

Załącznik nr 2a

Autoreferat

dr Radosław Pankiewicz

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Wydział Chemii
Zakład Chemii Supramolekularnej

Poznań, kwiecień 2014

Spis treści

1. Imię i Nazwisko.
2. Wykształcenie i stopnie naukowe
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych
4. Wskazanie osiągnięcia stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego
 - 4.1 Wykaz monotematycznych artykułów naukowych stanowiących podstawę postępowania
 - 4.2 Omówienie celu naukowego oraz najważniejszych wyników i osiągnięć zawartych w w/w pracach
 - 4.3 Podsumowanie – najważniejsze osiągnięcia i elementy nowości naukowej
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych
 - 5.1 Współautorstwo publikacji naukowych
 - 5.2 Prezentacja referatów i komunikatów naukowych na konferencjach krajowych i międzynarodowych
 - 5.3 Udział w projektach badawczych krajowych i zagranicznych
 - 5.4 Nagrody wynikające z prowadzonych działań naukowych

1. Imię i Nazwisko – **Radosław Pankiewicz**

2. Wykształcenie i stopnie naukowe

Doktor nauk chemicznych 2004 r. Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Wydział Chemii
Rozprawa doktorska pt: „Synteza i badania niemodyfikowanych i modyfikowanych jonoforów i kanałów jonowych”
Promotor: prof. dr hab. Bogumił Brzezinski
Praca wyróżniona przez recenzentów

Magister chemii 2000 r. Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Wydział Chemii

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

Adiunkt od 2004 r. Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Wydział Chemii
Zakład Chemii Supramolekularnej
ul. Umultowska 89b
61-614 Poznań

4. Wskazanie osiągnięcia stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego

Osiągnięciem naukowym wynikającym z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz 595 ze zm.) jest jednotematyczny cykl publikacji naukowych pt.:

„Synteza pochodnych wybranych antybiotyków naturalnych i analiza wpływu ich struktury na zdolność kompleksowania kationów metali oraz właściwości przeciwdrobnoustrojowe.”

4.1 Wykaz monotematycznych artykułów naukowych stanowiących podstawę postępowania

Wszystkie wymienione publikacje zamieszczone zostały w czasopiśmie znajdujących się w Journal Citation Reports. *Impact factor* (IF) został podany w roku opublikowania. Dla publikacji wydanych w latach 2013-2014 przyjęto IF z roku 2012. W tabeli został ujęty procentowy udział habilitanta w powstaniu każdej pracy.

| Nr | Publikacja | IF | Udział % |
|----|--|-------|----------|
| | R. Pankiewicz , G. Schroeder, B. Brzezinski, F. Bartl “NMR, FT-IR and ESI-MS study of new lasalocid ester with 2-(hydroxymethyl)-12-crown-4 and its complexes with monovalent cations” <i>J. Mol. Struct.</i> 749 (2005) 128-137. | | |
| H1 | Mój udział polegał na zaplanowaniu strategii syntezy, preparatyce wymienionego wyżej estru kwasu lasalowego i jego kompleksów z kationami metali, wykonaniu widm FT-IR, interpretacji i dyskusji danych uzyskanych z widm FT-IR, ESI-MS i NMR wykonaniu obliczeń semiempirycznych, analizie wyników, wizualizacji struktur badanych związków oraz przygotowaniu manuskryptu. | 1,440 | 85 |
| | R. Pankiewicz , J. Kira, G. Schroeder, T. Ossowski, B. Brzezinski “Potentiometric, ESI MS and AM1d studies of Lasalocid esters – silver(I) complexes” <i>J. Mol. Struct.</i> 782 (2006) 73-80. | | |
| H2 | Mój udział polegał na wykonaniu syntezy różnych estrów kwasu lasalowego i ich kompleksów z kationami Ag ⁺ , interpretacji i dyskusji danych uzyskanych z widm ESI-MS, wykonaniu obliczeń semiempirycznych, analizie wyników oraz wizualizacji struktur badanych związków oraz przygotowaniu manuskryptu. | 1,495 | 65 |
| | R. Pankiewicz , D. Remlein-Starosta, G. Schroeder, B. Brzezinski “Biological activity and ESI MS study of oxaalkyl and hydroksyoxaalkyl lasalocid esters” <i>J. Mol. Struct.</i> 783 (2006) 136-144. | | |
| H3 | Mój udział polegał na wykonaniu syntezy wyżej wymienionych estrów kwasu lasalowego i ich kompleksów z kationami metali interpretacji i dyskusji danych uzyskanych z widm ESI-MS, wykonaniu obliczeń semiempirycznych, analizie wyników, wizualizacji struktur badanych związków oraz przygotowaniu manuskryptu. | 1,495 | 65 |
| | R. Pankiewicz , G. Schroeder, B. Brzezinski “Spectroscopic and PM5 semiempirical study of a new lasalocid ester with 2-allyloxyethanol and its complexes with monovalent cations” <i>J. Mol. Struct.</i> 789 (2006) 1-7. | | |
| H4 | | 1,495 | 90 |

| | | | |
|-----------|--|---------------|------------|
| | Mój udział polegał na zaplanowaniu syntezy i preparatyce nowego estru kwasu lasalowego i jego kompleksów z kationami metali, wykonaniu widm FT-IR, interpretacji i dyskusji danych uzyskanych z widm FT-IR, ESI-MS i NMR, wykonaniu obliczeń semiempirycznych, analizie wyników, wizualizacji struktur badanych związków oraz przygotowaniu manuskryptu. | | |
| | R. Pankiewicz , G. Schroeder, B. Brzezinski „ ¹ H, ¹³ C NMR, FT-IR, ESI-MS and PM5 semiempirical study of new lasalocid ester with 3-(Methylthio)-1-propanol and its complexes with monovalent cations” <i>J. Mol. Struct.</i> 829 (2007) 120-127. | | |
| H5 | Mój udział polegał na zaplanowaniu syntezy i preparatyce nowego estru kwasu lasalowego i jego kompleksów, wykonaniu widm FT-IR, interpretacji i dyskusji danych uzyskanych z widm FT-IR, ESI-MS i NMR, wykonaniu obliczeń semiempirycznych, analizie wyników, wizualizacji struktur badanych związków oraz przygotowaniu manuskryptu. | 1,486 | 90 |
| | R. Pankiewicz , G. Schroeder and B. Brzezinski "FT-IR, semi-empirical and electrochemical studies of lasalocid ester with 2,2'-dithiodiethanol adsorbed on silver surface" <i>Supramol. Chem.</i> 21 (2009) 202–206. | | |
| H6 | Mój udział polegał na syntezie nowego estru i jego kompleksu z kationami, osadzeniu go na powierzchni metalicznego srebra, wykonaniu widm FT-IR, interpretacji i dyskusji danych uzyskanych z widm FT-IR, wykonaniu pomiarów potencjometrycznych, wykonaniu obliczeń semiempirycznych, analizie wyników, wizualizacji struktur badanych związków oraz przygotowaniu manuskryptu. | 1,885 | 90 |
| | R. Pankiewicz “Spectroscopic and computational study of a new isomer of salinomycin” <i>J. Mol. Struct.</i> 1048 (2013) 464–470. | | |
| H7 | | 1,404 | 100 |
| | R. Pankiewicz “2D NMR, FT-IR, ESI MS studies and DFT, PM5 semiempirical calculations of new benzoic semduramicin anhydride and their complexes with selected monovalent cations” <i>J. Mol. Struct.</i> 1060 (2014) 11–16. | | |
| H8 | | 1,404 | 100 |
| | Sumaryczny IF | 12,104 | |
| | Średni udział % habilitanta | | 85 |

