



# INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Prof. Sławomir Jarosz  
E-mail: slawomir.jarosz@icho.edu.pl

01-224 Warszawa  
ul. Kasprzaka 44/52  
Tel. (22) 343 23 20  
Fax.: (22) 632 66 81

Warszawa 15.VII.2016

## Ocena rozprawy habilitacyjnej i dorobku naukowego dr. Tomasza Pospieszego

*Synteza, badania spektroskopowe i teoretyczne koniugatów kwasów żółciowych*

Dr Tomasz Pospieszny (ur. 1978 r.) zwrócił się Centralnej Komisji do Spraw Stopni Naukowych i Tytułu Naukowego z prośbą o wszczęcie postępowania habilitacyjnego. Do wniosku załączył następujące dokumenty: **dyplom** doktora nauk chemicznych, **wykaz** opublikowanych prac naukowych oraz osiągnięć dydaktycznych i współpracy naukowej, **autoreferat** (wersja polska i angielska), **kopie** publikacji wchodzących w skład osiągnięcia, **oświadczenia** współautorów i dane kontaktowe. Jako jednostkę organizacyjną do prowadzenia postępowania habilitacyjnego dr Pospieszny wskazał Wydział Chemii Uniwersytetu Łódzkiego, choć jego uczelnią macierzystą jest Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu.

Dr Pospieszny uzyskał tytuł zawodowy magistra chemii w roku 2002 na Wydziale Chemii UAM. Tam też otrzymał w r. 2006 stopień doktora nauk chemicznych za pracę zatytułowaną *Synteza i analiza właściwości S,N-dipodstawionych pochodnych siarkowych analogów zasad pirymidynowych* wykonanej pod opieką prof. Elżbiety Wyrzykiewicz.

Rozprawa habilitacyjna oparta jest o 11 monotematycznych publikacji: 9 prac oryginalnych i dwie przeglądowe (H10 oraz rozdział w książce H11). Trzy prace (H8, H10, H11) są publikacjami monoautorskimi, a w siedmiu kolejnych dr Pospieszny jest autorem korespondencyjnym. W siedmiu publikacjach współautorem jest prof. Brycki (w tym w dwóch z 'gwiazdką'). Na plus należy zaliczyć fakt, że nie są to publikacje wieloautorskie; tylko w jednej publikacji liczba autorów wynosi 5. To wskazuje wyraźnie na znaczny wkład Habilitanta w rozwój tematyki będącej podstawą habilitacji. Pewnym minusem jest natomiast niezbyt wysoka ranga czasopism.

Dziwią mnie oświadczenia współautorów: Prof. Brycki - współautor 7 publikacji - ocenia swój wkład w każdej z nich tylko na 5% (wyłącznie konsultacje merytoryczne!!); tylko w jednej pracy, w której jest – wspólnie z habilitantem – autorem korespondencyjnym na 15%. Współautorzy pozostałych publikacji oceniają swój wkład na ok. 5% (z nielicznymi wyjątkami). Zastanawiające są oświadczenia dotyczące pracy H-5. Jest to jedyna publikacja, w której dr Pospieszny nie jest autorem korespondencyjnym. Wkład wszystkich współautorów wynosi tylko 35%, w tym autora korespondencyjnego, prof. Beaty Jasiewicz, 10%! Dlaczego dr Pospieszny, którego udział wynosi 65%, nie jest autorem głównym??

## Recenzja rozprawy habilitacyjnej

Przedstawiona rozprawa obejmuje cykl jedenastu monotematycznych publikacji zawierających wyniki i interpretację prowadzonych przez Habilitanta badań eksperymentalnych i teoretycznych w latach 2013-2016. Habilitant zajął się przemianami i właściwościami związków z grupy steroidów, które są niezwykle ważną grupą pochodnych pochodzenia naturalnego. Steroidy występują w komórkach wszystkich roślin i zwierząt pełniąc w nich funkcje: budulcowe, regulujące, transportujące, ochronne i sygnałowe. Do najważniejszych steroidów należą sterole, hormony roślinne i zwierzęce, glikozydy nasercowe, oraz kwasy żółciowe.

