



UNIWERSYTET
O P O L S K I

WYDZIAŁ CHEMII

ul. Oleska 48, 45-052, Opole
tel. 077 452 71 00
fax 077 452 71 01
chemia@uni.opole.pl
www.chemia.uni.opole.pl

Prof. dr hab. Teobald Kupka

RECENZJA

pracy doktorskiej Pani mgr Marty Adamiak, zatytułowanej

“Teoretyczne badania właściwości konformacyjnych wybranych pochodnych eterów azakoronowych zawierających fragmenty glukozy lub celobiozy oraz ich zdolności do kompleksowania aspiryny, paracetamolu i busulfanu”

wykonanej pod opieką Pani dr hab. Anny Ignaczak, profesora Uniwersytetu Łódzkiego.

1. Wstęp.

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska została wykonana w Zakładzie Chemii Teoretycznej i Strukturalnej Katedry Chemii Fizycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem dr hab. Pani dr hab. Anny Ignaczak, profesora uczelni.

Na wstępie pragnę zaznaczyć, iż tematyka rozprawy doktorskiej Pani Adamiak jest swoistą odpowiedzią chemików na wszechobecne zagrożenia zdrowia w XX i XXI wieku, głównie ze strony nowotworów. Autorka próbuje teoretycznie scharakteryzować potencjalnie skuteczne sposoby dozowania „medykamentu” (tu stosuję celowo żargon Autorki, podkreślającej istotę starych leków w medycynie) który „zabija komórki nowotworowe” i jednocześnie poważnie uszkadza tkanki zdrowe. Aktualny trend w badaniach naukowych opiera się o opracowanie skutecznego „transportu docelowego leku do chorej tkanki”, tj. „targeted drug delivery”. Istotne jest znalezienie skutecznego nośnika, tworzącego kompleks z lekiem, często o zwiększonej rozpuszczalności w wodzie i jego uwalnianie w tkance chorej. Wśród dodatkowych i koniecznych właściwości nośnika leków przyjmuje się jego nietoksyczność i

szybkie wydalanie z organizmu. Pod tym względem związki zawierające grupy hydroksylowe i jednostki cukrowe spełniają powyższe kryteria. Warto wspomnieć, iż wśród obiecujących nośników leków badane są m. in. cyklodekstryny, różnego typu micelle oraz nanorurki węglowe i grafeny.

Podziwiam również swoistą „symbiozę” panującą na Uniwersytecie Łódzkim. Autorka pisze o udanej syntezie trzech nowych pochodnych cukrowych związków azakoronowych, rozpuszczalnych w wodzie i nietoksycznych w zespole prof. Porwańskiego z Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Obecność atomów tlenu i azotu w pierścieniu oraz grup hydroksylowych w jednostkach cukrowych wskazuje na możliwość tworzenia szeregu kompleksów, w tym z lekami typu aspiryna, paracetamol i busulfan. Z obowiązku recenzenta podaję długie nazwy związków oznaczanych w trakcie dysertacji symbolami L1 i L2: 1,10-N,N'-bis-(β -D-mocznikoglukopiranozylo)-4,7,13-trioksa-1,10-diazacyklopentadekan oraz 1,10-N,N'-bis-(β -D-mocznikocelobiozylo)-4,7,13-trioksa-1,10-diazacyklopentadekan.

Pod kierunkiem opiekuna/promotora naukowego Pani mgr Marta Adamiak postanowiła scharakteryzować teoretycznie ligandy L1 i L2 pod kątem ich przydatności do transportu wcześniej wymienionych leków. Warto wspomnieć, iż busulfan jest aktualnie stosowany w terapii przeciwnowotworowej.

Uważam, iż Doktorantka trafiła do bardzo dobrego Zespołu badawczego i skorzystała tam z szansy poznania warsztatu badawczego łączącego badania strukturalne z chemią teoretyczną.

Chciałbym teraz krótko scharakteryzować sylwetkę naukową Autorki, a następnie omówić i podsumować przedstawioną mi do oceny dysertację doktorską i zaprezentowane osiągnięcia naukowe.

