



Poznań, 9.01.2024 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej zatytułowanej

"Ion carriers based on lasalocid acid derivatives"

realizowanej przez Panią mgr inż. Monikę Papsdorf pod kierunkiem naukowym

Promotora Pana dr. hab. Radosława Pankiewicza, prof. UAM.

Przedłożona do recenzji dysertacja doktorska *"Ion carriers based on lasalocid acid derivatives"* została przedstawiona w formie klasycznej monografii liczącej 168 stron. Rozprawę podzielono na 3 rozdziały: 1. General introduction, 2. Experimental i 3. General discussion. Dodatkowo do pracy dołączono: List of abberivations, Abstract in Polish, Abstract in English, Scientific goal of the research, List of tables and illustrations, References i Scientific achievements. Rozprawa jest udokumentowana 100 rysunkami oraz 21 tabelami. Na dobrą znajomość literatury przedmiotu, przez Doktorantkę, wskazuje cytowane piśmiennictwo, które stanowi 166 pozycji literaturowych.

Tematyka pracy dotyczy ważnego problemu, który wyłonił się na świecie wraz z upowszechnieniem antybiotyków, tj. pojawienia się szczepów bakterii opornych i wieloopornych. Realna walka z tym zjawiskiem, oprócz poznania antybiotykooporności w biologii i ewolucji bakterii wraz ze sposobami jej rozpowszechniania i identyfikowania genów oraz mechanizmów oporności, może m. in. polegać na poszukiwaniu nowych związków o aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Najczęściej stosowaną metodą otrzymywania leków jest synteza organiczna, a jej alternatywą jest modyfikacja chemiczna związków pochodzenia naturalnego. Do takich związków zalicza się kwas lasalowy, naturalny antybiotyk jonoforowy, który Pani mgr inż. Monika Papsdorf, wykorzystwała jako związek wyjściowy w badaniach stanowiących podstawę Jej pracy doktorskiej. Związek ten został następnie poddany modyfikacjom z zastosowaniem wybranych alkoholi, w efekcie czego Doktorantka otrzymała 7 nowych estrów. Podjęte badania miały na celu określenie wpływu podstawnika na proces

kompleksowania kwasu lasalowego, a także porównanie właściwości wytworzonych analogów kwasu lasalowego w procesach przenoszenia kationów sodowych przez błony biologiczne.

Doktorantka określiła struktury oraz czystości otrzymanych przez siebie estrów kwasu lasalowego, wykorzystując w tym celu metody badawcze takie jak spektrometrię mas z jonizacją przez rozpylanie (ESI-MS), chromatografię cieczową (HPLC), spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) i spektroskopię w podczerwieni (FTIR). Do analizy Autorka włączyła dodatkowo 10 innych pochodnych estrowych kwasu lasalowego otrzymanych wcześniej w grupie badawczej Promotora pracy. Wyniki badań uzyskane wymienionymi metodami wraz z pomiarami potencjału elektrycznego oraz szybkości przenoszenia jonów sodu wskazują na potencjalnie większą aktywność biologiczną analizowanych związków i pozwoliły wytypować dwa z nich (w tym jeden otrzymany przez Doktorantkę) do możliwych zastosowań przeciwdrobnoustrojowych.

W części literaturowej dysertacji, podzielonej na pięć głównych rozdziałów, Pani mgr inż. Monika Papsdorf przedstawiła klasyfikację jonoforów, scharakteryzowała kwas lasalowy (strukturę i homologi) oraz sposoby jego syntezy. W tej części pracy, Autorka omówiła także aktywność biologiczną antybiotyków jonoforowych i wskazała zagrożenia jakie może nieść ich stosowanie oraz zaprezentowała mechanizmy transportu kationów przez membrany biologiczne. Podsumowując część literaturową dysertacji stwierdzam, że została ona w prawidłowy sposób zaplanowana i przedstawiona. Zawiera właściwie dobrane i odpowiadające tematyce dysertacji rozdziały.