I właśnie te ostatnie są przedmiotem badań habilitanta. Kwasy żółciowe wpływają w znacznym stopniu na rozpuszczalność cholesterolu w żółci, należą do związków powierzchniowo czynnych, tzn. zmniejszają napięcie powierzchniowe, a także emulgują tłuszcze. Kwasy żółciowe najczęściej występują w postaci koniugatów z glicyną lub tauryną.

Badania habilitanta obejmowały przede wszystkim syntezę nowych koniugatów kwasów żółciowych i badanie ich właściwości w tym również badań biologicznych wybranych związków. Habilitant prowadził również intensywne badania *in silico*.

Habilitant zsyntetyzował szeroką gamę nowych pochodnych kwasów: litocholowego, deoksycholowego i cholowego. Otrzymał również wiele koniugatów kwasów żółciowych m.in. z kwasem nikotynowym czy adduktów z graminą. Dokonał również syntezy tetrapodstawionych quasi-podandów opartych na sztywnym pierścieniu benzenowym jak również zawierających dodatkowe pierścienie 1,2,3-triazolowe. Kolejnym zadaniem była synteza mieszanych koniugatów kwasów żółciowych i steroli połączonych pierścieniem 1,2,3-triazolowym oraz dimerycznych ligandów kwasów żółciowych zawierających pierścienie 1,2,3-triazolowe.

Otrzymane przez niego związki mogą – jak pisze w swojej rozprawie w części ‘*Podsumowanie i wnioski*’ – stanowić alternatywę dla stosowanych obecnie środków terapeutycznych, zwłaszcza przeciwdrobnoustrojowych. Oparte to było na obserwacji o ‘*występowaniu w strukturze wielu koniugatów czwartorzędowego atomu azotu lub pierścieni 1,2,3-triazolowych*’ (str. 48). Nie jestem do końca przekonany, czy to stwierdzenie jest w pełni uzasadnione. Otrzymane związki zostały także przebadane *in silico*, co umożliwia szybsze i łatwiejsze poszukiwanie docelowego farmakologicznego zastosowania badanych koniugatów.

Otrzymane przez Habilitanta addukty kwasów żółciowych i graminy zostały zbadane pod kątem hemolizy erytrocytów. Wykazano, że stopień hemolizy jest zależny od hydrofobowości kwasów żółciowych, co można przedstawić w szeregu: kwas monohydroksylowy > kwas dihydroksylowy > kwas trihydroksylowy. Z kolei bromooctany steroli wykazują słabą hemolizę – od 4% do 16% – w zakresie stężeń od 0,5 mg/ml do 1 mg/ml. Addukty kwasów deoksycholowego i cholowego z graminą nie wykazywały hemolizy. Addukt graminy i kwasu litocholowego wykazywał mniejszą aktywność hemolityczną niż sam kwas litocholowy. Natomiast dimery steroli i graminy wykazywały wyższy procent hemolizy niż odpowiadające im substraty sterolowe.

Dla koniugatów kwasów żółciowych Habilitant przeprowadził – jak pisze – ‘*po raz pierwszy w literaturze dogłębną analizę spektroskopową w oparciu o interpretację widm  $^1H$  i  $^{13}C$  NMR, 2D NMR (COSY, HSQC, HMBC), FT-IR*’. Wydaje mi się, że tego typu pomiary NMR są obecnie standardowym narzędziem w chemii organicznej i eksponowanie tego, jako znaczącego osiągnięcia, nie wydaje mi się celowe. Udało się znaleźć liniową korelację pomiędzy

eksperymentalnymi i obliczonymi przesunięciami chemicznych  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR, co potwierdziło zoptymalizowaną geometrię cząsteczek. Habilitant – poza syntezą 59 nowych pochodnych kwasów żółciowych – opracował również dogodną i wydajną metodę ich oczyszczania.

Dla szeregu koniugatów kwasów żółciowych z trzeciorzędowymi, długołańcuchowymi aminami Habilitant oznaczył ciepła tworzenia HOF (*heat of formation*). Wykazał, że najniższymi wartościami dla takich czwartorzędowych koniugatów alkiloamoniowych charakteryzują koniugaty kwasu cholowego. Ponadto okazało się, że wartości ciepła tworzenia (HOF) dla konformerów *syn* są wyższe niż dla konformerów *anti*, co wiąże się z faktem, iż układ przestrzenny konformerów *anti* tworzy stabilne kompleksy typu gość–gospodarz.

