesionych z UBDB, a populacja elektronów walencyjnych atomu siarki została udokładniona. Tak uzyskany fizycznie poprawny model gęstości elektronowej kryształu pozwolił nam na dokonanie topologicznej analizy oddziaływań w sieci krystalicznej.

b. Podsumowanie

Wyniki uzyskane przeze mnie (lub pod moim kierownictwem) doprowadziły do rozwinięcia nowej metody, które umożliwia rutynowe stosowanie modelu TAAM do udokładniania danych pochodzących ze standardowych pomiarów rentgenowskich na monokryształach. Obecnie na świecie publikuje się około 40 000 nowych struktur kryształów organicznych rocznie. Jakość danych geometrycznych tych struktur mogłaby być znacząco poprawiona dzięki zastosowaniu udokładnienia TAAM.

Opracowana metoda pozwala na szybką oraz ilościowo zadowalającą rekonstrukcję rozkładów gęstości elektronowych dla ważnych biologicznie makromolekuł, co do tej pory jest trudne do osiągnięcia przy użyciu metod kwantowo-mechanicznych ze względu na rozmiar układu oraz niemożliwe dla obecnie stosowanych pól siłowych ze względu na zbytne ich uproszczenie. Również w przypadku małych cząsteczek organicznych, szybkość uzyskiwania informacji na temat właściwości elektronowych cząsteczek może być atrakcyjna w wielkoskalowych badaniach przesiewowych cząsteczek o potencjalnych właściwościach leczniczych. Powyższe zastosowania wykraczają daleko poza krytalografię.

W ogólności opracowywana metoda może posłużyć szerokiemu gronu osób badających kryształy molekularne (projektowanie nowych materiałów, charakterystyka polimorfów w farmakologii) czy białka, kwasy nukleinowe oraz ich kompleksy (zrozumienie mechanizmów rozpoznawania ligandów, racjonalne projektowanie leków,

etc.).

4. Bibliografia

[H1-H8] – publikacje wyszczególnione w punkcie I.4.b)

[P1-P33] – publikacje wyszczególnione w punkcie III.A)

[P34] – publikacja wyszczególniona w punkcie III.C)

- [1] Hansen, N., Coppens, P.: Testing aspherical atom refinements on small-molecule datasets. *Acta Cryst. A* **34**, 909–921 (1978)
- [2] Bader, R.W.F.: *Atoms in Molecules - A Quantum Theory*. University of Oxford Press, Oxford (1990)
- [3] Abramov Y., Volkov A., Coppens P., **1999**, *Chem. Phys. Lett.* **311**, 81–86; Bianchi R., Gatti C., Adovasio V., Nardelli M., **1996**, *Acta Crystallogr. B* **52**, 471–478; Spackman M., Byrom P., **1996**, *Acta Crystallogr. B* **52**, 1023–1035; Swaminathan S., Craven B.M., Spackman M.A., Stewart R.F., **1984**, *Acta Crystallogr.*, **B 40**, 398–404; Volkov A., Coppens P., **2001**, *Acta Crystallogr. A* **57**, 395–405; Volkov A., Gatti C., Abramov Y.A., Coppens P., **2000**, *Acta Crystallogr. A* **56**, 252–258.
- [4] de Vries R.Y., Feil D., Tsirelson V.G., **2000**, *Acta Crystallogr. B* **56**, 118–123; Spackman M.A., Byrom P.G., Alfredsson M., Hermansson K., **1999**, *Acta Crystallogr. A* **55**, 30–47; Dittrich B., Spackman M.A., **2007**, *Acta Crystallogr. A* **63**, 426–436.
- [5] Jayatilaka, D., **1998**, *Phys. Rev. Lett.* **80**, 798–801; Jayatilaka D., Grimwood D.J., **2001**, *Acta Crystallogr. A* **57 Part 1**, 76–86.
- [6] Hibbs D.E., Howard S.T., Huke J.P., Waller M.P., **2005**, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **7**, 1772–1778; Waller M.P., Howard S.T., Platts J.A., Piltz R.O., Willock D.J., Hibbs D.E., **2006**, *Chem. Eur. J.* **12**, 7603–7614.
- [7] van Smaalen S., Netzel J., **2009**, *Phys. Scr.* **79**, 048304.
- [8] Brock C., Dunitz J., Hirshfeld, F., **1991**, *Acta Crystallogr. B* **47**, 789–797.
- [9] Pichon-Pesme V., Lecomte C., Lachekar H., **1995**, *J. Phys. Chem.* **99**, 6242–6250.
- [10] Koritsanszky T., Volkov A., Coppens P., **2002**, *Acta Crystallogr. A* **58**, 464–472.
- [11] Volkov A., Li, X., Koritsanszky T., Coppens P., **2004**, *J. Phys. Chem. A* **108**, 4283–4300.
- [12] Dittrich B., Koritsanszky T., Luger P., **2004**, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **43**, 2718–2721.
- [13] Zarychta B., Pichon-Pesme V., Guillot B., Lecomte C., Jelsch C., **2007**, *Acta Crystallogr. A* **63**, 108–125.
- [14] Domagała S., Fournier B., Liebschner D., Guillot B., Jelsch C., **2012**, *Acta Crystallogr. A* **68**, 337–351.
- [15] Dittrich B., Hübschle C.B., Luger P., Spackman M.A., **2006**, *Acta Crystallogr. D* **62**, 1325–1335.
- [16] Do 2005 roku ukazało się: Jelsch C., Pichon-Pesme V., Lecomte C., Aubry A., **1998**, *Acta Crystallogr. D* **54**, 1306–1318; Fernández-Serra M.V., Junquera J., Jelsch C., Lecomte C., Artacho E., **2000**, *Solid State Comm.*, **116**, 395–400; Housset D., Benabicha F., Pichon-Pesme V., Jelsch C., Maierhofer A., David S., Fontecilla-Camps J. C., Lecomte C., **2000**, *Acta Crystallogr. D* **56**, 151–160; Jelsch C., Teeter T. T., Lamzin V., Pichon-Pesme V., Blessing R. H., Lecomte C., **2000**, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, **97**, 3171–3176; Muzet N., Guillot B., Jelsch C., Lecomte C., **2003**, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 8742–8747; Schmidt A., Jelsch C., Ostergaard P., Rypniewski W., Lamzin V.S., **2003**, *J. Biol. Chem.*, **278**, 43357–43357; Pichon-Pesme V., Jelsch C., Guillot B., Lecomte C., **2004**, *Acta Crystallogr. A* **60**, 204–208; Volkov A., Koritsanszky T., Li X., Coppens P., **2004**, *Acta Crystallogr. A* **60**, 638–639; Dittrich B., Hübschle C. B., Messerschmidt M., Kalinowski R., Girnt D., Luger P., **2005**, *Acta Crystallogr. A* **61**, 314–320.
- [17] Allen F. H. & Bruno I. J., **2010**, *Acta Crystallogr. B* **66**, 380–386.
- [18] Koritsanszky T., Volkov A., Coppens P., **2002**, *Acta Crystallogr. A* **58**, 464–472.
- [19] Hirshfeld F. L., **1977**, *Theoret. Chim. Acta*, **44**, 129–138.
- [20] Koritsanszky T., Volkov A., Chodkiewicz M., **2012**, *Struct. Bond.* **47**, 1–25; Jayatilaka D., Dittrich B., **2008**, *Acta Crystallogr. A* **64**, 383–393.
- [21] Volkov A., King H. F., Coppens P. **2006**, *J. Chem. Theory Comput.* **2**, 81–89.
- [22] Li X., Volkov A. V., Szalewicz K., Coppens P., **2006**, *Acta Crystallogr. D* **62**, 639–647.
- [23] Volkov A., Koritsanszky T., Coppens P., **2004**, *Chem. Phys. Lett.* **391**, 170–175.
- [24] Chalasinski G., Gutowski M., **1988**, *Chem. Rev.* **88**, 943–962.
- [25] Rezac J., Riley K. E., Hobza P., **2011**, *J. Chem. Theory Comput.* **7**, 2427–2438; Jurecka P., Sponer J., Cerny J., Hobza P., **2006**, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **8**, 1985–1993.
- [26] Bojarowski S., **2012**, „Porównanie właściwości elektrostatycznych przy użyciu banku asferycznych pseudoatomów i wybranych pól siłowych”, praca magisterska, Uniwersytet Warszawski;
- [27] Volkov A., Messerschmidt M., Coppens P., **2007**, *Acta Crystallogr. D* **63**, 160–170.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

