



dr hab. Izabella Jastrzębska, prof. UwB
15-245 Białystok, ul. Ciołkowskiego 1K, ☎ (0-85) 7388127
e-mail: i.jastrzebska@uwb.edu.pl

Białystok, 5.08.2025 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr inż. Anny Kawki

zatytułowanej „**Synteza, analiza spektroskopowa oraz badania biologiczne in silico nowych koniugatów steroidowych zawierających układy triazolowe**”

przygotowanej pod kierunkiem

prof. UAM dr hab. Tomasza Pospiesznego (promotor)

oraz dr inż. Hanny Koenig (promotor pomocnicza)

Recenzja została sporządzona w odpowiedzi na pismo Dziekana Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, pana prof. dr hab. Macieja Kubickiego z dnia 13 czerwca 2025.

Wstęp

Współczesna chemia organiczna koncentruje się nie tylko na opracowywaniu nowych metod syntezy związków chemicznych, lecz także na projektowaniu molekuł o właściwościach o istotnym znaczeniu praktycznym. Szczególną uwagę poświęca się związkom wykazującym potencjał terapeutyczny, które mogą znaleźć zastosowanie w medycynie i farmacji. W tym kontekście połączenie biologicznie aktywnych cząsteczek steroidów z pierścieniowym układem 1,2,3-triazolu stanowi interesujące podejście, otwierające szerokie możliwości w opracowywaniu nowych struktur o potencjalnych właściwościach farmakologicznych. Takie związki mogą charakteryzować się zwiększoną stabilnością chemiczną, specyficznością działania oraz lepszym profilem farmakokinetycznym, co czyni je obiecującymi kandydatami do dalszych badań nad zastosowaniami terapeutycznymi.

Z uwagi na powyższe, wybór tematyki badawczej podjętej przez mgr. inż. Annę Kawkę uważam za zasadny.

Dorobek badawczy Doktorantki w zakresie przedstawionej pracy stanowi cykl: czterech spójnych tematycznie publikacji, w tym trzech o charakterze

eksperymentalnym oraz dwóch rozdziałów o charakterze przeglądowym, jeden w „*Studies in Natural Products Chemistry*”, Elsevier z 2024, drugi – w „*Na pograniczu chemii, biologii i fizyki*” tom 6. z 2025 roku. Prace zostały opublikowane w latach 2023-2025, pięć z nich w wydawnictwach o zasięgu międzynarodowym i dobrym współczynniku oddziaływania od 3.6 do 4.5. Doktorantka jest również współautorką dwóch innych, niewchodzących w cykl, publikacji naukowych. Ponadto pani Kawka brała udział w ponad 20 konferencjach o zasięgu ogólnopolskim i międzynarodowym, podczas których wygłosiła 11 komunikatów ustnych (dwa razy uzyskała *I nagrodę za zaprezentowanie najlepszego komunikatu*).

Ocena redakcyjnej strony pracy

Dostarczona do recenzji praca zawiera 123 strony autoreferatu, który obejmuje: życiorys Autorki, listę publikacji, wykaz uczestnictwa w konferencjach, spis rysunków, schematów i tabel, wykaz skrótów, wstęp oraz część literaturową i eksperymentalną, podsumowanie, dość bogatą (137 pozycji literaturowych) bibliografię oraz streszczenie w języku polskim i angielskim. Dodatkowo, do pracy Doktorantka załączyła kopie opublikowanych prac. Tekst rozprawy doktorskiej jest zilustrowany 40. rysunkami, 33. schematami i 7. tabelami. Praca jest napisana poprawnym językiem, ilość błędów językowych oraz interpunkcyjnych jest niewielka. Szata graficzna pracy została przygotowana w sposób bardzo staranny. Moją uwagę zwróciły Podziękowania, które są nieszablonowe. Niestety, cel pracy został potraktowany marginalnie, ograniczając się jedynie do fragmentu zdania we *Wstępie*, co może sugerować niedostateczne wyeksponowanie jego znaczenia.

Ocena merytoryczna badań przedstawionych w rozprawie

Przedmiotem badań było otrzymanie i scharakteryzowanie **1.** dimerów kwasów żółciowych i steroli z łącznikiem w postaci z pierścienia 1,2,3-triazolowego; **2.** quasi-podandów z kwasów żółciowych z układem 1,2,3-triazolowym oraz **3.** koniugaty zbudowane ze steroli i/lub kwasów żółciowych połączonych poprzez pierścienie triazolowe z uracylem lub 2-tiouracylem, a następnie badania semiempiryczne metodą PM5 oraz badania biologiczne *in silico* metodą PASS.

Wszystkie publikacje oraz rozdziały składające się na cykl prac stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej zostały już wcześniej poddane rzetelnej ocenie recenzentów czasopism naukowych i uzyskały pozytywne opinie. Z tego względu,

ocena merytoryczna całej rozprawy jest w znacznym stopniu ułatwiona. Przedmiotem niniejszej recenzji jest zatem przede wszystkim autoreferat przygotowany przez Doktorantkę. Interpretacja wyników nie budzi zastrzeżeń merytorycznych, mam jednak pewne uwagi, które wymagają wyjaśnienia lub komentarza:

1. Autorce nie udało się uniknąć błędów stylistycznych i niefortunnnych stwierdzeń, w tym miejscu wymieniam kilka z nich: „drobne przekształcenie” (str. 32), „wyczerpujące artykuły przeglądowe”, aż chciałoby się zapytać „Kogo mogłyby wyczerpać? Czytającego czy autora przeglądu?” (str. 32), „będąc steroidem niezmiennie posiada podstawowy element ich budowy” (str. 39), „Otrzymana struktura mesylova jest podatna” i dalej, w tym samym zdaniu „konfiguracja przyjęta wcześniej przez alkohol” (str. 54), „udało się zaprojektować” (str. 68), „Analiza spektroskopowa stanowi podstawę do dalszych badań nad właściwościami biologicznymi związków.” (str. 91).

