



Politechnika
Wroclawska

Politechnika Wroclawska
Wydział Chemiczny

Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
tel. (071) 3202463 fax (071) 3202427

Wrocław, 14.02.2023

Prof. dr hab. Rafał Latajka
Katedra Chemii Bioorganicznej
Wydział Chemiczny
Politechnika Wroclawska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
rafal.latajka@pwr.edu.pl
ORCID: 0000-0003-2943-2838

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Anity Romanowskiej pt.

„Projektowanie, synteza i badania biologiczne peptydomimetyków zawierających sfunkcjonalizowane reszty kwasu L-2,3-diaminopropionowego”.

Projektowanie i synteza peptydomimetyków, jako układów o dedykowanej aktywności biologicznej, jest dynamicznie rozwijającym się obszarem badań w zakresie chemii bioorganicznej i biomedycznej. Właśnie w ten nurt wpisuje się recenzowana rozprawa doktorska, poświęcona projektowaniu, syntezie i aktywności biologicznej peptydomimetyków zawierających sfunkcjonalizowane reszty kwasu L-2,3-diaminopropionowego. Praca doktorska została wykonana w Katedrze Chemii Biomedycznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, pod kierunkiem dr hab. Magdaleny Wysockiej, prof. UG oraz dr hab. Agnieszki Piwkowskiej, prof. IMDiK..

Recenzowana praca doktorska napisana została w języku polskim, jest dość obszerna bo liczy 204 strony i została podzielona na siedem głównych rozdziałów. Układ pracy jest typowy dla rozpraw o charakterze eksperymentalnym. W bibliografii

umieszczono 172 odnośniki literaturowe, obejmujące pozycje głównie z ostatnich 20 lat. Ponadto integralną część rozprawy stanowi wykaz skrótów stosowanych w pracy oraz zestawienie rysunków i tabel. Autorka zamieściła również w rozprawie zestawienie swojego dorobku naukowego i mimo, iż jest to jedna z końcowych pozycji pracy (rozdział VII) pozwolę sobie ją omówić jako pierwszą. Doktorantka jest współautorką trzech publikacji – dwóch w *Int. J. Mol. Sci.* – odpowiednio w 2020 i 2021 roku oraz jednej pracy w *Wiadomościach chemicznych* (2022). Aktywność konferencyjna pani Romanowskiej mieści się w uznanych standardach – świadczy o tym siedem wystąpień konferencyjnych, z czego tylko jedno to prezentacja ustna. Ponadto Doktorantka brała udział w realizacji czterech projektów wewnętrznych na macierzystym Wydziale.

Zasadnicze rozdziały recenzowanej rozprawy są poprzedzone przez krótkie, jedno stronicowe **Streszczenie** i **Summary** (w języku angielskim) w którym Autorka w sposób bardzo zwięzły i logiczny przedstawia cel pracy oraz badania podjęte aby go uzyskać. Jest to faktycznie streszczenie pracy doktorskiej, które czyta się z dużą przyjemnością.

Po streszczeniu, Autorka, zgodnie z przyjętymi standardami, zamieściła spis stosowanych w pracy skrótów aby gładko przejść do pierwszego, liczącego 45 stron rozdziału jakim jest **Przegląd literaturowy**. Doktorantka opisuje zatem błony komórkowe, ze szczególnym uwzględnieniem różnic w budowie komórek zdrowych i nowotworowych, następnie omawia peptydy penetrujące błony komórkowe, związki zawierające ugrupowania guanidynowe, układy zdolne do oddziaływań z DNA jak również posiadające zdolność do kondensacji DNA. Osobny rozdział stanowi zestawienie znanych związków zawierających sfunkcjonalizowane reszty kwasu L-2,3-diaminopropionowego. Ta część przeglądu literaturowego jest napisana poprawnie, czyta się ją dobrze, aczkolwiek niektóre problemy wydają się być potraktowane zbyt lakonicznie. Z kolei za całkowicie zbędny uważam rozdział umieszczony na końcu tej części rozprawy w którym Autorka opisuje podstawy teoretyczne metod badawczych stosowanych w pracy – odpowiednio AFM, termoforezy i SPR. Moim zdaniem takie

informacje są powszechnie dostępne i nie ma potrzeby opisywania ich na poziomie doktoratu, a jeśli Doktorantka chciała wzmiankować coś na ten temat to z pewnością rozdziały poświęcone tym zagadnieniom powinny stanowić uzupełnienie w części poświęconej metodologii.