Moje pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze opublikowane zostały w 33 publikacjach wyszczególnionych w punkcie III.A). Z tego, za najważniejsze uważam:

- Usprawnienie metodyki badawczej rozdzielczych w czasie badań krystalograficznych elektronowych stanów zbudzonych cząsteczek chemicznych metodą wiązki pompującej (promieniowanie UV, laser Nd:YAG) i sondującej (promieniowanie rentgenowskie, synchrotron) pozwalające na oszacowanie i wyeliminowanie efektów temperaturowych [P22].
- Charakterystyka wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego O...H...N w zasadach Schiffa przy użyciu metod dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego, eksperymentalnych pomiarów rozkładu gęstości elektronowych, statystycznej analizy danych strukturalnych oraz analizy izotopowego efektu na widma ^{13}C NMR [P26, P28, P31].
- Zaobserwowanie ogólnych zależności pomiędzy parametrami opisującymi wiązania chemiczne i inne oddziaływania w świetle teorii QTAIM na podstawie eksperymentalnych rozkładów gęstości elektronowych [P21].
- Scharakteryzowanie natury oddziaływania N...P w *peri*-podstawionych pochodnych naftalenów przy użyciu metod dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego, statystycznej analizy danych strukturalnych oraz topologicznej analizy teoretycznych rozkładów gęstości elektronowych [P15, P24, P33].
- Zaproponowanie molekularnych podstaw enzymatycznego mechanizmu flip-flop występującego w rodzinie enzymów zależnych od pirofosforanu tiaminy (TPP) na podstawie wyznaczonej przeze mnie struktury ludzkiej dehydrogenazy pirogronianowej przy użyciu metod dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego oraz analizy strukturalnej enzymów zależnych od TPP [P29].
- Zidentyfikowanie molekularnych podstaw przejść fazowych w kryształach $(\text{NH}_4^+)_3\text{H}^+(\text{SO}_4^{2-})_2$ – rola wiązania wodorowych – na podstawie zależnych od temperatury badań strukturalnych monokryształów przy użyciu metod dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego i neutronowego oraz NMR w ciele stałym [P30].
- Zbadanie ważności poszczególnych rodzajów aminokwasów dla aktywności enzymatycznej roślinnych glukozylotransferaz UDP-glukoza: solasodina i UDP-glukoza: diosgenina przy użyciu reagentów chemicznych specyficznie modyfikujących poszczególne aminokwasy [P32].

II. Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wraz z oświadczeniami habilitanta o jego wkładzie w ich powstanie

H1. Dominiak* P. M. & Coppens* P., **2006**, *Finding optimal radial-function parameters for S atoms in the Hansen–Coppens multipole model through refinement of theoretical densities*, **Acta Crystallogr. A**62, 224-227.

IF(2006)= 1,676

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 13

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu obliczeń, interpretacji wyników badań, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu, współredagowaniu manuskryptu w odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

H2. Dominiak* P. M., Volkov* A., Li X., Messerschmidt M. & Coppens* P., **2007**, *Theoretical Databank of Transferable Aspherical Atoms and Its Application to Electrostatic Interaction Energy Calculations of Macromolecules*. **J. Chem. Theory Comput.**, 3, 232-247.

IF(2007)= 4,308

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 45

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu obliczeń (dot. zarówno banku jak i jego aplikacji), współtworzeniu niezbędnych skryptów do przeprowadzenia obliczeń, wykonaniu obliczeń, interpretacji wyników badań, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu, współredagowaniu manuskryptu w odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

H3. Dominiak* P. M., Volkov A., Dominiak A. P., Jarzemska K. N. & Coppens* P., **2009**, *Combining crystallographic information and an aspherical-atom data bank in the evaluation of the electrostatic interaction energy in an enzyme-substrate complex: influenza neuraminidase inhibition*. **Acta Crystallogr. D**65, 485-499.

IF(2009)= 2,257

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 15

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu obliczeń, współtworzeniu niezbędnych skryptów do przeprowadzenia obliczeń (za wyjątkiem tych dotyczących oddziaływań wód strukturalnych), wykonaniu obliczeń (za wyjątkiem tych dotyczących oddziaływań wód strukturalnych), interpretacji wyników badań, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu (za wyjątkiem rozdziału 5.5. Selected water molecules in the active site), nadzorowaniu prac dotyczących oddziaływań wód strukturalnych, kierowaniu projektem naukowym obejmującym badania opisane w tej pracy, współredagowaniu manuskryptu w odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

H4. Bąk J. M., Dominiak P. M., Wilson C. C. & Woźniak* K., **2009**, *Experimental charge-density study of paracetamol – multipole refinement in the presence of a disordered methyl group*, **Acta Crystallogr. A**65, 490-500.

IF(2009)= 49,93

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 11

Mój osobisty wkład w powstanie tej pracy polegał na nadzorowaniu przebiegu prac, na współplanowaniu rodzaju wykonanych udokładnień i analiz, współinterpretacji wyników badań, kierowaniu projektami naukowymi obejmującym badania opisane w tej pracy, współredagowaniu manuskryptu (przed wysłaniem do publikacji oraz w odpowiedzi na uwagi recenzentów), współredagowaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

- H5. Bąk J. M., Domagała S., Hübschle C., Jelsch C., Dittrich B. & Dominiak* P. M., **2011**, *Verification of structural and electrostatic properties obtained by the use of different pseudoatom databases*, **Acta Crystallogr.** A67, 141-153.

IF(2011)= 2,076

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 8

Mój osobisty wkład w powstanie tej pracy polegał na zainicjowaniu badań, nadzorowaniu przebiegu prac, na współplanowaniu rodzaju wykonanych udokładnień i analiz, współinterpretacji wyników badań, kierowaniu projektami naukowymi obejmującymi badania opisane w tej pracy, współredagowaniu manuskryptu (przed wysłaniem do publikacji oraz w odpowiedzi na uwagi recenzentów), korespondencji z edytorem, współredagowaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

- H6. Jarzemska* K. N. & Dominiak* P. M., **2012**, *New version of the theoretical databank of transferable aspherical pseudoatoms, UBDB2011-towards nucleic acid modelling*, **Acta Crystallogr.** A68, 139-147.