Moje uwagi do tej części pracy:

- Str. 23: Wydaje się, że myśl rozpoczęta w poniższym zdaniu wymaga dokończenia: „Ze względu na to, iż chemiczna modyfikacja związków pochodzenia naturalnego wciąż pozostaje jedną z najbardziej efektywnych metod poszukiwania nowych leków.”
- Str. 23: „(...) szybkości przenoszenia jonów przez błony biologiczne na podstawie komory pomiarowej w kształcie U-rurki”, poprawniej byłoby: z zastosowaniem komory pomiarowej.
- Str. 24: „ (...) zaopatrzone w elektrodę jonoselektywną na sód” należałoby zastąpić: zaopatrzone w elektrodę jonoselektywną do oznaczania aktywności jonów sodu.
- Str. 24: „Udowadniając, że struktura podstawnika wpływa na proces kompleksowania jonów.” - to zdanie nie jest poprawne gramatycznie, podobnie jak zdanie: "Proving that the structure of the substituent affects the proces of ion complexion." (str. 26).
- Str. 48: podpis pod rysunkiem 16: "Lasalocid acid complex with acetone" jest nieprawidłowy, ponieważ przedstawia kompleks kwasu lasalowego z metanolem, a nie z acetonem.
- Str. 50: "against Gram-positive batteries", a powinno być: bacteria.

- Str. 55: "in broiler manure manure", niepotrzebne powtórzenie,
- Str. 55: "of 0.4 and 0.6 respectively day" powinno być: day respectively.

W części eksperymentalnej dysertacji Doktorantka przedstawiła metodykę otrzymywania kwasu lasalowego oraz jego estrów i ich oczyszczania. W kolejnym etapie badań 7 nowo otrzymanych estrów poddała kompleksowaniu z jonami litu, sodu i potasu, a następnie wykonała szereg badań z zastosowaniem technik ESI-MS, HPLC, NMR i FTIR w celu uzyskania charakterystyk otrzymanych połączeń.

Za najważniejsze osiągnięcia Doktorantki uważam, oprócz uzyskania i scharakteryzowania 7 nowych pochodnych kwasu lasalowego, zdefiniowanie struktur otrzymanych kompleksów z wybranymi kationami i określenie szybkości transportu jonów sodu przez błony komórkowe.

Ogólnie, tę część pracy oceniam dobrze. Autorka uwzględniła szereg parametrów mających wpływ na charakterystyki analizowanych związków. Mam jednak kilka uwag wymagających uzupełnienia i wyjaśnienia:

- Uważam, że w części eksperymentalnej pracy Autorka powinna umieścić stosowane przez Siebie oznaczenia, które wprowadziła dla skrócenia nazw zarówno tych otrzymanych przez Nią, jak i pozostałych badanych estrów. Tabela z takimi oznaczeniami dołączona jest jedynie jako dodatek do pracy (na osobnej kartce). Co ważne, niestety sama Autorka nie stosuje się do oznaczeń tam przedstawionych i tak np. w tab. 5. (w wierszach o lp. 5, 7-10, 13-15, 17) i rys. 37, 41 pojawiły się inne nazwy, niezgodne z wcześniej przyjętymi przez Nią oznaczeniami.
- Str. 66: tytuł rozdziału 2.6 nie jest poprawny i jest niezgodny z tytułem umieszczonym w spisie treści i odwrotnie.
- Str. 67: użyty skrót: ISE nie został rozwinięty w spisie stosowanych akronimów, który Autorka umieściła na początku pracy.
- W dysertacji umieszczone są rysunki 46-81, do których brak odwołań w tekście.
- W tabelach 7-12 zamiast Δ (takie oznaczenie parametru zastosowała Autorka w tekście) pojawiają się inne znaczki, a w tab. 6 zamiast Δ zastosowano D.
- Na rysunkach przedstawiających widma FTIR (rys 82-88) brakuje opisów osi x. Prosiłabym także o krótki komentarz dotyczący widocznych na wyżej wymienionych widmach pasm absorpcyjnych w zakresie liczby falowej 400 – 1500 cm^{-1} , gdyż w dysertacji nie zostały one w ogóle skomentowane.
- Na rys. 89-95 powinna znaleźć się legenda, bez niej czytającemu pozostaje się tylko domyślać, jakimi kolorami zostały oznaczone poszczególne atomy.