4.2 Omówienie celu naukowego oraz najważniejszych wyników i osiągnięć zawartych w w/w pracach

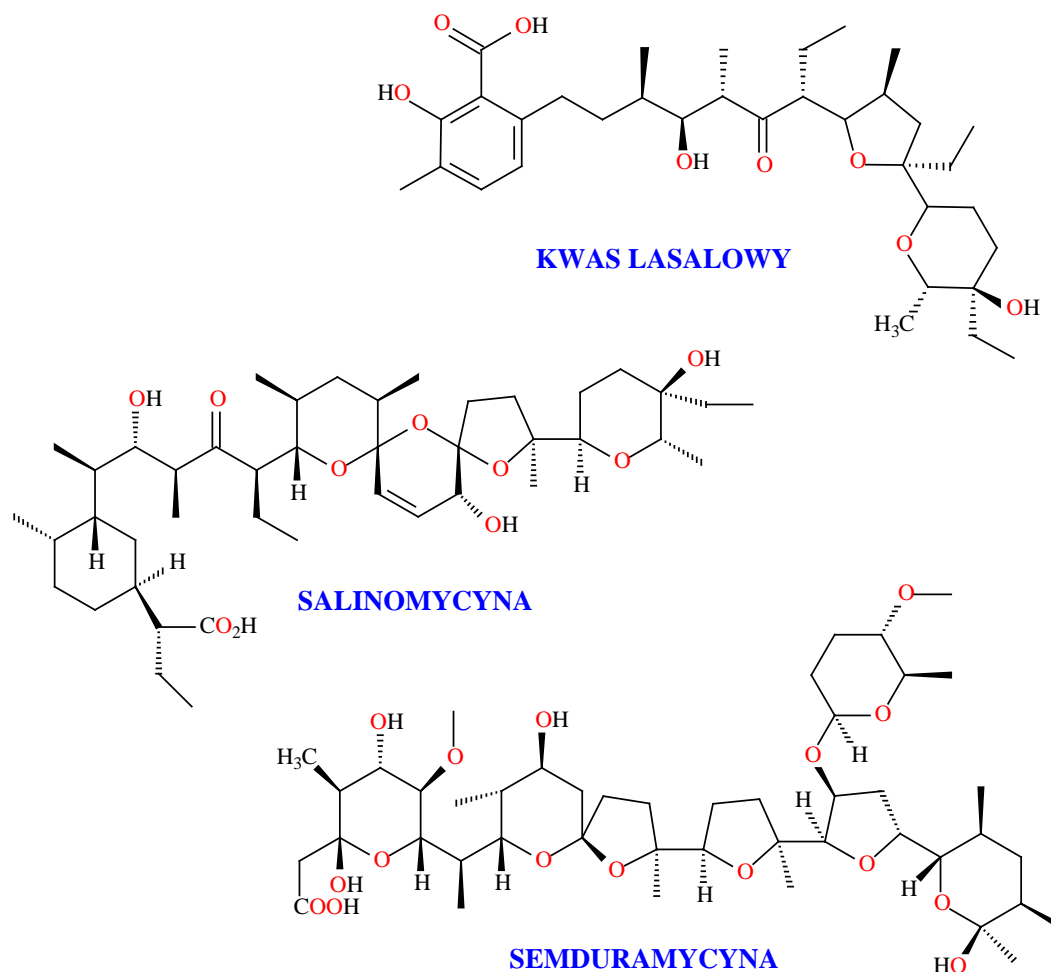
Wstęp

Antybiotyki jonoforowe są grupą związków, pochodzenia naturalnego, szeroko stosowanych w hodowli zwierząt jako dodatki paszowe oraz w weterynarii jako leki. Jak wynika z przeglądu literatury, pomimo szerokiego zastosowania w lecznictwie i profilaktyce, ciągle pozostaje do rozwiązania problemem ich wysokiej toksyczności dla ludzi i zwierząt hodowlanych [1]. Toksyczność ta, zarówno dla jednokomórkowych patogenów, jak i zwierząt wyższych, związana jest z niską specyficnością działania jonoforów. Spowodowane jest to tym, że w naturze są one produkowane i wydzielane celem całkowitej sterylizacji otoczenia i zapewnieniu dominacji środowiskowej promieniowców. W poszukiwaniu możliwości zwiększenia specyficności działania jonoforów przystąpiłem do przeprowadzenia celowej modyfikacji struktury wybranych antybiotyków oraz określenia wpływu modyfikacji na ich właściwości fizykochemiczne i działanie antydrobnoustrojowe.

Przedstawiony monotematyczny cykl 8 publikacji naukowych (w tym 2 monoautorskie) pt. „Synteza pochodnych wybranych antybiotyków naturalnych i analiza wpływu ich struktury na zdolność kompleksowania kationów metali oraz właściwości przeciwdrobnoustrojowe” przedstawia wyniki i interpretację prowadzonych przeze mnie badań dotyczących właściwości fizykochemicznych i reaktywności modyfikowanych strukturalnie jonoforów jako ligandów, w procesie kompleksowania kationów metali. Niniejsze opracowanie przedstawia zwięzłe omówienie osiągnięć i nowości naukowych zawartych w publikacjach **H1-H8**. Te oryginalne publikacje zawierają szczegółowy opis metodyki przeprowadzonych syntez oraz danych zebranych przy zastosowaniu metod spektroskopowych, takich jak NMR, spektroskopia w podczerwieni FTIR, spektrometria masowa ESI MS, jak również rezultaty modelowania struktury badanych związków metodami semiempirycznymi (PM5, AM1d) i kwantowo-mechaniczną (DFT) w oparciu o uzyskane dane spektroskopowe, a także wyniki badań ich aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej.

Cykl publikacji **H1-H8** obejmuje badania pochodnych trzech naturalnych antybiotyków jonoforowych: kwasu lasalowego, salinomycyny i semduramycyny (Rys. 1) najpowszechniej używanych w hodowli drobiu i bydła, jako dodatki do pasz celem stymulacji wzrostu masy ciała oraz profilaktyki i leczenia kokcydiozy. Wiadomo, że związki te mogą tworzyć z kationami metali połączenia typu gość-gospodarz [2]. Cząsteczka jonoforu zawiera w swojej strukturze zarówno lipofilowy „szkielet”, jak i grupy hydrofilowe (–OH, C=O, C–O–C). Dzięki takiej budowie możliwe są przekształcenia konformacyjne w procesie kompleksowania, polegające na zamknięciu kationu w hydrofilowej wnęce i orientacji części lipofilowej cząsteczki do zewnętrznej powierzchni kompleksu. Umożliwia to kompleksowanie kationów metali przez jonofor wewnątrz błony lipidowej. Mechanizm transportu kationów przez błonę lipidową przebiega według następującego schematu: cząsteczka gospodarza (jonoforu) rozpuszczona w fazie hydrofobowej wiąże kation, a następnie kompleks dyfunduje w błonie lipidowej, po czym na granicy z roztworem wodnym następuje dysocjacja kompleksu i kation jest uwalniany do fazy wodnej. W dalszej kolejności wolny jonofor dyfunduje w kierunku odwrotnym i cykl się powtarza, aż do osiągnięcia stanu równowagi [3-5]. Nawet niewielka modyfikacja chemiczna cząsteczki antybiotyku może skutkować zmianą struktury całego kompleksu, a co za tym idzie zdolnością jonoforu do kompleksowania kationów i transportowania ich przez błony lipidowe komórek. Dotyczy to również preferencji w kompleksowaniu poszczególnych kationów. W przypadku związków

aktywnych biologicznie może to pociągać za sobą zmianę ich właściwości antydrobnoustrojowych



Rys. 1. Struktury form kwasowych badanych antybiotyków

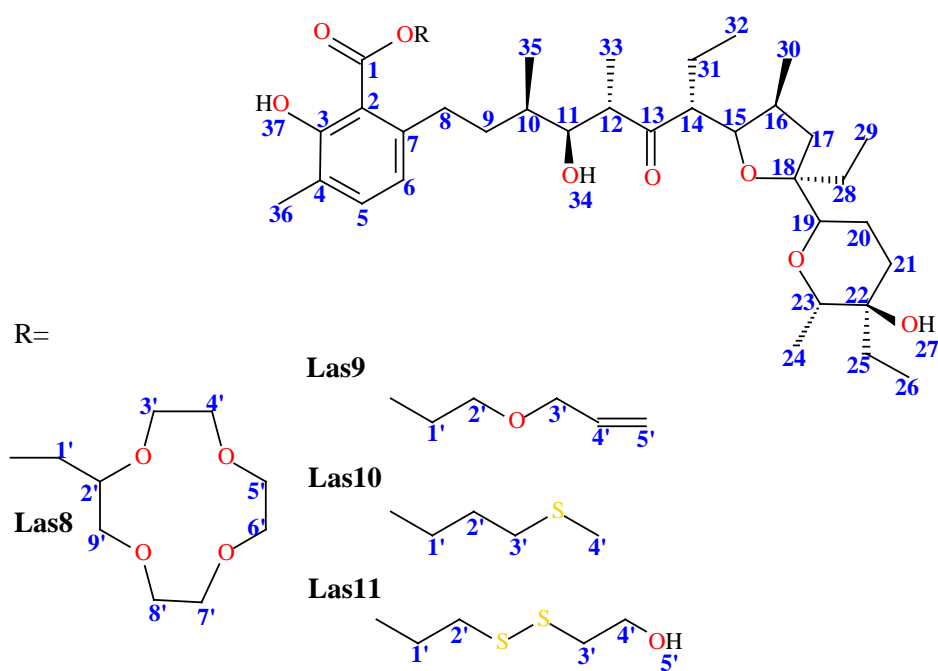
W ramach założonego przeze mnie celu opracowałem strategię otrzymania pochodnych wyżej wymienionych jonoforów pochodzenia naturalnego poprzez wprowadzenie do ich cząsteczek dodatkowych segmentów charakteryzujących się różnym powinowactwem do kationów [H1,H2,H4,H5,H8] oraz przebudowanie szkieletu [H7]. Następnie przeprowadziłem szczegółową analizę wpływu struktury i konformacji takich pochodnych na ich właściwości kompleksotwórcze. Kolejnym krokiem było dokonanie symulacji struktury badanych związków metodami semiempirycznymi (PM5, AM1d) i kwantowo-mechaniczną (DFT) w oparciu o uzyskane dane spektroskopowe i ich wizualizacja, a także określenie aktywności antydrobnoustrojowej zmodyfikowanych antybiotyków [H3], zarówno względem bakterii, jak i grzybów. Interesujące było również sprawdzenie zdolności badanych jonoforów do kompleksowania kationów metali po immobilizacji ligandu na stałym podłożu metalicznym [H6].