2. Sylwetka naukowa Autorki.

Baza scopus dokumentuje aktywność publikacyjną Pani mgr Marty Adamiak od roku 2018. Myślę, iż nieco wcześniej rozpoczęła swoje drobiazgowo badania, zawarte w pierwszej współautorskiej publikacji pt. „Conformational search and spectroscopic analysis of bis- β -D-glucopyranosyl azacrown derivative”, opublikowanej w czasopiśmie Tetrahedron, 74 (2018) 2166-2173 (IF = 2.379). W kolejnym roku (2019) publikuje dwa artykuły. Jeden z nich nie dotyczy bezpośrednio tematyki pracy doktorskiej (Ignaczak, A., Adamiak, M., Santos, E., Schmickler, W., The Mechanism of Oxidation of Formic Acid in Acidic Solutions on Boron-Doped Diamond Electrodes: A Quantum Chemical Study, Chem. Electro. Chem., 6 (2019) 2901-2907) i jedynie świadczy o zaangażowaniu w nieco inną tematykę badawczą. Drugi artykuł prezentuje większość wyników uzyskanych w badaniach związanych z realizacją

pracy doktorskiej Autorki (Adamiak, M., Ignaczak, A., Quantum chemical study of the complexation process of bis- β -D-glucopyranosyl diazacrown derivative with aspirin and paracetamol molecules, *Comput. Theor. Chem.*, 1167, (2019) art. no. 112591). Ponadto, ten pierwszy jest opublikowany w czasopiśmie o stosunkowo wysokim współczynniku oddziaływania (IF = 3.975), a drugi o mniejszym (IF = 1.403). W tym miejscu chciałbym stwierdzić, iż prawdopodobnie ze względu na krótki okres czasu od opublikowania tych prac nie pojawiły się jeszcze tzw. cytowania obce. Ponadto, od roku 2016 Pani mgr Marta Adamiak jest współautorką 25 wystąpień konferencyjnych (4 referatów i 21 posterów). Jest ona bardzo aktywna w zakresie organizowania szeregu wydarzeń naukowych (5 konferencji), w tym dla doktorantów i środowiska zewnętrznego. Dodatkowo, w zeszłym roku brała aktywny udział w pracach komitetu organizacyjnego konferencji międzynarodowej w Spale (40th European Meeting on Physical Organic Chemistry „Structure and Reactivity”).

Wspomniane powyżej osiągnięcia i parametry „statystyczne” są znaczące pod względem jakościowym i ilościowym.

3. Ogólna charakterystyka dysertacji Pani mgr Marty Adamiak.

Przedłożona mi do oceny dysertacja doktorska ma tzw. „klasyczną formę” lecz nadal dopuszczoną ustawą. Muszę w tym miejscu podzielić się moim pierwszym wrażeniem: dostając do ręki ciężką „księgę”, liczącą praktycznie 400 stron, byłem pełen obaw czy podołam takiemu wyzwaniu.

Praca rozpoczyna się jedną stroną streszczenia w języku angielskim a następnie szczegółowym spisem treści oraz „Wykazem skrótów i symboli”. Może to kwestia gustu ale osobiście wolałbym w kilku miejscach bardziej zwięzłe wyjaśnienia. Np. zamiast „ASA – cząsteczka aspiryny” pisałbym „ASA – aspiryna”. W pierwszym rozdziale zatytułowanym „Wstęp” Autorka przedstawia cel i zakres badań. Dla mnie interesująca była informacja, iż Pani mgr Marta Adamiak postanowiła scharakteryzować metodami chemii teoretycznej ligandy L1 i L2 oraz ich potencjalne kompleksy niekowalencyjne z wybranymi lekami: aspiryną, paracetamolem i busulfanem. Inspiracją badań był dostęp do nowych związków, otrzymanych w zespole naukowym profesora Porwańskiego (Wydział Chemii UŁ) jako potencjalnych nośników leków. W tym miejscu Pani mgr Marta Adamiak przedstawiła również wzory strukturalne ligandów L1 i L2 oraz trzech leków wybranych do badań (aspiryna, paracetamol i busulfan). Z dużą ciekawością i przyjemnością przystąpiłem do lektury krótkiego Rozdziału Drugiego pt. „Przegląd literatury” na stronach od 14 do 36 a następnie Rozdziału Trzeciego (str. 37 – 56) opisującego bardzo przystępnie stosowane