IF(2011)= 2,076

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 4

Mój osobisty wkład w powstanie tej pracy polegał na zainicjowaniu badań, zaplanowaniu i nadzorowaniu badań, współinterpretacji wyników badań, kierowaniu projektami naukowymi obejmującym badania opisane w tej pracy, redagowaniu manuskryptu, redagowaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

- H7. Bąk J. M., Czyżnikowska Z. & Dominiak* P. M., **2012**, *Is it possible to derive quantitative information on polarization of electron density from the multipolar model?*, **Acta Crystallogr.** A68, 705-714.

IF(2011)= 2,076

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 0

Mój osobisty wkład w powstanie tej pracy polegał na zainicjowaniu badań, współplanowaniu i nadzorowaniu badań, współinterpretacji wyników badań, kierowaniu projektem naukowym obejmującym badania opisane w tej pracy, redagowaniu manuskryptu, redagowaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

- H8. Wońska M. & Dominiak* P. M., **2013**, *Transferability of Atomic Multipoles in Amino Acids and Peptides for Various Density Partitions*. **J. Phys. Chem. A**, 117, 1535-1547.

IF(2011)= 2,946

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 2

Mój osobisty wkład w powstanie tej pracy polegał na zainicjowaniu badań, zaplanowaniu i nadzorowaniu badań, współinterpretacji wyników badań, kierowaniu projektem naukowym obejmującym badania opisane w tej pracy, redagowaniu manuskryptu, redagowaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

III. Wykaz innych (nie wchodzących w skład osiągnięcia wymienionego w pkt II) opublikowanych prac naukowych (wraz z oświadczeniami habilitanta o jego wkładzie w ich powstanie) oraz wskaźniki dokonań

A) Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JRC)

Po doktoracie:

- P1. Wesela-Bauman* G., Boliński T., Dominiak P., Hajmowicz H., Synoradzki L., Wierzbicki M., Woliński B., Woźniak, K. & Zawada K. **2013**, *Tartaric acid and its O-acyl derivatives. 7. Crystal structure of O-p-anisoyl-D-tartaric acid and its dimethylammonium salt trihydrate*. **J. Struct. Chem.**, 54, 155-158.

IF(2011)= 0,586

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na nadzorowaniu wykonania rentgenowskiego pomiaru strukturalnego (pomiar, redukcja danych, rozwiązanie i udokładnienie struktury) związków A i B. Mój udział procentowy szacuję na 5%.

- P2. Jarzemska* K. N., Kaminski R., Wenger E., Lecomte C. & Dominiak P. M. **2013**, *The Interplay Between Charge Density Distribution, Crystal Structure Energetic Features and Crystal Morphology of 6-Methyl-2-Thiouracil*. **J. Phys. Chem. C**, 117, 7764-7775.

IF(2011)= 4,805

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 0

Mój osobisty wkład w powstanie tej pracy polegał na zainicjowaniu tematyki badań, nadzorowaniu badań, kierowaniu projektem naukowym obejmującym badania opisane w tej pracy, współinterpretacji wyników, współredagowaniu manuskryptu, współredagowaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 20%.

- P3. Jarzemska* K. N. , Goral A. M., Gajda R. & Dominiak* P. M., **2012**, *Hoogsteen-Watson-Crick 9-methyladenine:1-methylthymine complex: charge density study in the context of crystal engineering and nucleic acid base pairing* **Cryst. Growth & Design**, 13, 239-254.

IF(2011)= 4,720

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 0

Mój osobisty wkład w powstanie tej pracy polegał na zainicjowaniu badań, nadzorowaniu badań, współinterpretacji wyników badań, kierowaniu projektem naukowym obejmującym badania opisane w tej pracy, współredagowaniu manuskryptu, redagowaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

- P4. Jarzemska* K. N., Kubsik M., Kamiński R., Woźniak K. & Dominiak* P. M., **2012**, *From a Single Molecule to Molecular Crystal Architectures: Structural and Energetic Studies of Selected Uracil Derivatives*, **Cryst. Growth & Design**, *12*, 2508-2524.

IF(2011)= 4,720

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 2

Mój osobisty wkład w powstanie tej pracy polegał na zainicjowaniu tematyki badań, nadzorowaniu badań, kierowaniu projektem naukowym obejmującym badania opisane w tej pracy, współredagowaniu manuskryptu, współredagowaniu odpowiedzi na recenzje. Mój udział procentowy szacuję na 20%.

- P5. Czyżnikowska* Ż., Góra R. W., Zalesny R., Lipkowski P. Jarzemska K. N., Dominiak P. M. & Leszczyński J. **2010**, *Structural Variability and the Nature of Intermolecular Interactions in Watson-Crick B-DNA Base Pairs*. **J. Phys. Chem. B**, *114*, 9629-9644.

IF(2010)= 3,603

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 10

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: kierowaniu projektem naukowym obejmującym badania nad metodą UBDB+EPMM, zainicjowaniu współpracy i zaplanowaniu przeprowadzenia porównania energii $\epsilon_{el}^{(10)}$ z energią ϵ_{el} otrzymaną z rozwijanej w mojej grupie metody UBDB+EPMM, współredagowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 5%.

- P6. Yeap* G.Y., Yam W.S., Dominiak P., Ito M. M., **2010**, *Synthesis and structural study on heterocyclic compounds 7-decanoyloxy-3-(4'-substitutedphenyl)-4H-1-benzopyran-4-ones: Crystal structure of 7-decanoyloxy-3-(4'-methylphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one*. **J. Mol. Struct.**, *967*, 25-33.

IF(2010)= 1,599

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 2

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu rentgenowskich pomiarów strukturalnych (pomiar, redukcja danych, rozwiązanie i udokładnienie struktury) związku 16, na napisaniu rozdziału „2.6. X-ray data collection, structure solution and refinement for compound 16. Mój udział procentowy szacuję na 10%.

- P7. Hoser A. A., Dominiak P. M. & Woźniak* K., **2009**, *Towards the best model for hydrogen atoms in experimental charge density refinement*. **Acta Crystallogr. A***65*, 300-311.

IF(2009)= 49,93

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 26

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współuczestniczeniu w zaplanowaniu rodzaju przeprowadzonych udokładnień i analiz, współuczestniczeniu w interpretacji wyników badań, współredagowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 15%

- P8. Grolik J., Dominiak P. M., Sieroń L., Woźniak K., Eilmes* J., **2008**, *New lacunar-type and pendant groups containing derivatives of β -unsubstituted dibenzotetraaza[14]annulenes—syntheses and crystal structures*. **Tetrahedron**, *64*,

7796-7806.

IF(2008)= 2,897

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 5

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu wstępnego rentgenowskiego pomiaru strukturalnego (pomiar, redukcja danych, rozwiązanie i udokładnienie struktury) związku 11a oraz finalnego rentgenowskiego pomiaru strukturalnego (pomiar, redukcja danych, rozwiązanie i udokładnienie struktury) związku 11b, oraz na napisaniu wstępnego opisu struktur związków 11a i 11b. Mój udział procentowy szacuję na 10 %.