Synteza pochodnych antybiotyków

Pomimo szerokiego zastosowania w hodowli zwierząt, część antybiotyków jest trudno dostępna w postaci czystej i jest osiągalna jedynie w postaci drogich wzorców analitycznych.

Aby obniżyć koszt pozyskania antybiotyków wybranych do badań, koniecznym stało się zatem opracowanie metody ich wyizolowania z dodatków paszowych zwierających interesujące mnie związki w stężeniu od kilku do kilkunastu procent wagowych. W tym celu obróbce poddałem następujące preparaty: AVATEC, AVIAX oraz SACOX zawierające odpowiednio w swoim składzie sól sodową kwasu lasalowego, sól sodową semduramycyny i sól sodową salinomycyny. Wszystkie trzy wymienione antybiotyki zostały wyekstrahowane przy zastosowaniu podobnej metody, z wykorzystaniem aparatu Soxhleta i następnie oczyszczone przy pomocy chromatografii kolumnowej lub przez dodatkową ekstrakcję rozpuszczalnikami niepolarnymi [**H1,H4,H5,H6,H7,H8**]. Należy podkreślić, że analizy wykonane za pomocą HPLC potwierdziły wysoką czystość otrzymanych jonoforów. Ponadto ich struktura została potwierdzona widmami wielojądrowego NMR, otrzymanymi przy użyciu technik COSY, HMBC i HSQC [**H1,H4,H5,H6,H7,H8**].

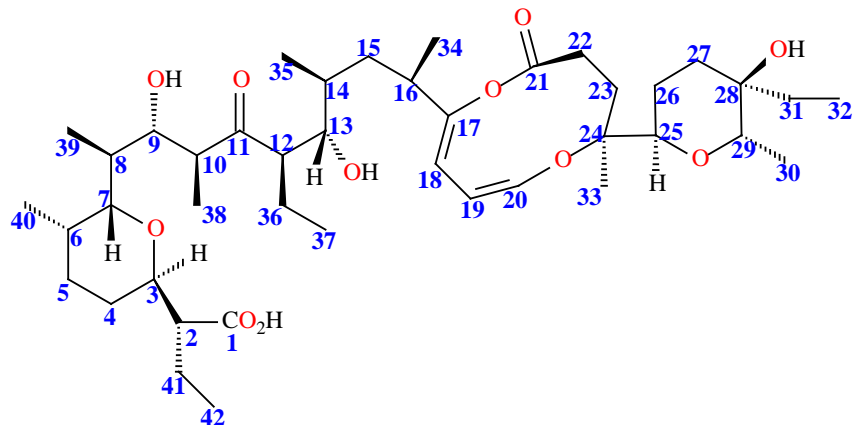
Zaplanowałem i przeprowadziłem syntezę 11 estrów kwasu lasalowego w tym cztery estry nie opisane wcześniej w literaturze, z 2-(hydroksymetylo)-12-korona-4 [**H1**], 2-allyloxyetanolom [**H4**], 3-(metylotio)-1-propanolem [**H5**] i 2,2'-ditiodietanolem [**H6**] (Rys. 2). Konieczne okazało się przy tym wykorzystanie dicyklokarbodiimidu (DCC) jako cząsteczki wspomagającej przebieg reakcji estryfikacji. Ponieważ produkty były olejami, wydzielenie ich w czystej formie wymagało rozdzielania chromatograficznego. Poprawność struktur wszystkich otrzymanych estrów potwierdziłem za pomocą technik NMR.



Rys. 2. Struktury otrzymanych nowych estrów kwasu lasalowego [**H1,H4,H5,H6**]

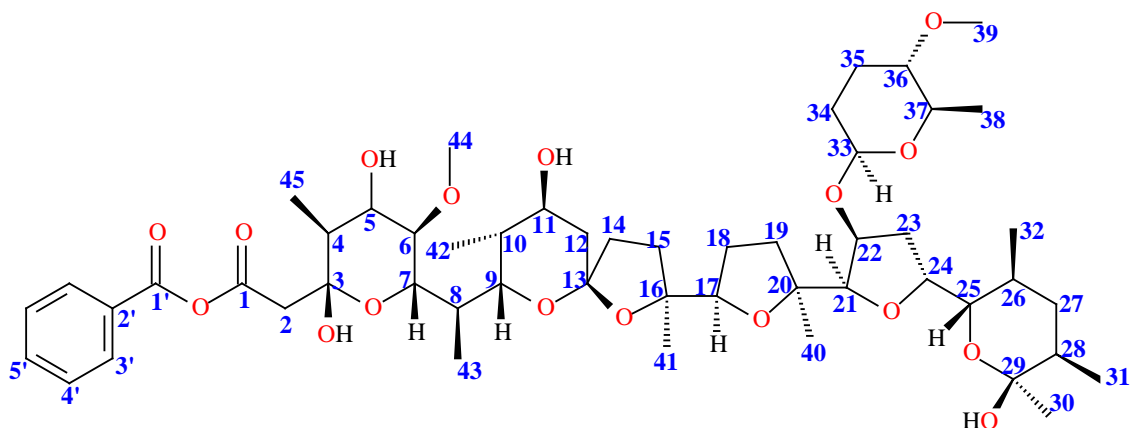
Następnie w celu otrzymania pochodnej salinomycyny o potencjalnie zmienionych właściwościach kompleksotwórczych i antydrobnoustrojowych opracowałem nową metodę przegrupowania wewnątrzcząsteczkowego [**H7**]. Przeprowadzona szczegółowa analiza struktury otrzymanego produktu z wykorzystaniem z technik 2D NMR: ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC i ^1H - ^{13}C HMBC oraz NOESY wykazała jednoznacznie, że otrzymałem nowy izomer salinomycyny (SalX) (Rys. 3) [**H7**], nie opisany wcześniej w literaturze, którego cząsteczka zawiera w swojej strukturze dziesięcioczłonowy pierścień laktonowy. Nowa pochodna absorbowała światło w zakresie UV-Vis z maksimum absorpcji przy $\lambda = 217$ nm, co

potwierdziło powstanie układu wiązań podwójnych, który nie występował w substracie. Nowy izomer – charakteryzował się znacznie krótszym czasem retencji w trakcie analizy HPLC (3,8 min) w stosunku do soli sodowej salinomycyny (6,3 min) i kwasu salinomycynowego (5,8 min). Istotne było stwierdzenie, że widmo ESI-MS otrzymanego związku jest identyczne z widmem wyjściowej salinomycyny.



Rys. 3. Struktura nowego izomeru salinomycyny (SalX) [H7]

Modyfikacja kolejnego antybiotyku – semduramycyny (Sem) miała na celu nie tylko zmianę właściwości kompleksujących, ale też miała ułatwić detekcję tego związku poprzez wprowadzenie grupy absorbującej światło w zakresie UV, co powinno umożliwić wykorzystanie nowej pochodnej jako receptora. Po przeprowadzeniu reakcji soli sodowej semduramycyny z chlorkiem benzoilu i oczyszczeniu chromatograficznym uzyskałem czysty bezwodnik benzoilo semduramycyny (SemBz) (Rys. 4). Czystość substancji potwierdziła analiza HPLC. Poprawność zaproponowanej struktury potwierdziłem między innymi za pomocą techniki 2D NMR [H8].

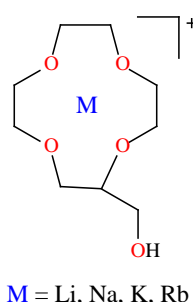


Rys. 4. Struktura bezwodnika benzoilo semduramycyny (SemBz) [H8]

Wszystkie, wyżej wymienione, otrzymane przeze mnie związki zostały zastosowane w dalszych badaniach zmierzających do wyjaśnienia oddziaływań między jonoforami, a kationami metali jedno- i dwuwartościowych [H1,H2,H3,H4,H5,H6,H7,H8].