- Rysunki 97-100 wymagają poprawy przede wszystkim pod względem edytorskim. Pojawiają się na nich dodatkowe tytuły, ujemna skala na osi x, która jest całkowicie zbędna, dane liczbowe osi x umieszczone są na górze rysunku (rys. 98). Podpisy pod rysunkami też powinny być zmienione, i tak np. zamiast "over time" (rys. 97, 98) poprawniej byłoby użyć zwrotu "as a function of time".
- Podpisy pod rysunkami 99 i 100 nie są prawidłowe, są po prostu niezrozumiałe (np. "Electric potential difference after 24 h graph"), i różnią się od podpisów zawartych w List of tables and illustrations.
- Czy badania stężenia kationów sodu (rys. 97) prowadzone były w sposób ciągły? To samo pytanie dotyczy oznaczania potencjału elektrycznego (rys. 98).
- W jaki sposób przeprowadzono wyznaczenie potencjału estrów kwasu lasalowego? Proszę o wyjaśnienie tej kwestii w trakcie obrony.
- W części doświadczalnej dysertacji jest wiele literówek, błędów stylistycznych, gramatycznych i interpunkcyjnych np. niepotrzebne dwukropki w tabelach 14-19, albo kropki umieszczane w miejscach, w których nie powinny się znaleźć, a także literówki. Takie niedociągnięcia powodowały utrudnia w zrozumieniu ocenianej dysertacji. Poniżej kilka przykładów:
 - "By analyzing the FT-IR spectra of the obtained compounds. The presence of various functional groups was confirmed (...)" (str. 115)
 - "These shifts mean. That the carbonyl groups..." (str 117)
 - "Shifts of the absorption maximum of the vibration bands $\nu(\text{C}=\text{O})$ of the carboxyl group in relation to the signal in LasGlu ester spectrum." (str. 117)
 - "Which was 48 cm^{-1} , in the direction of shorter wavelengths." (str 121)
 - "In the spectra of complexes, the largest shift of the signal towards longer wavelegths." (str 123)
 - "The shift means". (str 123)
 - "These shifts mean." (str. 125)
 - "However, the largest shift of the signal towards shorter wavenlengths, observed for the LasEico-Li⁺ester, which is 64 cm^{-1} ." (str 127) i in.
 - Proszę o wyjaśnienie sformułowania "However, the largest shift towards shorter pipes was observed for the (...)"
- Monotonne opisy odnoszące się do rysunków przedstawiających widma FTIR przez swoją powtarzalność stają się bardzo nużące. Przykład: "Comparision of the absorption maximum of individual bands in the FT-IR spectra of the (...) ester and its complexes in 1:1 ratio with

the following cations (...) are presented in Table (...). In the spectra of the complexes (...), shift of the bands...” - taki opis powtarza się po każdym z rysunków 82-88.

- W tabeli 21 w pierwszej kolumnie (bez nazwy – dlaczego?) pojawia się oznaczenie związku: ”DiBn18crow”, który wcześniej nie był ani wspomniany, ani badany. W tej samej tabeli podawane są dane dotyczące pomiarów np. potencjału dla kwasu lasalowego w NaClO_4 , ale w tekście pracy nie znalazłam wytłumaczenia dlaczego je wykonywano. Proszę wyjaśnić powyższe nieścisłości podczas obrony.

Reasumując stwierdzam, że z uwagi na interesującą tematykę i uzyskane wyniki, które wskazują na potencjalnie większą aktywność biologiczną otrzymanych przez Doktorantkę związków i pozwoliły wytypować najlepsze z nich do ewentualnego wykorzystania jako antybiotyki, przedstawiona mi do recenzji dysertacja Pani mgr inż. Moniki Papsdorf, pomimo wykazanych niedociągnięć, spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim (zgodnie z Ustawą „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” z dn. 20 lipca 2018 r.) i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki chemiczne Wydziału Chemii UAM o dopuszczenie Pani mgr Moniki Papsdorf do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne.

Orinislep