- P9. Smirnov L. S., Wozniak K., Dominiak P., Loose A., Natkaniec I., Frontasyeva M. V., Pomyakushina E. V., Baranov A. I. & Dolbinina V. V., **2008**, *Refinement of the Crystal Structure of $[Rb_x(NH_4)_{1-x}]_3H(SO_4)_2(x= 0.11)$ by Single-Crystal X-ray and Neutron Diffraction: I. Phase II at 300 K.* **Crystallogr. Reports**, 53, 418-427.

IF(2008)= 0,481

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 1

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu rentgenowskiego pomiaru strukturalnego (pomiar, redukcja danych, rozwiązanie i udokładnienie struktury) związku $[Rb_x(NH_4)_{1-x}]_3H(SO_4)_2(x= 0.11)$, przygotowaniu fig. 1-9, udziale w interpretacji danych. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

- P10. Galińska M., Korybut-Daszkiewicz* B., Wawrzyniak U. E., Bilewicz* R., Śledź P., Kamiński R., Dominiak P. & Woźniak* K., **2008**, *Bis- and Tris(tetraazamacrocyclic) Copper Complexes with Disulfide Linkers.* **Eur. J. Inorg. Chem.**, 2008, 2295-2301.

IF(2008)= 2,694

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 2

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współ-wykonaniu rentgenowskiego pomiaru strukturalnego (pomiar, redukcja danych, rozwiązanie i udokładnienie struktury) związku 2Cu. Mój udział procentowy szacuję na 5%.

- P11. Reehuis M., Wozniak K., Dominiak P., Smirnov L. S., Natkaniec I., Baranov A. I. & Dolbinina V. V., **2007**, *Refinement of the $(NH_4)_3H(SO_4)_2$ Crystal Structure: II. X-Ray and Neutron Single-Crystal Diffraction from Phase II at Room Temperature.* **J. Surface Investig. X-ray, Synch. and Neutron Tech.**, 1, 637-644.

IF(2007)= 0,000

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu rentgenowskiego pomiaru strukturalnego (pomiar, redukcja danych, rozwiązanie i udokładnienie struktury) związku $(NH_4)_3H(SO_4)_2$, przygotowaniu fig. 2-4. Mój udział procentowy szacuję na 10%.

- P12. Pearsal M., Gembicky* M., Dominiak P., Larsen A., Coppens P., **2007**, *Di- μ -nitrosyl-bis[(η 5-pentamethylcyclopentadienyl)ruthenium(0)](Ru-Ru).* **Acta Crystallogr.** E63, m2596.

IF(2007)= 0,508

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 3

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na rozwiązaniu i udokładnieniu struktury. Mój udział procentowy szacuję na 10 %.

- P13. Nikolai J., Loe Ø., Dominiak P. M., Gerlitz O. O., Autschbach* J. & Davies* H. M. L., **2007**, *Mechanistic Studies of UV Assisted [4 + 2] Cycloadditions in Synthetic Efforts toward Vibsanin E*. **J. Am. Chem. Soc.**, 129, 10763-10772.

IF(2007)= 7,885

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 14

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu rentgenowskiego pomiaru strukturalnego (pomiar, redukcja danych, rozwiązanie i udokładnienie struktury) związku 27. Mój udział procentowy szacuję na 5 %.

- P14. Seifert F., Ciszak E., Korotchkina L., Golbik R., Spinka M., Dominiak P., Sidhu S., Brauer J., Patel* M. S. & Tittmann* K., **2007**, *Phosphorylation of Serine 264 Impedes Active Site Accessibility in the E1 Component of the Human Pyruvate Dehydrogenase Multienzyme Complex*. **Biochemistry**, 46, 6277-6287.

IF(2007)= 3,368

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 7

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udokładnieniu białkowych danych rentgenowskich. Mój udział procentowy szacuję na 5%.

- P15. Dominiak P. M., Schiemenz G. P. & Woźniak* K., **2007**, *Statistical Analysis of Consequences of peri-Interactions in 1-Si, 8-N- (and 1-X, 8-Y-) Substituted Naphthalenes*. **Polish J. Chem.**, 81, 663-681.

IF(2007)= 0,483

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 2

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zebraniu danych strukturalnych, przeprowadzeniu analizy statystycznej, interpretacji wyników, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

- P16. Smirnov* L. S., Melnyk G., Zink N., Woźniak K., Dominiak P., Pawlukoje A., Shuvalov L. A. & Loose A., **2007**, *Refinement of Hydrogen Positions in (NH₄)₂SeO₄*. **J. Surface Investig. X-ray, Synch. and Neutron Tech.**, 1, 113-119.

IF(2007)= 0,000

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu rentgenowskiego pomiaru strukturalnego (pomiar, redukcja danych, rozwiązanie i udokładnienie struktury) związku (NH₄)₂SeO₄, przygotowaniu fig. 4-5. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

- P17. You* Y., Daniels T. S., Dominiak P. M. & Detty M. R., **2007**, *Synthesis, spectral data, and crystal structure of two novel substitution patterns in dithiaporphyrins*. **J. Porphyrins Phthalocyanines**, 11, 1-9.

IF(2007)= 1,023

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 2

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu rentgenowskich pomiarów strukturalnych (pomiar, redukcja danych, rozwiązanie i udokładnienie struktury) związków 1b i 2, interpretacji wyników badań strukturalnych, napisaniu wstępnej wersji rozdziałów „X-ray structures of 1b and 2” i „X-ray data collection and refinement”. Mój udział procentowy szacuję na 25%.

- P18. Zheng* S. –L., Gembicky M., Messerschmidt M., Dominiak P. M., & Coppens* P., **2006**, *The Effect of the Environment on Molecular Properties: Synthesis, Structure, and Photoluminescence of Cu(I) Bis(2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline) Nanoclusters in Eight Different Supramolecular Frameworks*. **Inorg. Chem.**, 45, 9281-9289.
IF(2006)= 3,91
Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 23

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na pomocy w przeprowadzeniu analizy geometrii kationów [Cu(dmp)₂]⁺. Mój udział procentowy szacuję na 5%.

- P19. Hedley S. J., Ventura D. L., Dominiak P. M., Nygren C. L. & Davies* H. M. L., **2006**, *Investigation into Factors Influencing Stereoselectivity in the Reactions of Heterocycles with Donor-Acceptor-Substituted Rhodium Carbenoids*. **J. Org. Chem.**, 71, 5349-5356.
IF(2006)= 3,79
Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 32

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu rentgenowskich pomiarów strukturalnych (pomiar, redukcja danych, rozwiązanie i udokładnienie struktury) związków 5, 9, 15 i 20. Mój udział procentowy szacuję na 5 %.

- P20. West-Nielsen M., Dominiak P. M., Woźniak K., Hansen* P. E., **2006**, *Strong intramolecular hydrogen bonding involving nitro- and acetyl groups. Deuterium isotope effects on chemical shifts*. **J. Mol. Struct.**, 789, 81-91.
IF(2006)= 1,495
Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 14

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współ-wykonaniu rentgenowskich pomiarów strukturalnych (pomiar, redukcja danych, rozwiązanie i udokładnienie struktury) związków 13, 16, 21, 22, 23 and 24. Mój udział procentowy szacuję na 15 %.