metody teoretyczne, rozpoczynając od mechaniki molekularnej z polami siłowymi MM+, AMBER i CHARMM. Następnie wspomniała o metodach ab initio HF SCF oraz półempirycznych PM6 i PM7. Wprowadziła również powszechnie stosowaną za względu na jakość obliczeń i czas ich trwania Teorię Funkcjonału gęstości (DFT). Ze względu na „giętkość” badanych molekuł i możliwość występowania bardzo dużej ilości tautomerów tylko nieznacznie różniących się energią Autorka wspomniała też o tzw. metodach symulacyjnych, w tym Dynamice Langevina i Algorytmie Verleta. Trzon pracy na str. 57 do 219 stanowi Rozdział Czwarty zawierający wyniki badań własnych oraz ich analizę. Rozdział 4.1 dotyczy analizy konformacyjnej ligandów L1 i L2 w próżni i wodzie. Na początku Pani mgr Marta Adamiak szczegółowo wyjaśnia swoje podejście badawcze, poczynając od zaprojektowania struktur ligandów w programie HYPERCHEM, ich wstępnej optymalizacji przy pomocy mechaniki molekularnej, metod półempirycznych i ostatecznie na poziomie teorii DFT, w tym głównie B3LYP-D2/6-31G**. Dla mniejszego liganda (L1) dodatkowo zastosowała funkcjonały gęstości B3LYP-D3, B3LYP-DCP i M06GD3 z bazami funkcyjnymi zawierającymi zarówno funkcje polaryzacyjne jak i rozmyte (6-31++G**). Istotne było uwzględnienie oddziaływań dyspersyjnych stosując odpowiednie poprawki. W przypadku liganda L2 prowadziła dodatkowe obliczenia przy pomocy tzw. funkcjonału gęstości Truhlara MN15-L oraz funkcjonału meta korelacyjno-wymennego PW6B95. Ponadto, porównała wyniki uzyskane dla liganda L2 przy pomocy funkcjonałów B3LYP-D3 i B3LYP-GD3BJ.

W tym miejscu chciałbym podkreślić rzetelność naukową Autorki, piszącej o tym, że dla tak „giętkich” molekuł można zaobserwować zupełnie różną kolejność tautomerów pod względem energii, uzyskaną przy pomocy metod MM, półempirycznych i DFT. Taki obraz rzeczywistości jest zrozumiały gdyż zoptymalizowane struktury geometryczne różnią się jedynie nieznacznie energią. Autorka wybiera kilka struktur o najniższej energii do dalszych badań. W tym miejscu chciałbym usłyszeć w publicznej dyskusji jaka zdaniem Autorki jest „sensowna” różnica energii, pozwalająca odróżnić dwa tautomery w fazie gazowej i w wodzie. Będzie to miało odzwierciedlenie w obliczonych z rozkładu Boltzmana udziałach poszczególnych populacji.

Oprócz energii całkowitej Pani mgr Marta Adamiak analizuje orbitale LUMO, HOMO, przerwę energetyczną E_g oraz przeprowadza analizę populacyjną i przechodzi do porównania teoretycznych (skalowanych) widm oscylacyjnych w przybliżeniu harmonicznym z wartościami eksperymentalnymi. Podobnie analizuje uśrednione wyniki NMR (^1H i ^{13}C) obliczone na poziomie teorii B3LYP/6-31++G** dla struktur optymalizowanych w wodzie

stosując przybliżenie PCM. Poprawkę na dyspersję stosuje tylko do optymalizacji struktury geometrycznej i słusznie pomija ją w obliczeniach NMR. Uzyskane wyniki wskazują na stosunkowo dobre przewidywanie parametrów widm IR oraz ^{13}C NMR. Widma rezonansu protonowego (nie wodorowego) są gorzej odtwarzane przez teorię. W tym przypadku sugerowałbym zastosowanie jednakowej miary, tj. policzenie odchyleń od eksperymentu ^1H i ^{13}C NMR w procentach oraz podawanie oddzielnych wartości RMSD.

W podrozdziale 4.2 Pani mgr Marta Adamiak pokazała analizę najkorzystniejszych energetycznie struktur dwóch badanych leków – aspiryny i paracetamolu a następnie poszukiwała potencjalnych niskoenergetycznych kompleksów „lek-nośnik”. Stosowała zarówno kryterium energii oddziaływania skorygowanej o błąd superpozycji bazy (BSSE) jak i geometryczne (długość utworzonego wiązania wodorowego). W podobny sposób w kolejnym podrozdziale (4.3) badała tworzenie kompleksów aspiryny i paracetamolu z ligandem L2. W ostatnim etapie swojej pracy doktorskiej skoncentrowała się na powstawaniu kompleksów busulfanu z ligandami L1 i L2.

Należy wspomnieć, iż w każdym przypadku Pani mgr Adamiak analizowała kompleksy typu 1 : 1.