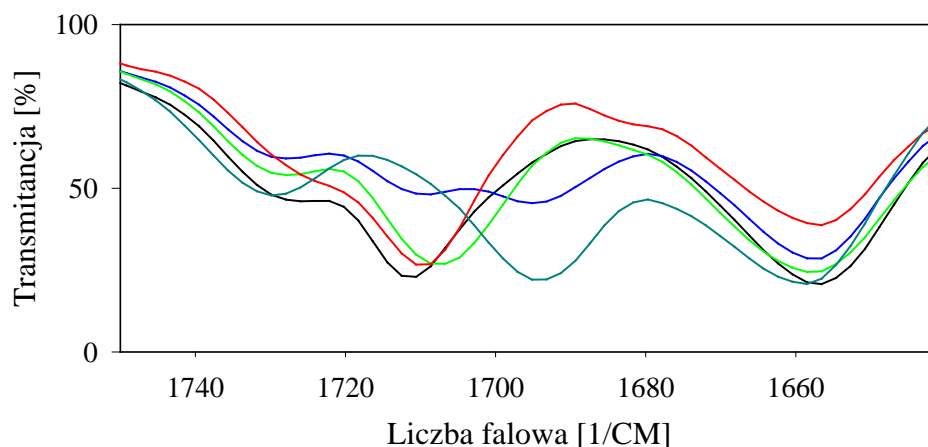
Struktury i właściwości kompleksów modyfikowanych antybiotyków

Ważnym zadaniem było określenie wpływu podstawnika na strukturę kompleksów jonoforu z kationami metali. Pomiarzy wykonane techniką ESI-MS wykazały, że ester kwasu lasalowego z 2-(hydroksymetylo)-12-korona-4 (Las8) o silnej zdolności koordynacyjnej tworzy ze wszystkimi kationami litowców (Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+) kompleksy o stechiometrii 1:1, tak jak niemodyfikowany kwas lasalowy [**H1**]. Wyjątek stanowił kation litu, z którym cząsteczka Las8 tworzy również kompleksy o stechiometrii 1:2 $\text{Las8}:\text{Li}^+$. Ponadto w widmach ESI-MS zidentyfikowałem dodatkowo obecność sygnałów pochodzących od kompleksów $\text{Las8}:\text{2Li}^+:\text{ClO}_4$. Natomiast nie stwierdziłem nawet śladów obecności kompleksów 1:2 z innymi kationami metali alkalicznych, choć podczas interpretacji widm ESI-MS, przy wyższych napięciach stożka, zaobserwowałem fragmentację cząsteczki z utworzeniem jonów, zawierających w swojej strukturze pierścień korony wraz z odpowiednim kationem (Rys. 5). Jedynie kation Cs^+ nie tworzył takiego jonu fragmentacyjnego.



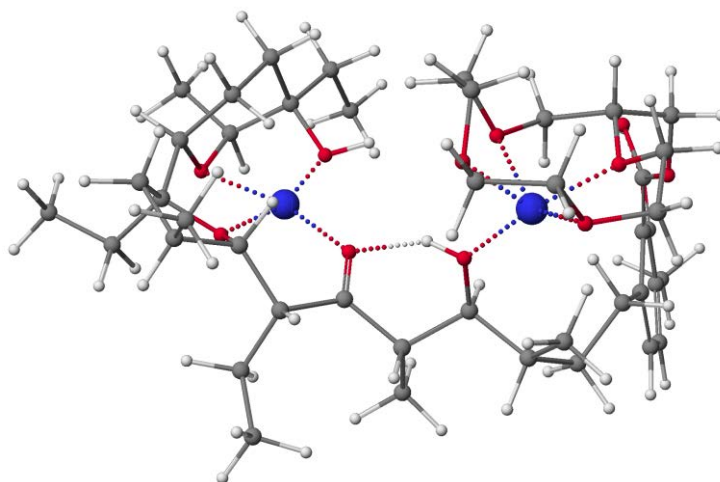
Rys. 5. Struktura jonu fragmentacyjnego 2-(hydroksymetylo)-12-korona-4 z kationami metali [**H1**]

Analiza widm FT-IR wskazała na zaangażowanie grup hydroksylowych i ketonowej grupy karbonylowej w koordynację kationów Li^+ , Na^+ i K^+ . Z grupą karbonylową najsilniej związany okazał się być kation litu, o czym świadczyło przesunięcie maksimum absorpcji pasma przypisanego do drgań $\nu(\text{C}_{13}=\text{O})$ od 1712 cm^{-1} dla ligandu do 1694 cm^{-1} dla kompleksu (Rys. 6). Słuszność tych wniosków potwierdziła dodatkowo analiza widm NMR.



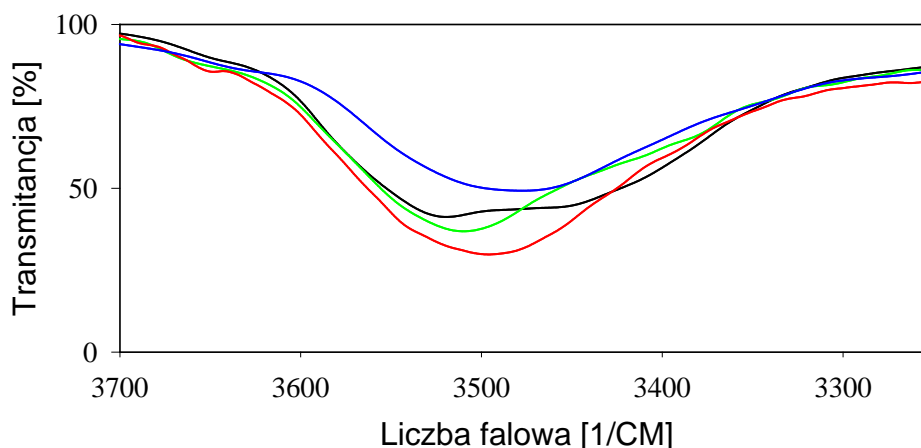
Rys. 6. Widma FT-IR. (—) Las8 i jego kompleksów 1:1 z kationami: (—) Li^+ ; (—) Na^+ ; (—) K^+ oraz kompleks 1:2 z Li^+ (—) [**H1**] w acetonitrylu w zakresie $1750\text{--}1640\text{ cm}^{-1}$

W widmie FT-IR kompleksu Las8:Li⁺, o stechiometrii 1:1, oprócz pasma z maksimum absorpcji przy 1694 cm⁻¹ stwierdziłem obecność sygnału z maksimum przy 1712 cm⁻¹, co świadczy o istnieniu równowagi między dwoma strukturami kompleksu. W jednej ze struktur kation Li⁺ jest koordynowany przez pseudopierścień antybiotyku, a w drugiej strukturze zaangażowany jest w koordynację pierścieni eteru koronowego. W widmie tego ostatniego kompleksu, o stechiometrii 1:2 (Las8:2Li⁺), wybudowuje się silniej pasmo z maksimum przy 1694 cm⁻¹ kosztem zanikającego pasma z maksimum przy 1712 cm⁻¹, co świadczy o całkowitym „wysyceniu” ligandu przez kationy. Model najbardziej korzystnej z energetycznego punktu widzenia struktury kompleksu Las8:2Li⁺, symulowanego za pomocą obliczeń semiempirycznych PM5 przy wykorzystaniu informacji uzyskanych w pomiarach spektroskopowych przedstawia rys.7. Wyraźnie można rozróżnić dwie części zmodyfikowanej cząsteczki antybiotyku, z których każda kompleksuje inny kation litu [**H1**].



Rys. 7. Wizualizacja struktury izomeru (*R*) kompleksu Las8:2Li⁺ obliczona metodą PM5 [**H1**]

Kolejny ester kwasu lasalowego z 2-allilooksyetanolem (Las9) [**H4**] posiada łańcuch alkilowy zawierający jeden atom tlenu oraz kończąca go grupę etylenową. Jak wykazały badania NMR przeprowadzone w acetonitrylu, protony z terminalnej grupy =CH₂ są nierównocenne, co świadczy o istnieniu oddziaływań pomiędzy łańcuchem alkilowym a resztą cząsteczki. Sygnały pochodzące od tych protonów w kompleksach z kationami litowców są uśrednione, dowodząc istnienia swobodnej rotacji wokół wiązania C₃–C₄ (Rys. 2). Wskazują na to również obliczenia geometrii cząsteczki przeprowadzone za pomocą metod semiempirycznych. Ustaliłem, że kompleksowanie przez Las9 kationu, niezależnie od jego rodzaju, zmienia układ wiązań wodorowych w cząsteczce. W wolnym ligandzie, w widmach FT-IR (Rys. 8) występują dwa rodzaje wiązań wodorowych o różnej sile, którym odpowiadają sygnały przypisane do drgań rozciągających ν(OH) z maksimami przy 3518 cm⁻¹ i 3450 cm⁻¹, natomiast w kompleksach z kationami Li⁺, Na⁺ i K⁺ obserwowane są tylko pojedyncze, poszerzone pasma z maksimami, odpowiednio, przy 3474 cm⁻¹, 3495 cm⁻¹ i 3508 cm⁻¹. Dowodzi to, że wiązania wodorowe, w które zaangażowane są grupy OH w omawianych kompleksach, są relatywnie słabe i wzmacniają się jedynie nieznacznie wraz ze zmniejszeniem średnicy kompleksowanego jonu [**H4**].