- P21. Dominiak P. M., Makal A., Mallinson P. R., Trzcińska K., Eilmes J., Grech E., Chruszcz M., Minor* W. & Woźniak* K., **2006**, *Continua of Interactions between Pairs of Atoms in Molecular Crystals*. **Chem. Eur. J.**, 12, 1941-1949.
IF(2006)= 5,015
Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 38

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu wstępnego udokładnienia multipolowego struktur S4 i S5, interpretacji wyników badań, napisaniu wstępnej wersji i współredagowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

- P22. Coppens* P., Zheng S. –L., Gembicky M., Messerschmidt M. & Dominiak P. M., **2006**, *Supramolecular solids and time-resolved diffraction*. **Cryst. Eng. Comm.**, 8, 735-741.
IF(2006)= 3,729

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 15

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współuczestniczeniu w wykonaniu pomiarów rentgenowskich rozdzielczych w czasie dla związków [Cu(NH₃)₂]₂[THPE]2·3.25H₂O oraz HECR-2xanthone·6MeOH, współuczestniczeniu w interpretacji wyników badań. Mój udział procentowy szacuję na 10%.

- P23. Galan B. R., Gembicky M., Dominiak P. M., Keister* J. B. & Diver* S. T., **2005**, *Carbon Monoxide-Promoted Carbene Insertion into the Aryl Substituent of an N-Heterocyclic Carbene Ligand: Buchner Reaction in a Ruthenium Carbene Complex. J. Am. Chem. Soc.*, 127, 15702-15703.

IF(2025)= 7,42

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 57

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu rentgenowskiego pomiaru strukturalnego (pomiar, redukcja danych, rozwiązanie i udokładnienie struktury) związku 5B, przygotowaniu tab. S5-S8 oraz napisaniu eksperymentalnej sekcji dotyczącej w/w pomiaru rentgenowskiego. Mój udział procentowy szacuję na 10 %.

- P24. Dominiak P. M., Petersen S., Schiemenz B., Schiemenz* G. P., Woźniak* K., **2005**, *peri- Interactions in naphthalenes, 13 8-Dimethylamino-naphth-1-yl carbinols as model systems for potential N → Si/P interactions. J. Mol. Struct.*, 751, 172-183.

IF(2005)= 1,440

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 5

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu rentgenowskich pomiarów strukturalnych (pomiar, redukcja danych, rozwiązanie i udokładnienie struktury) związków 2a/b i 2d, przygotowaniu tab.1-3 i fig.1-3 oraz napisaniu eksperymentalnej sekcji dotyczącej pomiarów rentgenowskich. Mój udział procentowy szacuję na 20 %.

- P25. Natarajan R., Savitha G., Dominiak P., Woźniak K., and Moorthy* J. N., **2005**, *Corundum, Diamond, and PtS Metal-Organic Frameworks with a Difference: Self-Assembly of a Unique Pair of 3-Connecting D_{2d}-Symmetric 3,3',5,5'-Tetrakis(4-pyridyl)bimesityl. Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 2115-2119.

IF(2005)= 9,596

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 112

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał wykonaniu rentgenowskiego pomiaru strukturalnego związku nr 1 (pomiar, wstępna redukcja danych, wstępne rozwiązanie) oraz nr 3 (pomiar, redukcja danych, rozwiązanie i udokładnienie struktury). Mój udział procentowy szacuję na 10%.

Przed otrzymaniem stopnia doktora:

- P26. Dominiak P. M., Filarowski A., Hansen P. E. & Woźniak* K., **2005**, *Factor Analysis of Deuterium Isotope Effects on ¹³C NMR Chemical Shifts in Schiff Bases. Chem. Eur. J.*, 11, 4758-4766.

IF(2005)= 4,907

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 9

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na interpretacji wyników badań przy użyciu metod statystycznych, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

- P27. Kołodziej W., Woźniak K., Herold J., Dominiak P. M., Kutner* A., **2005**, *Crystal and molecular structure of 1 α -hydroxylated analogs of vitamins D*. **J. Mol. Struct.**, 734, 149-155.

IF(2005)= 1,440

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 4

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu pomiarów rentgenowskich (pomiar, wstępna redukcja danych). Mój udział procentowy szacuję na 5%.

- P28. Kołodziej B., Dominiak P. M., Kościelecka A., Schilf, W. Grech E., Woźniak* K., **2004**, *Neutral and ionic multiple hydrogen bonded moieties in crystal structure of a one tripodal Schiff base*. **J. Mol. Struct.**, 691, 133-139.

IF(2004)= 1,200

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 11

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na rozwiązaniu i udokładnieniu danych rentgenowskich. Mój udział procentowy szacuję na 10%.

- P29. Ciszak* E., Korotchkina L. G., Dominiak P. M., Sidhu S. & Patel M. S., **2003**, *Structural Basis for Flip-Flop Action of Thiamin Pyrophosphate-dependent Enzymes Revealed by Human Pyruvate Dehydrogenase*. **J. Biol. Chem.**, 278, 21240-21246.

IF(2003)= 6,482

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 57

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na rozwiązaniu i udokładnieniu białkowych danych rentgenowskich, interpretacji wyników badań (w tym na zaproponowaniu mechanizmu flip-flop). Przygotowaniu surowej wersji rysunków. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

- P30. Dominiak P. M., Herold J., Kołodziej W. & Woźniak* K., **2003**, *H-Bonding Dependent Structures of $(\text{NH}_4^+)_3\text{H}^+(\text{SO}_4^{2-})_2$. Mechanisms of Phase Transitions*. **Inorg. Chem.**, 42, 1590-1598.

IF(2003)= 3,389

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 18

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu doświadczeń, wykonaniu rentgenowskich pomiarów strukturalnych (pomiar, redukcja danych, rozwiązanie i udokładnienie struktury), interpretacji wyników badań, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

- P31. Dominiak P. M., Grech E., Barr G., Tear S., Mallinson P. & Woźniak* K., **2003**, *Neutral and Ionic Hydrogen Bonding in Schiff Bases*. **Chem. Eur. J.**, 9, 963-970.

IF(2003)= 4,353

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 63

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeprowadzeniu udokładnień

multipolowych zmierzonych danych dyfrakcyjnych, współ-interpretacji wyników badań, napisaniu wstępnej wersji wstępu. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

- P32. Nawłoka P., Kalinowska M., Pączkowski C. & Wojciechowski* Z. A. **2003**, *Evidence for essential histidine and dicarboxylic amino-acid residues in the active site of UDP-glucose : solasodine glucosyltransferase from eggplant leaves. Acta Biochim. Polon.*, 50, 567-572.

IF(2003)= 0,629

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 4

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu i wykonaniu doświadczeń, interpretacji wyników badań. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

- P33. Schiemenz* G. P., Pörksen S., Dominiak P. M. & Woźniak, K., **2002**, peri-Interactions in Naphthalenes, 6. On Hypercoordination of Phosphorus in 8-Dialkylamino-naphth-1-yl Phosphonium Salts, **Z. Naturforsch.**, 57b, 8-18.