Na stronach 220 do 225 Autorka zamieściła szczegółowe podsumowanie pracy i wypunktowała swoje największe osiągnięcia. Ponadto, na stronie 226 wymienia Autorka dodatkowe informacje dołączone do dysertacji doktorskiej. Jest to tzw. Suplement do dysertacji. Na stronach 227 do 294 zawiera on tabele współrzędnych kartezyjskich pięciu konformerów liganda L1, zoptymalizowanych przy pomocy B3LYP-GD2/6-31G** w próżni, ładunki cząstkowe NPA najtrwalszego konformeru W-1 liganda L1 oraz przesunięć chemicznych ^1H i ^{13}C NMR w wodzie i pirydynie. Podobne informacje zebrane są dla liganda L2 oraz dla jego kompleksu z aspiryną i paracetamolem a także kompleksów busulfanu z ligandami L1 i L2. Od strony 295 do 313 znajdujemy spis 274 cytowań publikacji, książek i informacji z internetu. W tym miejscu żałuję, że Autorka podała pełne tytuły czasopism a pominęła tytuły publikacji. Byłoby to dużym ułatwieniem dla czytelnika. Ponadto, niepotrzebny jest duży odstęp pomiędzy liniami i można by tu zastosować mniejszą czcionkę. Następnie, na stronach 314 do 317 znajdujemy wykaz dorobku naukowego i organizacyjnego o którym wspominałem już wcześniej. Ponownie brakuje mi tytułów trzech prac Autorki (dobrze by było również zaznaczyć gwiazdką autora korespondencyjnego i podać wartość współczynników wpływu). Dysertację kończą dwa załączniki stanowiące kopie publikacji Nr 1 i 3 Autorki wraz z suplementami. Ta część dysertacji jest jej sporym fragmentem i liczy blisko 100 stron.

4. Ogólna ocena osiągnięć naukowych Pani mgr Marty Adamiak.

Pani mgr Marta Adamiak wykorzystwała szereg nowoczesnych metod obliczeniowych chemii teoretycznej do skonstruowania molekuł L1 i L2 (1,10-N,N'-bis-(β-D-mocznikoglukopiranozylo)-4,7,13-trioksa-1,10-diazacyklopentadekan oraz 1,10-N,N'-bis-(β-D-mocznikocelobiozylo)-4,7,13-trioksa-1,10-diazacyklopentadekan) jako potencjalnych ligandów zdolnych do utworzenia trwałych kompleksów z wybranymi lekami, tj. aspiryną, paracetamolem i busulfanem. Istotnym elementem jej badań był dobór metod, pozwalających na rozróżnienie struktur o zbliżonej energii i weryfikacja wyników przez porównanie przewidywanych widm IR i NMR z wielkościami zmierzonymi. Wyniki uzyskane w trakcie realizacji pracy doktorskiej Pani mgr Marty Adamiak, opublikowane w dwóch obszernych publikacjach i prezentowane na wielu konferencjach w znacznym stopniu poszerzają naszą wiedzę na temat uzyskania potencjalnych molekuł do transportu leków w organizmie pacjenta.

5. Uwagi krytyczne

Z obowiązku recenzenta w tekście wyraziłem już kilka uwag krytycznych oraz swoich wątpliwości. Ponadto, trudno mi zaakceptować bardzo długie tytuły rysunków oraz nagłówki tabel (od 1/5 do 1/3 strony).

W trakcie publicznej obrony chętnie posłucham opinii Pani mgr Marty Adamiak na temat wcześniej wspomnianych uwag dotyczących dokładności obliczeń i zakresu błędów.

Przyznaję, iż większość moich uwag jest dyskusyjna i nie umniejsza bardzo pozytywnego wrażenia w trakcie czytania niniejszej dysertacji. Dlatego też moje uwagi krytyczne nie mają wpływu na ostateczną i bardzo pozytywną ocenę przedstawionej rozprawy doktorskiej. Tekst rozprawy Pani mgr Marty Adamiak świadczy o doskonałym opanowaniu nowoczesnych technik obliczeniowych i umiejętności rozwiązywania bardzo trudnych problemów chemii fizycznej.

6. Podsumowanie

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani mgr Marty Adamiak stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i w pełni spełnia wymogi art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach w zakresie sztuki” (Dz. U. z 2003 r. nr 65 poz. 595 ze zm. w Dz. U. z 2005 r., nr 164, poz. 1365) i ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o zmianie ustawy — Prawo o szkolnictwie wyższym, ustawy

o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz o zmianie niektórych innych ustaw **Dz. U. z 2011 r. nr 84 poz. 455** oraz **Dz.U. 2016 poz. 882** (Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 3 czerwca 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuk) oraz **ROZPORZĄDZENIA MINISTRA NAUKI I SZKOLNICTWA WYŻSZEGO z dnia 19 stycznia 2018 r.** w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora, **§ 6. Z pełnym przekonaniem wnioskuję do Rady Naukowej Wydziału Chemicznego Uniwersytetu Łódzkiego o dopuszczenie** Pani mgr Marty Adamiak **do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Teobald Kupka



Opole, 12 Czerwiec 2020

Tel. 665 921 475; e-mail:

teobaldk@gmail.com; teobald@uni.opole.pl