Rys. 8. Widma FT-IR (—) Las9 i jego kompleksów z kationami: (—) Li^+ ; (—) Na^+ ; (—) K^+ [**H4**] w acetonitrylu w zakresie 3700–3250 cm^{-1}

Podobnie, jak w przypadku kompleksu $\text{Las8}:\text{Li}^+$, kation Li^+ jest w kompleksie z Las9 najsilniej związany z atomem tlenu grupy ketonowej. Potwierdzają to zarówno analizy widm NMR, jak i FT-IR. Odziaływania takie były obserwowane przeze mnie w przypadku wszystkich badanych pochodnych kwasu lasalowego [**H1,H4,H5,H6**].

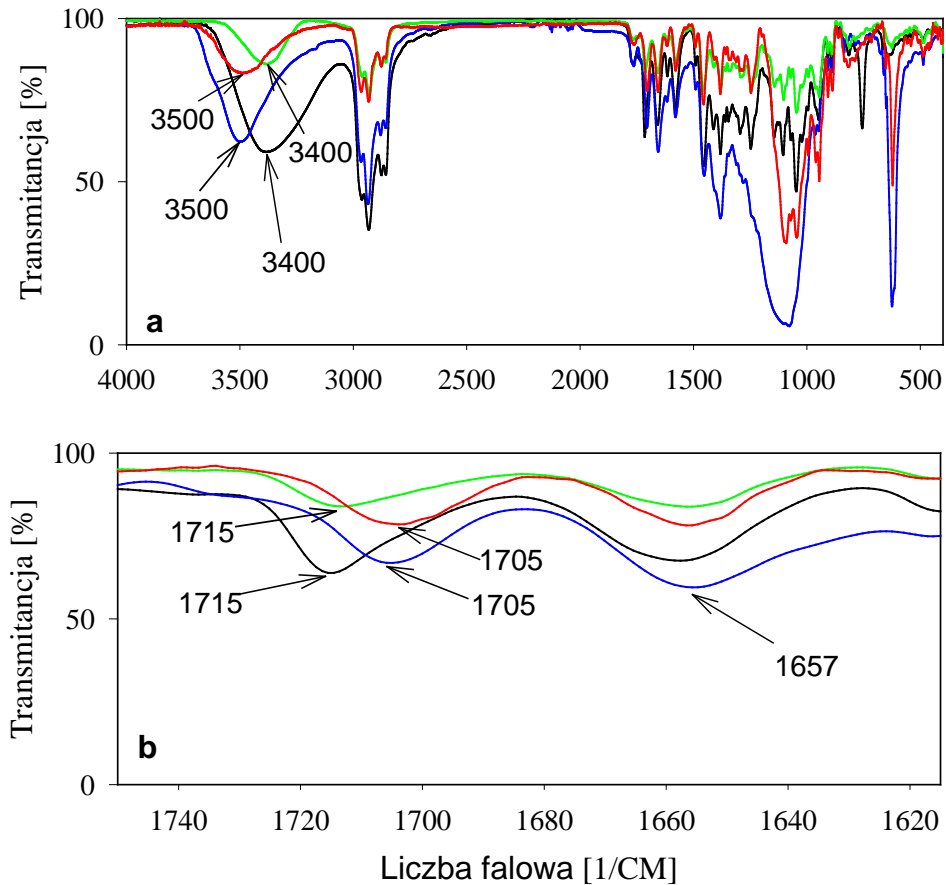
Wyzaczyłem i porównałem stałe trwałości kompleksów różnych syntezowanych pochodnych kwasu lasalowego z kationami Ag^+ , w tym pochodnych zawierających od jednego do trzech atomów tlenu w łańcuchach polioksaalkilowych, zakończonych grupą metoksyową lub grupą hydroksyową (Las9 do Las11) jak również estru z eterem koronowym (Las8) [**H2**]. Ustaliłem, że największą wartością stałej trwałości charakteryzowały się kompleksy AgL^+ o stechiometrii 1:1. Wartości $\log K_i$ zawierały się w przedziale od 4,25 do 4,79 dla estrów łańcuchowych i 5,13 dla Las8. Natomiast dla kompleksów o stechiometrii Ag_2L^{2+} wartości $\log K_i$ mieściły się w przedziale od 2,28 do 3,42. Zgodnie z przewidywaniem, trwałość kompleksów rosła wraz z wydłużaniem łańcucha alkilowego. Ponadto w przypadku kompleksów AgL^+ wyższe wartości stałych trwałości stwierdziłem dla estrów z łańcuchami kończącymi się grupą hydroksyową, a dla kompleksów o stechiometrii Ag_2L^{2+} – zakończonych grupą metoksyową. Tylko w przypadku Las8 stwierdziłem obecność kompleksu o stechiometrii AgL_2^+ , $\log K_i = 2,64$. Jest to związane z tworzeniem się kompleksu typu „sandwich” przez pierścienie eteru koronowego. Analiza widm ESI-MS oraz obliczenia semiempiryczne wykazały duże podobieństwo struktur kompleksów z Ag^+ i z kationami litowców [**H1,H4,H5,H6**].

Ustaliłem, że kwas lasalowy może tworzyć również kompleksy z dwuwartościowymi kationami metali. Na przykład z kationami Ca^{2+} , najistotniejszymi ze względów biologicznych, antybiotyków ten tworzy, kompleksy o stechiometrii 1:1 i 2:1. Natomiast na podstawie analizy widm ESI-MS stwierdziłem, że pochodne kwasu lasalowego z łańcuchami polioksaalkilowymi i Las8 tworzą wyłącznie kompleksy o stechiometrii 1:1 z kationami Mg^{2+} i Ca^{2+} [**H3**]. Obliczenia semiempiryczne (PM5) wykazały bardzo duże podobieństwo struktur kompleksów tych pochodnych z jednowartościowymi kationami litowców oraz dwuwartościowymi kationami magnezu i wapnia. Analiza wartości ciepła tworzenia kompleksów potwierdziła stabilizującą rolę łańcucha polioksaalkilowego.

Mając do dyspozycji szereg pochodnych kwasu lasalowego, których właściwości kompleksotwórcze dokładnie poznałem, podjąłem się określenia wpływu zmian struktury antybiotyku na jego właściwości przeciwdrobnoustrojowe [**H3**]. Przeprowadzone zostały dwie serie testów z patogenami roślinnymi: grzybami *Fusarium oxysporum* i bakteriami ze

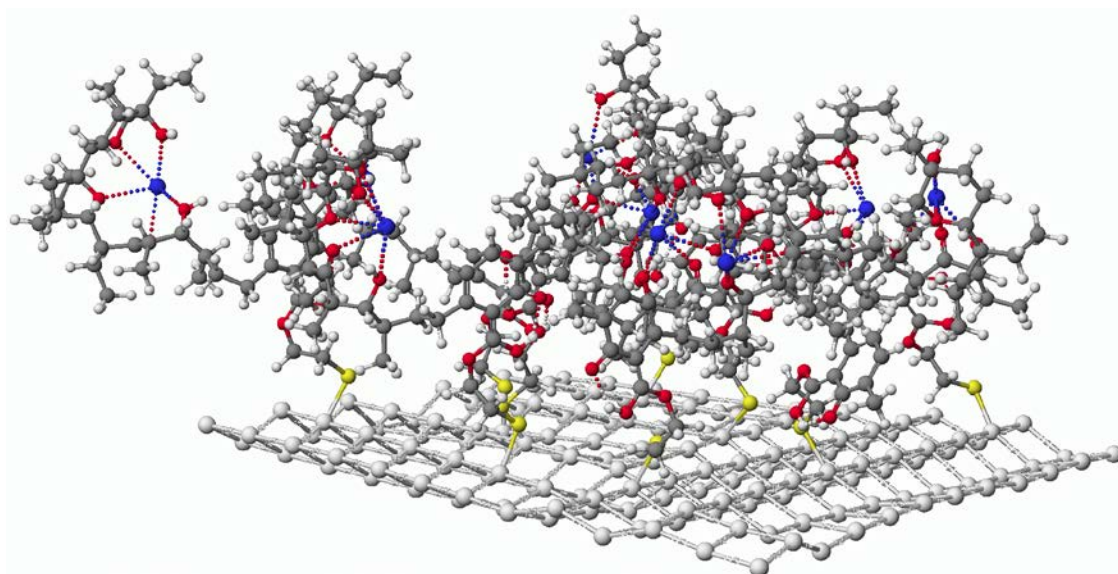
szczepu *Erwinia carotovora*, stanowiącymi poważne zagrożenie dla upraw roślin często wykorzystywanych jako pasza dla bydła. Wszystkie testy zostały przeprowadzone według takiej samej metodyki. Badane pochodne wykazały podobną aktywność przeciwgrzybiczną ograniczając przyrost kolonii w podobnym stopniu jak sól sodowa kwasu lasalowego. Estry kwasu lasalowego z metoksyetanolem, 3,6,9-trioksidekanolem oraz glikolem etylenowym wpłynęły na morfologię grzybni wstrzymując produkcję pigmentów. Wpływ antybiotyków na kolonie *Erwinia carotovora* był bardziej zróżnicowany. Przyrost kolonii bakterii ograniczany był najsilniej przez sól sodową kwasu lasalowego oraz jego estry z metoksyetanolem, glikolem etylenowym i 1,5-pentadiolem. Stwierdziłem, że wprowadzenie pochodne jonoforu zawierające długie łańcuchy alkoksylowe tworzą stabilniejsze kompleksy z jonami metali, jednak nie przekłada się na to na zwiększoną aktywność antydrobnoustrojową. Najprawdopodobniej tworzenie zbyt stabilnych kompleksów upośledza podstawową funkcję jonoforu jaką jest przenoszenie jonów w cyklu szybkiego kompleksowania i dekompleksowania kationów po obu stronach błony biologicznej [H3].