IF(2002)= 0,774

Liczba cytowań z dn. 20.05.2013 = 17

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu rentgenowskich pomiarów strukturalnych (pomiar, redukcja danych, rozwiązanie i udokładnienie struktury) związków 5c-f oraz DBAN-Br, przygotowaniu tab.1 i fig.6 oraz napisaniu eksperymentalnej sekcji dotyczącej pomiarów rentgenowskich. Mój udział procentowy szacuję na 20 %.

- B) Wynalazki oraz wzory użytkowe i przemysłowe, które uzyskały ochronę i zostały wystawione na międzynarodowych lub krajowych wystawach lub targach

BRAK

- C) Monografie, publikacje naukowe w czasopismach międzynarodowych lub krajowych innych niż znajdujące się w bazie, o której mowa w pkt III A:

- P34. Dominiak, P. M.; Espinosa, E.; Angyan, J. G., **2012**, „*Intermolecular interaction energies from experimental charge density studies.*” in **Modern Charge-Density Analysis**, Gatti, C. & Macchi, P., (ed.), Springer London, 387-433.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na napisaniu podrozdziału 11.2 pt „Intermolecular Interaction Energies Calculated from Experimental Charge Densities” (z wyłączeniem podrozdziału 11.2.3.1) oraz współuczestniczeniu w korekcie całego tekstu. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

- D) Opracowania zbiorowe, katalogi zbiorów, dokumentacja prac badawczych, ekspertyz, utworów i dzieł artystycznych

BRAK

- E) Sumaryczny *impact factor* według listy Journal Citation Reports (JCR),

zgodnie z rokiem opublikowania:

IFsum = 216,216

F) Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS):

653 (wszystkich), 614 (bez aucytowań) – z dn. 21.05.2013

G) Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS):

14 – z dn. 21.05.2013

H) Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach

Po doktoracie:

1. *Rozwijanie banku asferycznych atomów UBDB i jego zastosowania w rentgenografii oraz w badaniach układów biomolekularnych*, 2012-, ICM Uniwersytet Warszawski, kierownik, grant obliczeniowy, G50-12, 0 zł
2. *Extending the power of X-ray analysis of macromolecular crystal data*, 2011-2014, Fundacja na rzecz Nauki Polskiej, kierownik, POMOST, POMOST/2010-2/3, 649 500 zł
3. *Optymalizacja nowej metody badawczej w rentgenografii wykorzystującej bank asferycznych atomów*, 2010-2012, Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, kierownik, Iuventus +, IP2010 0076/70, 200 000 zł
4. *Charakterystyka oddziaływań między zasadami azotowymi nukleotydów na podstawie eksperymentalnie wyznaczonych rozkładów gęstości elektronowych*, 2010-2013, Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, kierownik, grant badawczy własny, N N204 129138, 409 100 zł
5. *Electrostatics of Biological Macromolecules from Crystallographic Data*, 2007-2009, Fundacja na rzecz Nauki Polskiej, kierownik, POWROTY, HOM/ed2007/3, 129 750 zł
6. *Elektrostatyka makrocząsteczek biologicznych z danych krystalograficznych przy użyciu banku asferycznych atomów*, 2007-2008, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, kierownik, grant na badania własne, 120000-501/68-BW-175601, 10 000 zł

Przed otrzymaniem stopnia doktora:

7. *Natura wiązania $N \rightarrow P$ w peri-podstawionych naftalenach*, 2003-2005, Komitet Badań Naukowych, wykonawca, grant promotorski, 4 T09A 121 25, kierownik K. Woźniak, 34 270 zł

I) Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową albo artystyczną

1. Stypendium dla wybitnych młodych naukowców, 2011-2014, Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.
2. Stypendium dla najlepszych doktorantów i młodych doktorów Uniwersytetu Warszawskiego finansowane ze środków Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki w

ramach projektu „Nowoczesny Uniwersytet – kompleksowy program wsparcia dla doktorantów i kadry dydaktycznej Uniwersytetu Warszawskiego”, 2009-2010, Uniwersytet Warszawski.

3. Wyróżnienie publikacji [P7] Hoser et al. Acta Crystallogr. 2009, A65, 300-311, 2009, The IUCr Newsletter, 2009, 17(3) (highlighted article).
4. Umieszczenie na okładce rysunku prezentującego wyniki z publikacji [H9] Dominiak et al. Acta Crystallogr. 2009, D65, 485-499 oraz wyróżnienie tejże publikacji w The IUCr Newsletter, 2009, 17(2) (highlighted article).
5. Nagroda Grzegorza Białkowskiego, 2005, Towarzystwo Popierania i Krzewienia Nauk oraz Fundację na rzecz Nauki Polskiej (FNP), za najlepszą pracę doktorską z dziedziny chemii.

J) Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych

Po doktoracie:

1. Dominiak P. M., **10-14.09.2012**, *Electron density and electrostatic properties of biomacromolecules from a database of pseudoatomic densities*, **Modelling and Design of Molecular Materials 2012**, Wrocław, Polska (wykład na zaproszenie).
2. Dominiak P. M., **27-28.10.2009**, *Przedstawienie i zastosowania banków asferycznych atomów*, **Bruker Polska - II Spotkanie Użytkowników**, Poznań, Polska.
3. Jarzemska K. N., Galej W., Czyżnikowska Ż., Zaleśny R., Dominiak P. M., **25-27.06.2009**, *Energia oddziaływania elektrostatycznego makrocząsteczek biologicznych otrzymana na podstawie danych krystalograficznych*, **51 Konwersatorium Krystalograficzne, III Sesja Naukowa i Warsztaty PTK**, Wrocław, Polska.
4. Dominiak P. M., Volkov A., Coppens P., **9-12.09.2007**, *Elektrostatyka makrocząsteczek biologicznych z danych krystalograficznych*, **50 Jubileuszowy Zjazd PTCh i SITPCh**, Toruń, Polska.
5. Dominiak P. M., **1-6.07.2007**, *The UBDB Aspherical-Atom Databank Designed for Charge Density Analysis of Low-Resolution Structures and Electrostatic Evaluation of Macromolecular Complexed*, **Electron Distribution & Chemical Bonding, Gordon Research Conference**, Mount Holyoke College, South Hadley, MA, USA (wykład na zaproszenie).
6. Dominiak P. M., **13-18.08.2006**, *Electrostatic properties and macromolecular interaction energies from the theoretical databank of transferable aspherical pseudoatoms*, **Sagamore XV**, Market Bosworth, UK (wykład na zaproszenie).

Przed otrzymaniem stopnia doktora:

7. Dominiak P. M., Mallinson P. and Woźniak K., **12-17.05.2003**, *Neutral and ionic hydrogen bonding in Schiff bases*, **Workshop on Advanced Methods in X-ray Diffraction Analysis, The XD Programming Package**, Buffalo, New York, USA.
8. Dominiak P. M., Ciszak E., Korotchkina L. G., Sidhu S., and Patel M. S., 28-29.11.2003, *Model działania ludzkiej dehydrogenazy pirogronianowej*, **Sesja naukowa “Czas i przestrzeń. I. Początki ... wszechświata, życia, cywilizacji”**, Wydział Biologii UW, Warszawa, Polska.