W rozdziale drugim Doktorantka w sposób bardzo jasny i precyzyjny formułuje cel pracy, którym jest otrzymanie nowej klasy peptydomimetyków, zawierających reszty kwasu L-2,3-diaminopropionowego lub D-2,3-diaminopropionowego, jako układów zdolnych do penetracji błony komórkowej. Następnie bardzo szczegółowo, bo aż w formie dziewięciu zadań opisano również kroki prowadzące do realizacji celu – w efekcie rozdział ten liczy aż 10 stron co jest dość nietypowe. Całość uzupełniono wzorami strukturalnymi projektowanych układów oraz spisem sekwencji zsyntezowanych peptydów.

Trzeci rozdział recenzowanej rozprawy to liczący aż 40 stron opis stosowanej metodologii. Doktorantka dość szczegółowo opisała syntezę otrzymanych peptydomimetyków, ich analizę za pomocą spektrometrii mas oraz HPLC, a następnie przeprowadzone badania biologiczne. Rozdział ten jest napisany starannie i nie budzi większych zastrzeżeń – nieco zaskakujące jest włączenie opisu metodologii obliczeń dynamiki molekularnej do części poświęconej aktywności biologicznej.

Następny i moim zdaniem najważniejszy rozdział pracy doktorskiej to liczące 66 stron **Wyniki**. Doktorantka bardzo szczegółowo opisuje kolejne etapy realizowanej pracy na którą składały się: synteza, badania na liniach komórkowych, elektroforeza i termororeza, badania SPR oraz AFM oraz wyniki obliczeń teoretycznych – ilość przedstawionych wyników jest naprawdę znacząca. Co warte podkreślenia wyniki opisane są bardzo starannie, wszystko tworzy logiczną całość i co najważniejsze, rezultaty uzyskane przy zastosowaniu różnych technik badawczych korelują ze sobą. Bazując na moich doświadczenia, chciałem poprosić Doktorantkę aby w czasie publicznej obrony rozwinęła wątek dotyczący zastosowania modułu XLEAP przy modelowaniu niestandardowych reszt dla obliczeń dynamiki molekularnej przy użyciu

pakietu AMBER. Drugie pytanie, które niejako automatycznie nasuwa się po lekturze pracy to dlaczego nie wykorzystano modelowania molekularnego do projektowania otrzymywanych peptydomimetyków? Tym bardziej, że sformułowanie „projektowanie” pojawia się w tytule pracy?

Podsumowanie i usystematyzowanie otrzymanych w pracy rezultatów znajdujemy w rozdziale piątym – **Podsumowanie i Wnioski**. W rozdziale tym Doktorantka w formie punktów podsumowuje uzyskane wyniki i płynące z nich wnioski. Niewątpliwie wszystkie postawione cele zostały zrealizowane, a wartością dodaną zrealizowanej pracy jest otrzymanie grupy 36 peptydomimetyków zdolnych do penetracji błony komórkowej. Bardzo interesujące są wnioski dotyczące zależności pomiędzy strukturą otrzymanych układów, a ich zdolnościami penetrującymi w stosunku do błon biologicznych, a także możliwością oddziaływania z DNA.

Podsumowując swoją opinię o pracy chciałbym wyraźnie stwierdzić, że mimo nielicznych uwag krytycznych, dotyczących głównie układu pracy, jest ona bardzo pozytywna. Rozprawa zawiera dużo oryginalnych wyników, a sama praca została napisana starannie pod względem językowym. Doktorantka nie ustrzegła się drobnych niedociągnięć językowych i typograficznych. Oczywistym jest jednak, że takie mankamenty, szczególnie biorąc pod uwagę dużą objętość rozprawy, są nieuniknione i nie mają one dużego wpływu na stronę merytoryczną pracy.

Przechodząc do końcowej oceny recenzowanej rozprawy doktorskiej stwierdzam, że stanowi ona istotny wkład do studiów nad syntezą i badaniem aktywności biologicznej nowej grupy peptydomimetyków.. Uzyskane wyniki są interesujące i stanowią istotny wkład do badań nad pochodnymi peptydowymi zdolnymi do penetracji błon komórkowych i wiązania DNA.

Oceniając wysoko poziom badań naukowych przedstawionych w rozprawie doktorskiej w konkluzji wyraźnie stwierdzam, że przedstawiona przez Doktorantkę rozprawa spełnia wszystkie warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w ustawie o stopniach i tytułach naukowych z dnia 14 marca 2003 r. wraz z późniejszymi

zmianami (Dz. U. z 2014r poz. 1852). W związku z tym wnoszę do Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego wniosek o dopuszczenie mgr Anity Romanowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rafał Latajka

Prof. dr hab. Rafał Latajka