Interesujące było zbadanie właściwości kwasu lasalowego (Las11) po jego immobilizacji na powierzchni metalicznego srebra [H6]. Analiza widm Ramana wykonanych na tak zmodyfikowanej powierzchni metalu wykazała zanik pasma z maksimum występującym przy 520 cm^{-1} przypisanym do drgań wiązania S-S, co świadczyło o zerwaniu tego wiązania i utworzeniu nowego wiązania Ag-S. Natomiast widma refleksyjno-absorpcyjne (RAIRS) z wykorzystaniem spektrometru FT-IR wykazały brak istotnych różnic w przypadku wolnego i immobilizowanego na srebrze antybiotyku. Stosując tę metodę stwierdziłem, że związane z powierzchnią metalu cząsteczki kwasu lasalowego kompleksują kationy Na^+ podobnie jak w przypadku tego związku w roztworze. Brak zauważalnych przesunięć maksimum pasm absorpcji dla kompleksu kwasu lasalowego z kationem sodowym zmierzonego w postaci cienkiego filmu i jako monowarstwy na srebrze (Rys. 9) świadczy o bardzo podobnej lub takiej samej strukturze rozważanych kompleksów [H6].



Rys. 9. Widma FT-IR (film) (—) Las11 i jego (—) 1:1 kompleksu z kationem Na^+ i widma ATR (—) Las11 zaadsorbowanego na powierzchni srebra oraz (—) jego kompleksu z kationem Na^+ w przedziałach: (a) 4000–400 cm^{-1} i (b) 1750–1615 cm^{-1} [H6]

Obliczenia semiempiryczne (AM1d) pozwoliły na dokonanie wizualizacji struktury powierzchni metalu pokrytego monowarstwą receptora (Rys. 10) oraz określenie maksymalnej gęstości upakowania jego cząsteczek. Wykazałem, że pojedyncza cząsteczka tego jonoforu zajmuje powierzchnię $0,93 \text{ nm}^2$, co oznacza gęstość upakowania $1,08 \times 10^{14}$ cząsteczek na 1 cm^2 powierzchni.



Rys. 10. Struktura powierzchni srebra pokrytej cząsteczkami pochodnej kwasu lasalowego, kompleksującej kationy Na^+ [H6]

Uogólniając można stwierdzić, że kwas lasalowy po osadzeniu na powierzchni metalu nie traci swoich właściwości kompleksujących. Nawet jeśli cząsteczka nie jest w stanie utworzyć pseudo-cyklicznej struktury, to jednak nadal jest w stanie wytworzyć hydrofilową wnękę i uwięzić w niej kation. Ta cecha kwasu lasalowego czyni go doskonałym materiałem do zastosowania jako receptora kationów.

Analiza właściwości kompleksujących następnego z badanych związków – bezwodnika benzoilo semduramycyny (SemBz) za pomocą spektroskopii FT-IR dała interesujące rezultaty [H8]. W widmie kompleksu z kationami potasu (SemBzK) stwierdziłem obecność dwóch pasm z maksimumami przy 3291 cm^{-1} i 3417 cm^{-1} przypisane drganiom $\nu(\text{OH})$, a pasma przypisane drganiom $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O})$ i $\nu_{\text{a}}(\text{C}=\text{O})$ grupy bezwodnikowej występowały odpowiednio przy 1805 cm^{-1} i 1733 cm^{-1} . Widmo kompleksu niewiele różniło się od widma SemBz, wskazując, że kation potasowy jest zlokalizowany pomiędzy grupami eterowymi i karbonyłowymi a grupy OH są zaangażowane w tworzenie kompleksu tylko w ograniczonym stopniu. Z kolei w widmie kompleksu z kationami sodu (SemBzNa) stwierdziłem tylko jedno szerokie pasmo przypisane do drgań $\nu(\text{OH})$ z maksimum przy 3470 cm^{-1} . Wskazuje to na istnienie w cząsteczce tylko jednego rodzaju wiązań wodorowych o podobnej sile, co sugeruje, że kation Na^+ fluktuuje pomiędzy atomami tlenu we wnękę cząsteczki ligandu. Jest to znacząca różnica w porównaniu do soli sodowej semduramycyny, gdzie nie stwierdziłem fluktuacji kationu sodowego. Możliwym wytłumaczeniem tego faktu jest obojętny charakter cząsteczki SemBz i występowanie w niej większej wnęki, niż w cząsteczce semduramycyny. W tymże widmie, przy niższych wartościach liczb falowych, występują dwa asymetryczne pasma 1803 cm^{-1} i 1722 cm^{-1} , związane z drganiami $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O})$ i $\nu_{\text{a}}(\text{C}=\text{O})$ grupy bezwodnikowej. Przesunięcie pasma przy 1722 cm^{-1} w porównaniu do pasma przy 1733 cm^{-1} w widmie SemBzK świadczy o zaangażowaniu grupy bezwodnikowej w proces kompleksowania kationu Na^+ . Na uwagę zasługuje fakt że analiza widma FT-IR kompleksu SemBzLi wykazała duże podobieństwo do widma kompleksu SemBzNa. Stwierdziłem obecność jedynie pojedynczego, szerokiego pasma przypisanego do drgań $\nu(\text{OH})$ z maksimum przy około 3500 cm^{-1} i dwóch pasm przypisanych odpowiednio do drgań $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O})$ i $\nu_{\text{a}}(\text{C}=\text{O})$ grupy bezwodnikowej przy 1722 cm^{-1} i 1803 cm^{-1} . Dane te, potwierdziły, że w obu rozważanych kompleksach kation litu oddziałuje podobnie z atomami tlenu grupy bezwodnikowej, jak kation sodu w kompleksie SemBzNa.

Istotne jest potwierdzenie możliwości zastosowania metod teoretycznych (DFT) w interpretacji widm ^1H i ^{13}C NMR otrzymywanych eksperymentalnie. Korelacja obliczonych teoretycznie przesunięć chemicznych w widmach NMR SemBz z danymi eksperymentalnymi wynosiła $R^2=0,96$ dla widm protonowych, a dla widm węglowych $R^2=0,98$. Ważnym wynikiem jest też wykorzystanie metody semiempirycznej (PM5) dla obliczenia struktury cząsteczki SemBz i jej kompleksów z kationami litowców, a także wyznaczenie ciepła tworzenia [kJ/mol] (HOF) kompleksów semduramycyny i SemBz z kationami Li^+ , Na^+ i K^+ (Tabela 1) [H8].

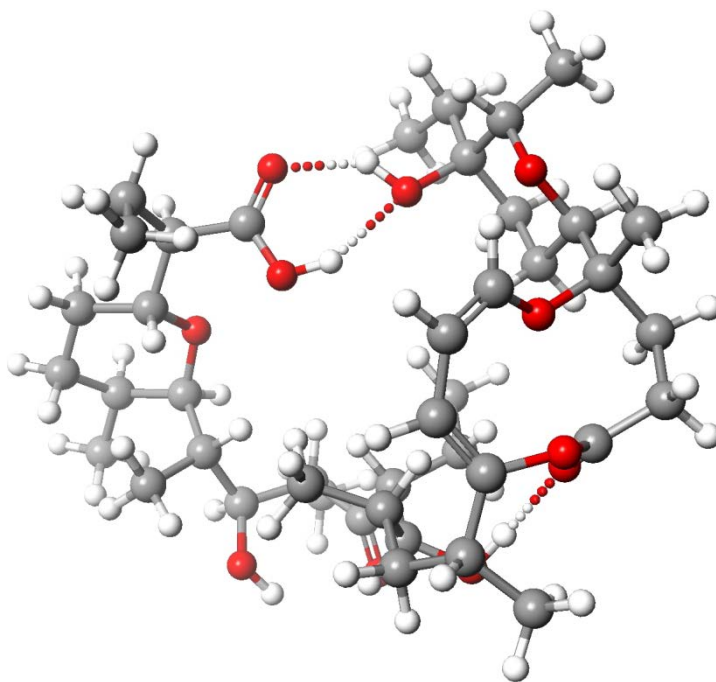
Tabela 1. Ciepło tworzenia [kJ/mol] (HOF) kompleksów semduramycyny z kationami metali alkalicznych obliczone metodą PM5 [H8]

| kation | ΔHOF semduramycyny | ΔHOF SemBz |
|--------|----------------------------------|--------------------------|
| Li | -373,20 | -226,10 |
| Na | -349,46 | -359,93 |
| K | -302,28 | -214,20 |

Z analizy danych wynika, że SemLi jest solą preferowaną energetycznie, a SemBzNa jest preferowanym energetycznie kompleksem. Znalazło to potwierdzenie w wynikach otrzymanych z pomiarów ESI-MS. Obliczyłem (PM5) również geometrię rozważanych kompleksów. We wszystkich przypadkach stwierdziłem, że SemBz w kompleksach tworzy pseudo-cykliczne struktury z kationami zamkniętymi we wnęce molekularnej. Kationy Li^+ i Na^+ koordynowane są przez atomy tlenu z grup hydroksylowych i grupy bezwodnikowej. W strukturze SemBzK, kation potasowy jest koordynowany głównie przez atomy tlenu z innej części cząsteczki. Wyniki te znalazły potwierdzenie w widmach FT-IR [H8].