IV. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski oraz informacja o współpracy międzynarodowej habilitanta

A) Uczestnictwo w programach europejskich oraz innych programach międzynarodowych

i krajowych

BRAK

B) Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

Prezentacje ustne po doktoracie:

1. Dominiak P. M., **10-14.09.2012**, *Electron density and electrostatic properties of biomacromolecules from a database of pseudoatomic densities*, **Modelling and Design of Molecular Materials 2012**, Wrocław, Polska (wykład na zaproszenie).
2. Dominiak P. M., **27-28.10.2009**, *Przedstawienie i zastosowania banków asferycznych atomów*, **Bruker Polska - II Spotkanie Użytkowników**, Poznań, Polska.
3. Jarzemska K. N., Galej W., Czyżnikowska Ż., Zalesny R., Dominiak P. M., **25-27.06.2009**, *Energia oddziaływania elektrostatycznego makrocząsteczek biologicznych otrzymana na podstawie danych krystalograficznych*, **51 Konwersatorium Krystalograficzne, III Sesja Naukowa i Warsztaty PTK**, Wrocław, Polska.
4. Dominiak P. M., Volkov A., Coppens P., **9-12.09.2007**, *Elektrostatyka makrocząsteczek biologicznych z danych krystalograficznych*, **50 Jubileuszowy Zjazd PTCh i SITPCh**, Toruń, Polska.
5. Dominiak P. M., **1-6.07.2007**, *The UBDB Aspherical-Atom Databank Designed for Charge Density Analysis of Low-Resolution Structures and Electrostatic Evaluation of Macromolecular Complexed, Electron Distribution & Chemical Bonding*, **Gordon Research Conference**, Mount Holyoke College, South Hadley, MA, USA (wykład na zaproszenie).
6. Dominiak P. M., **13-18.08.2006**, *Electrostatic properties and macromolecular interaction energies from the theoretical databank of transferable aspherical pseudoatoms*, **Sagamore XV**, Market Bosworth, UK (wykład na zaproszenie).

Prezentacje ustne przed otrzymaniem stopnia doktora:

7. Dominiak P. M., Mallinson P. and Woźniak K., **12-17.05.2003**, *Neutral and ionic hydrogen bonding in Schiff bases*, **Workshop on Advanced Methods in X-ray Diffraction Analysis, The XD Programming Package**, Buffalo, New York, USA.
8. Dominiak P. M., Ciszak E., Korotchkina L. G., Sidhu S., and Patel M. S., **28-29.11.2003**, *Model działania ludzkiej dehydrogenazy pirogronianowej*, **Sesja naukowa "Czas i przestrzeń. I. Początki ... wszechświata, życia, cywilizacji"**, Wydział Biologii UW, Warszawa, Polska.

Prezentacje w formie plakatu po doktoracie:

1. Dominiak P. M., Bąk, J., Czyżnikowska Ż., **15-20.09.2012**, *Deriving quantitative information on polarization of electron density from multipolar model – possible?*, **European Charge Density Meeting 6**, Strbske Pleso, Slovakia.
2. Dominiak P. M., **16-19.11.2011**, *Multipolar atoms for structure refinement and electrostatic properties of macromolecules*, **Multi-Pole Approach to Structural Biology Conference**, Warszawa, Polska.
3. Galej W., Jarzemska K. N., Dominiak P. M., **2-7.08.2009**, *Electrostatic (Coulombic) Component of HIV-1 Protease Inhibition – Application of Aspherical Atom Databank*, **Sagamore XVI**, Santa Fe, New Mexico, USA.
4. Jarzemska K. N., Dominiak P. M., Volkov, Coppens P., **26-28.06.2008**, *Electrostatic interactions of selected waters in the active site of Influenza Neuraminidase – inhibitor complexes*. **50 Konwersatorium Krystalograficzne, II Sesja Naukowa PTK**,

Wrocław, Polska.

5. Dominiak P. M., Volkov A., Li X., Messerschmidt M., Dominiak A. P., Coppens P., **20-25.08.2006**, Macromolecular interaction energies from a theoretical databank of transferable aspherical pseudoatoms. **18th International Conference on Physical Organic Chemistry (ICPOC-18)**. Warsaw, Poland.

Prezentacje w formie plakatu przed otrzymaniem stopnia doktora:

6. Dominiak P. M., Mallinson P. and Woźniak K., **4-9.07.2004**, Neutral and Ionic Hydrogen Bonding in Schiff Bases, **Electron Distribution & Chemical Bonding, Gordon Research Conference**. Mount Holyoke College, South Hadley, MA, USA.
7. Dominiak P. M. and Woźniak K., **4-9.07.2004**, Nature of N...P Interaction in N, P-peri-Substituted Naphthalenes, **Electron Distribution & Chemical Bonding, Gordon Research Conference**. Mount Holyoke College, South Hadley, MA, USA.
8. Dominiak P. M., Filarowski A., Hansen, P. E. and Woźniak K., **15-20.02.2004**, Factor Analysis of ¹³C Isotope Effects in Schiff Bases, **Isotopes in Biological & Chemical Sciences, Gordon Research Conference**. Ventura, CA, USA.
9. Dominiak P. M., Ciszak E., Korotchkina L. G., Sidhu S. and Patel M. S., **15-18.09.2003**, Structural basis for flip-flop action of thiamin pyrophosphate-dependent enzymes revealed by human pyruvate dehydrogenase. **XLVI Zjazd PTCh i SITPCh**, Lublin, Polska
10. Dominiak P. M., Wozniak K., Barr G., Mallinson P., Grech E., **25-31.08.2001**, Charge Density Studies of Neutral and Ionic Hydrogen Bonds in Model Schiff Bases, **XX European Crystallographic Meeting** Kraków, Poland.
11. Dominiak P. M., Woźniak K., **25-31.08.2001**, H-Bonding Dependent Structures of (NH₄⁺)₃H⁺(SO₄²⁻)₂, **XX European Crystallographic Meeting** Kraków, Poland. (the best poster prize awarded)
12. Dominiak P. M., Wozniak K., **23.05-03.06.2001**, H-Bonding Dependent Structures of (NH₄⁺)₃H⁺(SO₄²⁻)₂. 32nd Crystallographic Course at the E. Majorana Centre, **Strength from Weakness: Structural Consequences of Weak Interactions on Molecules, Supramolecules and Crystals**, Erice, Sycylia, Włochy.
13. Nawłoka P. M., Pączkowski C., Kalinowska M., Wojciechowski Z. A., **11.2000**, An essential role of histydył residues in substrate binding by glucosyltransferase UDP-glucose : solasodine from eggplant (Solanum melongena L.). **Zjazd Naukowy: Komórka, Organizm, Środowisko**. Wydział Biologii, UW, Warszawa, Polska.
14. Nawłoka P. M., Pączkowski C., Kalinowska M., Wojciechowski Z. A., **09.2000**, An essential role of histydył residues in substrate binding by glucosyltransferase UDP-glucose : solasodine from eggplant (Solanum melongena L.), **XXXVI Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego**, Poznań, Polska.

C) Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych

1. European Charge Density Meeting – ECDM7, 2015, Warszawa, Polska, członek komitetu organizacyjnego.

D) Otrzymane nagrody i wyróżnienia inne niż wymienione w pkt III – I)

BRAK

E) Udział w konsorcjach i sieciach badawczych

BRAK

F) Kierowanie projektami realizowanymi we współpracy z naukowcami z innych ośrodków polskich i zagranicznych oraz we współpracy z przedsiębiorcami, innymi niż wymienione w pkt III H)

1. *Nawiązanie współpracy Uniwersytetu Warszawskiego i Uniwersytetu w Getyndze na temat "Różne zastosowania banków asferycznych atomów" - wspólna publikacja, seminaria, 2009-2009, Fundacja Współpracy Polsko-Niemieckiej, Grupa Dr. Birgera Dittricha, Instytut Chemii Nieorganicznej, Uniwersytet w Getyndze, mały grant, 12331/09/GB, 5 000 zł*

G) Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism

BRAK

H) Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych

1. Polskie Towarzystwo Krystalograficzne, od 2010, członek

I) Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki lub sztuki

1. XI Festiwal Nauki - Warszawa, 29.09.2007, Wygłoszenie wykładu pt. „Zobaczyć cząsteczki” oraz pokaz wyposażenia Laboratorium Badań Strukturalnych Wydziału Chemii UW.

J) Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji

1. Promotor prac magisterskich, od 2008, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, 4 osoby:
 - mgr Sławomir Bojarowski, magisterium z chemii, „Porównanie właściwości elektrostatycznych przy użyciu banku asferycznych pseudoatomów i wybranych pól siłowych” w roku akademickim 2011/2012;
 - mgr Marcin Kubsik, magisterium z chemii, „Wpływ podstawienia pochodnych uracylu na właściwości ich sieci krystalicznych” w roku akademickim 2010/2011;
 - mgr Magdalena Wońska, magisterium na kierunku chemia w ramach MISMaP, „The dependence of Transferability of Atomic Multipoles for Amino Acids and Peptides on Density Partition Method” w roku akademickim 2009/2010, praca została obroniona w wyróżnieniu;
 - mgr Wojciech Galej, magisterium na kierunku chemia w ramach MISMaP, „Elektrostatyczna składowa inhibicji HIV-1 proteazy. Zastosowanie bazy danych asferycznych atomów.” w roku akademickim 2008/2009, praca została obroniona z wyróżnieniem.
2. Opiekun pracy magisterskiej, 2002-2003, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, 1 osoba:
 - mgr Kinga Trzczińska, magisterium z chemii, „Analiza eksperymentalnej gęstości

elektronowej w modelowej zasadzie Schiffa” w roku akademickim 2002/2003; poster na temat tej pracy został nagrodzony 1-szą nagrodą na sesji posterowej prac magisterskich na naszym Wydziale.

3. Recenzent pracy magisterskiej, 2010, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, 1 osoba:
 - mgr Marcin Stachowicz, magisterium z chemii, „Rentgenowskie badania strukturalne modelowych kryształów pod wysokim ciśnieniem”
4. Zajęcia dydaktyczne:
 - prowadzenie ćwiczeń „Krystalografia z elementami teorii grup” (2013; licencjackie)
 - prowadzenie ćwiczeń “Wstęp do krystalografii B” (2012; licencjackie)
 - opracowanie i prowadzenie przedmiotu (wykład + ćwiczenia) “Krystalografia A’ dla bioanalitki” (2010; magisterskie)
 - opracowanie i prowadzenie ćwiczeń “Krystalografia - Laboratorium ” (2007, 2009; magisterskie); “Specjalizacja z krystalografii” (2007, 2009, 2012, 2013; magisterskie); “Elementy statystyki” (2004, Centrum Metrologii Chemicznej); “Statystyka i bazy danych” (2003-2004; licencjackie) .

K) Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego

1. Sławomir Bojarowski, od 2012, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, nieformalny opiekun naukowy
2. Prashant Kumar, od 2011, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, nieformalny opiekun naukowy
3. Aleksandra Elżbieta Pazio, od 2011, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, nieformalny opiekun naukowy
4. Anna Maria Goral, od 2009, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, nieformalny opiekun naukowy
5. Katarzyna Natalia Jarzemska, 2007-2012, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, promotor pomocniczy.
„Extention of the aspherical pseudoatom databank towards nucleic acids and its application in structural, charge density and energy studies” (pol.: Rozszerzenie banku asferycznych pseudoatomów w kierunku kwasów nukleinowych i jego zastosowanie w badaniach struktury, energii i rozkładu gęstości elektronowej cząsteczek” , praca została obroniona z wyróżnieniem;
6. Joanna Maria Bąk, 2007-2011, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, nieformalny opiekun naukowy.
„Application of Pseudoatoms to Experimental Electron Density Refinement and Estimation of Electrostatic Properties of Molecules in the Crystalline State” (pol.: Zastosowanie pseudoatomów do udokładniania eksperymentalnej gęstości elektronowej i oszacowania właściwości elektrostatycznych cząsteczek w stanie krystalicznym)

L) Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

Po doktoracie:

1. CRM2 UMR CNRS 7036, Universite Henri Poincare, Faculte des Science et Techniques, Vandoeuvre les Nancy, France, 09.2009, profesor wizytujący.

2. Department of Chemistry, State University of New York at Buffalo, Buffalo, NY, USA, 07.2007, profesor wizytujący.
3. Department of Chemistry, State University of New York at Buffalo, Buffalo, NY, USA, 01.2005-12.2006, staż podoktorski.

Przed otrzymaniem stopnia doktora:

1. National Space Science Technology Center, Huntsville, AL, USA, 05-07.2003, staż doktorski
2. Structural Biology Laboratory under USRA's Microgravity Program at NASA Space Flight Center, Huntsville, AL USA, 01.-08.2002, staż doktorski

M) Wykonane ekspertyzy lub inne opracowania na zamówienie

BRAK

N) Udział w zespołach eksperckich i konkursowych

1. Komisja rekrutacyjna w projekcie TEAM 'Self-assembly of functionalized inorganic-organic liquid crystalline hybrids for multifunctional nanomaterials' kierowanym przez prof. E. Górecką, 03.2013, członek, wybór najlepszego kandydata na stanowisko post-doc.

O) Recenzowanie projektów międzynarodowych i krajowych

1. Członek SOLEIL Peer Review Committee 3 (PRC3), SYNCHROTRON SOLEIL, L'orme des Merisiers, France, 2010-2012, projekty badawcze, ok. 500 (ok.10 wymagało rozszerzonych raportów recenzenckich)

P) Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych

1. Journal of Medicinal Chemistry, od 2012, 2 manuskrypty.
2. The Journal of Physical Chemistry B, od 2010, 1 manuskrypt.
3. Acta Crystallographica Section B: Structural Science, od 2007, 7 manuskryptów.
4. Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications, od 2011, 1 manuskrypt.

oraz w książce:

5. Modern Charge-Density Analysis, Gatti, C. & Macchi, P., (ed.) 2012, Springer London, 1 manuskrypt.

Q) Inne osiągnięcia, nie wymienione w pkt IV A – IV P

BRAK