2. Zatytułowanie rozdziału autoreferatu jako „Część eksperymentalna” może budzić wątpliwości natury merytorycznej, gdyż jego zawartość obejmuje opis badań zrealizowanych w ramach rozprawy doktorskiej, a nie - zgodnie z konwencją przypisywaną tego typu tytułowi - szczegółowe przedstawienie procedur eksperymentalnych oraz towarzyszących im danych spektroskopowych.

3. W wykazie skrótów brakuje niektórych pozycji: HAV, HBV, HCV.

4. Pierścień D w strukturach steroidów został przedstawiony w sposób nieprawidłowy, sugerujący obecność wiązania podwójnego węgiel-węgiel, co może prowadzić do nieścisłości interpretacyjnych; wyjątek stanowi jedynie Schemat 13 (s. 56), w którym konformacja pierścienia D została ukazana poprawnie.

5. Pomimo pozytywnych recenzji, jakie uzyskały opublikowane prace w czasopismach naukowych, w niektórych fragmentach można dostrzec elementy, które mogą wymagać dodatkowego komentarza. W szczególności dotyczy to nieprawidłowo przedstawionych struktur związków steroidowych. Choć uchybienia te nie przekreślają wartości merytorycznej przedstawionych badań, wymagają jednak zwrócenia uwagi, zwłaszcza w kontekście rzetelności prezentacji wyników naukowych. W publikacji [P1], [P3] i [P4]: na wielu schematach pierścień D w cząsteczkach steroidów został zaprezentowany niewłaściwie (patrz uwaga recenzji p. 4.); w pozycji [P1]: na Fig. 9 – substratem powinien być kwas karboksylowy, jest ester; w publikacji [P2]: zapis pierścienia F w cząsteczkach sarsasapogeniny może budzić pewne

wątpliwości co do jednoznaczności jego struktury (konformacja pierścienia, pozycja aksjalna grupy metylowej przy C-25) (Fig. 2, 4 i 5).

6. Wydaje się, że konieczne jest ponowne rozważenie zakwalifikowania tzw. „polarnej głowy” oraz „niepolarnego ogona” w otrzymanych układach, zgodnie ze zdaniem ze str. 75 „W ramach przeprowadzonych badań zsyntetyzowano innowacyjne koniugaty kwasów żółciowych (stanowiących „ogon”) i steroli (tzw. „głowa”), połączone za pomocą pierścienia 1,2,3-triazolu.” Proszę o komentarz w tej kwestii.

7. W ramach publikacji [P8], uzyskano mieszane dimery kwasów żółciowych i steroli z łącznikiem w postaci z pierścienia 1,2,3-triazolowego z wydajnościami od 51 do 80 %. Czy zaobserwowano tworzenie dimerów złożonych z dwóch identycznych cząsteczek steroidowych, takich jak kwas żółciowy – kwas żółciowy lub sterol – sterol?

8. Struktury quasi-podandów otrzymanych z kwasów żółciowych zawierające układ 1,2,3-triazolowy, opisane w pracy [P6], należy uznać za szczególnie atrakcyjny z punktu widzenia chemii supramolekularnej. Warto byłoby jednak rozważyć podjęcie prób w kierunku zastosowania tych związków w systemach kontrolowanego dostarczania leków (DDS - Drug Delivery System), gdyż ich budowa sugeruje potencjał w tym obszarze. W Podsumowaniu pracy (str. 107) została wskazana możliwość zastosowania omawianych układów jako nośników substancji bioaktywnych, co stanowi interesującą perspektywę dalszych badań. Niemniej jednak, należy podkreślić, że powyższa sugestia nie została poparta wynikami badań empirycznych ani eksperymentalnych.

9. Autorka błędnie określa „nanocząstki” jako „nanocząsteczki” (str. 74).

Pomimo powyżej przedstawionych uwag i zastrzeżeń, chciałbym podkreślić, że oceniam pracę doktorską pani mgr inż. Anny Kawki pozytywnie. Dysertacja stanowi oryginalne podejście do rozwiązania interesującego problemu naukowego. Praca obejmuje wartościowy materiał doświadczalny, a przeprowadzone badania eksperymentalne świadczą o szerokiej wiedzy teoretycznej Autorki oraz jej wysokich umiejętnościach praktycznych. Po zapoznaniu się z rozprawą i zagadnieniami badawczymi przedstawionymi w autoreferacie, stwierdzam, że zostały one w pełni zrealizowane i znajdują odzwierciedlenie w zaprezentowanych wynikach badań.

Wniosek końcowy

Stwierdzam, że badania jakie wykonała mgr inż. Anna Kawka w ramach rozprawy doktorskiej zatytułowanej „*Synteza, analiza spektroskopowa oraz badania biologiczne in silico nowych koniugatów steroidowych zawierających układy triazolowe*” zakresem stosowanych metod i otrzymanych wyników, a także sposobem dokumentacji wyników odpowiada wymogom stawianym pracom doktorskim i tym samym, spełnia wymagania określone art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawa o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018, poz. 1668 i późn. zm.).

W związku z powyższym, wnioskuję do Dziekana Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, pana prof. dr hab. Macieja Kubickiego o dopuszczenie panią mgr inż. Annę Kawkę do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