Dalsze badania przy użyciu technik spektroskopowych dotyczyły otrzymanego przeze mnie, nietypowego izomeru salinomycyny (SalX), powstającego w wyniku przegrupowania [H7]. Na podkreślenie zasługuje otrzymanie pełnej zgodności danych eksperymentalnych i wyników obliczeń DFT dla widma ^1H i ^{13}C NMR tego związku.

Korelacja obliczonych teoretycznie przesunięć chemicznych w widmach NMR SalX z danymi eksperymentalnymi wynosiła $R^2=0,96$ dla widm ^1H NMR a dla widm ^{13}C NMR $R^2=0,98$. Metody DFT posłużyły też dla wizualizacji struktury SalX i analizy konformacji cząsteczki (Rys. 11).



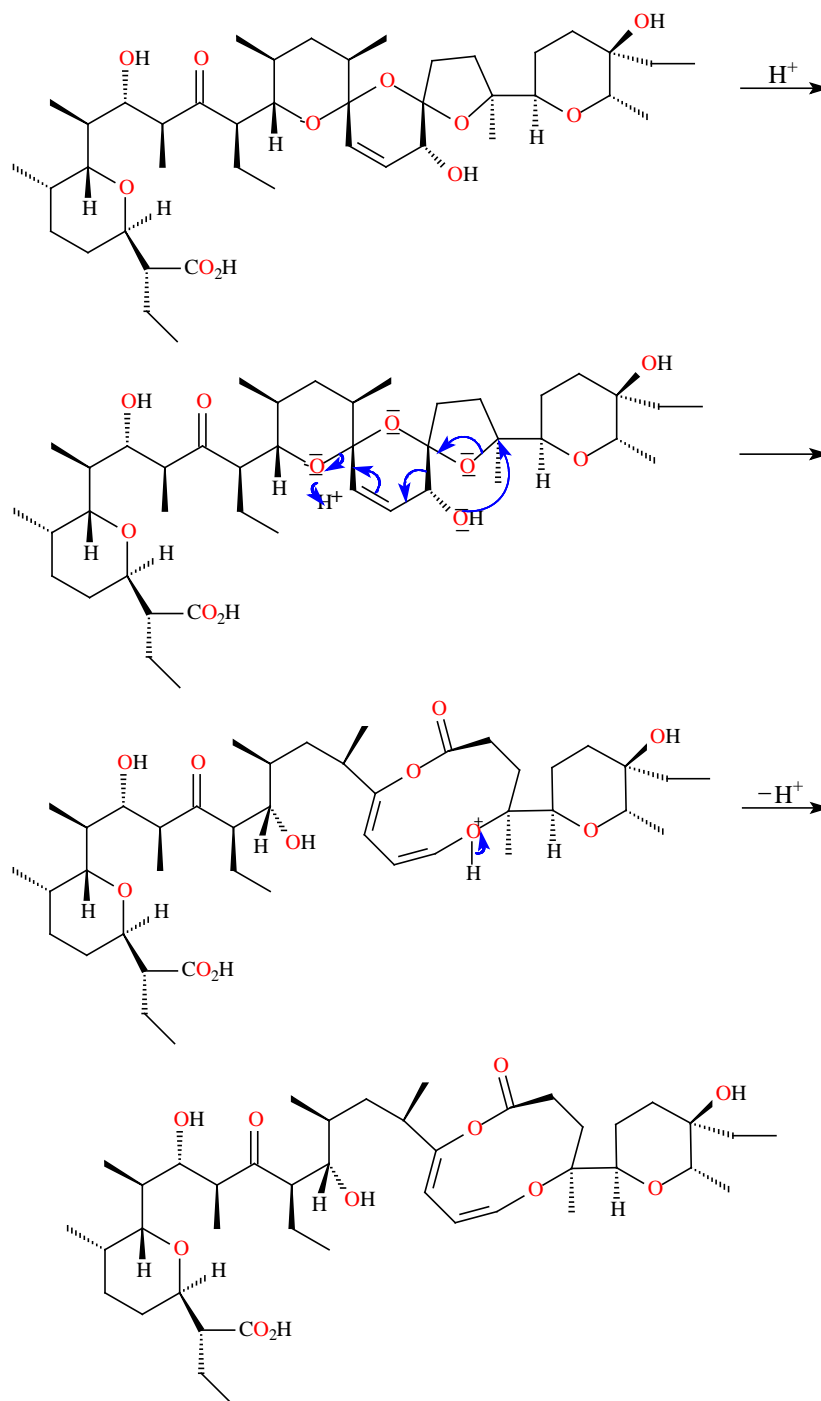
Rys. 11. Struktura SalX [H7]

Ustaliłem, że cząsteczka izomeru salinomycyny (SalX) zachowuje pseudo-cykliczną strukturę podobną do salinomycyny [H7] dzięki wiązaniom wodorowym tworzącym się między grupą karboksylową a grupą hydroksylową przyłączoną do końcowego pierścienia piranowego (Rys. 11). Struktura ta jest dodatkowo stabilizowana przez wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe pomiędzy grupą O(37)H i grupą C(21)=O z nowo-utworzonego dziesięciocłonowego pierścienia. Obliczenia semiempiryczne (PM5) pozwoliły na porównanie właściwości kompleksujących salinomycyny i jej izomeru SalX (Tabela 2.). Cząsteczka SalX słabiej kompleksuje kationy litowców, niż cząsteczka wyjściowej salinomycyny, w dodatku tworząc najkorzystniejszy energetycznie kompleks z kationem sodu.

Tabela 2. Ciepło tworzenia [kJ/mol] (HOF) kompleksów salinomycyny z kationami metali alkalicznych obliczone metodą PM5 [H7]

| kation | Δ HOF salinomycyny | Δ HOF SalX |
|--------|---------------------------|-------------------|
| Li | -627,68 | -548,52 |
| Na | -659,74 | -634,08 |
| K | -676,23 | -594,38 |

Wykazałem, że przegrupowanie w cząsteczce salinomycyny rozpoczyna się od protonacji jednego z trzech eterowych atomów tlenu (O13, O17, O21) w środkowej części tej cząsteczki. Z obliczeń wykonanych metodą DFT otrzymałem następujące wartości energii tworzenia dla struktur z protonowanymi atomami tlenu O13, O17 lub O21: -2470,9910, -2470,8674 i -2470,9023 [a.u.]. Najkorzystniejsza okazała się protonacja atomu tlenu O13. Bazując na tych danych zaproponowałem mechanizm przegrupowania salinomycyny do jej izomeru SalX (Rys.12).



Rys. 12. Proponowany mechanizm przegrupowania salinomycyny w środowisku kwaśnym [H7].

4.3 Podsumowanie – najważniejsze osiągnięcia i elementy nowości naukowej

Zadaniami naukowymi przedstawionymi w pracach wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej było otrzymanie i szczegółowe określenie właściwości fizyko-chemicznych oraz antydrobnoustrojowych pochodnych naturalnych antybiotyków jonoforowych oraz ich

kompleksów z ważnymi biologicznie kationami metali jedno- i dwu-wartościowych. Wyniki badań zawarłem w 8 publikacjach, pod wspólnym tytułem: „Synteza pochodnych wybranych antybiotyków naturalnych i analiza wpływu ich struktury na zdolność kompleksowania kationów metali oraz właściwości przeciwdrobnoustrojowe.”

Do najważniejszych osiągnięć ze szczególnym uwzględnieniem elementów nowości naukowej z przeprowadzonych badań zaliczam:

1. Opracowanie efektywnych metod izolacji i oczyszczenia kwasu lasalowego, semduramycyny i salinomycyny z dodatków paszowych.
2. Otrzymanie 6 nie opisywanych wcześniej w literaturze światowej pochodnych antybiotyków jonoforowych, w tym:
 - nowych estrów kwasu lasalowego z 2-(hydroksymetylo)-12-korona-4 (Las8), 2-allyloxyetanolem (Las9), 3-(metylotio)-1-propanolem (Las10) i 2,2'-ditioidietanolem (Las11),
 - nowego modyfikowanego antybiotyku, bezwodnika benzoilo semduramycyny (SemBz), łatwiejszego w detekcji bo wykazującego absorpcję z zakresie UV, w przeciwieństwie do semduramycyny,
 - nowego, stabilnego izomeru salinomycyny (SalX), zawierającego dziesięcioczłonowy pierścień laktonowy.
3. Przeprowadzenie badań spektroskopowych (2D NMR, NOESY, FT-IR, UV-Vis) i spektrometrycznych (ESI-MS) oraz obliczeń semiempirycznych (PM5, AM1d) i kwantowo-mechanicznych (DFT) co pozwoliło na określenie struktury wszystkich otrzymanych związków.
4. Dla nowo-otrzymanych pochodnych jonoforów otrzymanie kompleksów z kationami metali jedno- i dwu-wartościowych:
 - otrzymanie kompleksów estrów kwasu lasalowego z kationami Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ , Ag^+ , Mg^{2+} i Ca^{2+} ,
 - otrzymanie soli semduramycyny (Sem) z kationami Li^+ , Na^+ i K^+ ,
 - otrzymanie kompleksów bezwodnika benzoilo-semduramycyny (SemBz) z kationami Li^+ , Na^+ i K^+ ,
5. Określenie właściwości fizyko-chemicznych otrzymanych kompleksów za pomocą metod spektroskopowych, spektrometrycznych i metod semiempirycznych (PM5, AM1d):
 - określenie struktury i konformacji kompleksów pochodnych kwasu lasalowego z kationami Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ i Cs^+ ,
 - wykazanie, że estry kwasu lasalowego z kationami Mg^{2+} i Ca^{2+} tworzą, w odróżnieniu od kwasu lasalowego, tylko kompleksy 1:1,
 - wyznaczenie stałych trwałości kompleksów estrów kwasu lasalowego z kationami Ag^+ za pomocą metod potencjometrycznych,
 - zaproponowanie schematu fragmentacji masowej kompleksów estrów kwasu lasalowego z kationami metali,
 - wykazanie, że estry kwasu lasalowego oraz ich kompleksy wykazują tendencję do tworzenia struktury pseudo-cyklicznej stabilizowanej przez wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe,
 - wykazanie, że kation Li^+ w soli semduramycyny fluktuuje swobodnie pomiędzy atomami tlenu we wnęce w cząsteczce ligandu, natomiast kationy Na^+ i K^+ są zlokalizowane,
 - wykazanie, że kationy Li^+ i Na^+ w odpowiednich kompleksach z SemBz, fluktuują swobodnie pomiędzy atomami tlenu we wnęce cząsteczki ligandu,
 - wykazanie, że struktura soli SemLi jest energetycznie najkorzystniejszą, w porównaniu ze strukturami soli z Na^+ i K^+ ,

- wykazanie, za pomocą metody ESI-MS i obliczeń semiempirycznych, że cząsteczka SemBz tworzy z kationem Na⁺ kompleks najkorzystniejszy energetycznie w porównaniu z kompleksami z Li⁺ i K⁺,
 - wykazanie, że SemBz w kompleksach z kationami litowców przyjmuje formę pseudo-cykliczną,
 - określenie za pomocą obliczeń semiempirycznych (PM5) zmiany preferencji kompleksowania kationów litowców przez salinomycynę po jej izomeryzacji.
6. Wykazanie, za pomocą metod spektroskopowych i obliczeniowych (PM5, AM1d), że kwas lasalowy po immobilizacji na powierzchni metalicznego srebra zachowuje niezmienną zdolność kompleksowania kationów Na⁺. Jest to kluczową przesłanką do wykorzystania kwasu lasalowego jako receptora tych kationów.
 7. Wykazanie wpływu modyfikacji struktury antybiotyku jonoforowego na jego aktywność biologiczną przeciw wybranym szczepom bakterii i grzybów. Ustalenie, że modyfikacja chemiczna jonoforów pozwalająca na tworzenie stabilniejszych kompleksów nie musi prowadzić do polepszenia właściwości antydrobnoustrojowych. Jest to ważna informacja niezbędna do planowania dalszych syntez modyfikowanych antybiotyków jonoforowych.
 8. Wykazanie, że wyniki obliczeń teoretycznych DFT widm ¹H i ¹³C NMR pochodnej semduramycyny i izomeru salinomycyny bardzo dobrze korelują z eksperymentalnymi wartościami przesunięć chemicznych w tych widmach, tym samym stwierdzenie przydatności obliczeń kwantowo-mechanicznych w badaniach jonoforów.
 9. Określenie za pomocą obliczeń DFT protonacji salinomycyny i zaproponowanie mechanizmu jej przegrupowania.

Literatura cytowana:

- [1] N. Safran, D.V.M. Aizenberg, H. Bark, JAVMA 202 (1993) 1274.
- [2] X. You, R.F. Schinazi, M.J. Arrowood, J. of Antimicrobial Chemotherapy 41 (1998) 293.
- [3] D.K. Matabudul, B. Conway, I.D. Lumlley, The Analyst 125 (2000) 2196.
- [4] M.P. Aguilar-Caballo, A. Gómez-Hens, D. Perez-Bendito, Talanta 48 (1999) 209.
- [5] Y. Pointud, E. Passelaigue, J. Juillard, J. Chem. Soc., Faraday Trans. I 84(5) (1988) 1713

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

5.1 Współautorstwo publikacji naukowych

Jestem autorem lub współautorem **59** publikacji naukowych, w tym **46** publikacji w czasopiśmie znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports* (JCR). Sumaryczny *impact factor* (IF) wynosi **69,953**, przed doktoratem **11,81**, po doktoracie **58,143**.

Liczbacytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS):

316

Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS):

h=12

| | Przed doktoratem | Po doktoracie | Ogółem |
|--|---------------------|------------------|-----------|
| Ogólna liczba prac naukowych | 10 | 49 | 59 |
| Publikacje w czasopismach znajdujących się w bazie <i>Journal Citation Reports</i> (JCR) | 9 | 37 | 46 |
| Publikacje w czasopismach z poza bazy <i>Journal Citation Reports</i> (JCR) | 0 | 3 | 3 |
| Autorstwo rozdziałów w monografii w języku angielskim | 0 | 5 | 5 |
| Autorstwo rozdziałów w monografii w języku polskim | 1 | 4 | 5 |

Szczegółowy spis prac naukowych zawarto w załączniku 3 – „Wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacja o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki”.

5.2 Prezentacja referatów i komunikatów naukowych na konferencjach krajowych i międzynarodowych

W ramach konferencji krajowych i międzynarodowych wygłosiłem **5** referatów oraz zaprezentowałem **37** komunikaty posterowe.

Szczegółowy spis referatów i komunikatów naukowych zawarto w załączniku 3 – „Wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacja o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki”.

5.3 Udział w projektach badawczych krajowych i zagranicznych

1. „Modyfikacje i immobilizacja wybranych jonoforów i makrolidów na powierzchniach”. Grant nr N204 005536 realizowany w latach 2009-2013, organ przyznający, Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego. **Kierownik Projektu.**
2. „Syntetyczne receptory molekularne dla potrzeb diagnostyki i nanotechnologii”. Grant KBN R0501601 (grant rozwojowy) realizowany w latach 2006-2009, organ przyznający, Komitet Badań Naukowych. **Wykonawca.**
3. „Nowe agrochemikalia bezpieczne dla zdrowia i środowiska” – zadanie nr 29: „Przyjazne dla środowiska i bezpieczne środki ochrony roślin. Badania strukturalne oraz ustalenie reaktywności wybranych związków biologicznie czynnych dla potrzeb ekologicznego rolnictwa”. Grant PBZ/KBN/060/T09/2001 realizowany w latach 2001-2005, organ przyznający, Komitet Badań Naukowych. **Wykonawca.**

5.4 Nagrody wynikające z prowadzonych działań naukowych

- | | |
|------|--|
| 2003 | nagroda zespołowa III stopnia J.M. Rektora Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu za osiągnięcia w pracy naukowej |
| 2005 | „Stypendium krajowe dla młodych naukowców” Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej |

- 2006 przedłużenie „Stypendium krajowego dla młodych naukowców” Fundacji
na Rzecz Nauki Polskiej
- 2007 Stypendium FNP - krajowe stypendium wyjazdowe
- 2009 nagroda zespołowa II stopnia J.M. Rektora Uniwersytetu im. Adama.
Mickiewicza w Poznaniu za osiągnięcia w pracy naukowej

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Pulcinella', is centered on the page.