Habilitant zmodyfikował również struktury quasi-podandów pochodnych kwasów żółciowych poprzez wprowadzenie do nich pierścieni 1,2,3-triazolowych za pomocą metodologii "click". Te połączenia posiadają sztywną "platformę" benzenową, co pozwala na łatwiejsze generowanie konformerów z odpowiednią geometrią. Dodatkowo płaski pierścień aromatyczny umożliwia dość łatwą interakcję z powierzchnią, na przykład biopolimerów, dzięki czemu może on spełniać funkcję specyficznej kotwicy w układach biologicznych.

Istotnym zadaniem była synteza dimerów kwasów żółciowych. Dotyczyło to zarówno związków, w których obie cząsteczki steroidu są połączone pierścieniami 1,2,3-triazolowymi. Habilitant otrzymał również dimeryw podstawione w położeniu C(3) szkieletu steroidowego grupami bromoacetoksyłowymi. Pochodne zawierające wolne (nieblokowane) grupy hydroksylowe zostały zastosowane w syntezie adduktów z kwasem ftalowym, tereftalowym i 4-amino-benzoowym. Wykazano, że addukty powstają w wyniku tworzenia się wiązania wodorowego pomiędzy grupą hydroksylową szkieletu steroidowego a dodanymi kwasami aromatycznymi, natomiast atomy azotu pierścieni triazolowych nie uczestniczą w tworzeniu tych wiązań.

W badaniach *in silico* habilitant użył program komputerowy PASS (*ang. Prediction of Activity Spectra for Substances* – Przewidywanie Spektrum Aktywności Substancji), który pozwala na szybszą selekcję materiału do badań farmakologicznych.

Rozprawa habilitacyjna jest napisana bardzo szczegółowo; podawane są informacje, które nie do końca są istotne. Przykładowo wymieniam kilka z nich.

1. 'Otrzymane produkty były oczyszczane na kolumnie chromatograficznej i poddane pełnej analizie spektroskopowej'. To chyba jest 'oczywista oczywistość!'.
2. 'Reakcje prowadziłem w standardowych warunkach ( $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ , askorbinian sodu) w dwóch różnych mieszaninach rozpuszczalników: *t*-BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (5:1) i DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  (4:1). W obu przypadkach otrzymałem wyniki porównywalne'. To są moim zdaniem nieistotne szczegóły eksperymentalne, które można bez trudu odnaleźć w oryginalnych publikacjach dołączonych do wniosku.

Rozprawę habilitacyjną podsumowuje krótki rozdział dotyczący perspektyw pracy badawczej, prezentujący w bardzo zwięzły sposób zamierzenia dalszego rozwoju tematyki związanej z kwasami żółciowymi.

**Całościowa ocena działalności naukowej, dydaktycznej oraz organizacyjnej dr. Pospiesznego.**

Habilitant (ur. 1978 r.) opublikował łącznie 41 prac w tym 31 publikacji znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR). Na ten dorobek składa się 29 publikacji po uzyskaniu stopnia doktora oraz dwie przed doktoratem. Sumaryczny IF wszystkich prac wynosi 53.40; tych wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej 16.45 (średnio 1.64 na jedną pracę). Indeks Hirscha według bazy Web of Science  $h = 7$ , liczba cytowań 98, bez autocytowań 69 (na dzień 10.02.2016) Habilitant był też recenzentem 14 prac w czasopismach międzynarodowych.

Dr Tomasz Pospieszny był też autorem/współautorem 47 komunikatów na konferencjach krajowych i międzynarodowych w tym 16 komunikatów ustnych.

Habilitant był wykonawcą w trzech zakończonych już Grantach naukowych; aktualnie jest wykonawcą w projekcie TANGO (2015-2018). Nie znalazłem informacji, że dr Pospieszny był kierownikiem projektu badawczego. To, moim zdaniem, jest dość znaczny brak, gdyż do obowiązków pracownika naukowego należy zdobywanie pieniędzy na badania, czyli skuteczna aplikacja o rozmaite granty badawcze. Drugim takim minusem jest brak odbycia stażu w innej jednostce naukowej. Habilitant oświadcza: *'nie odbyłem staży w krajowych lub zagranicznych ośrodkach naukowych i akademickich'*.

Obciążenia dydaktyczne (od roku 2002) habilitanta wynosiły średnio 220 godz., co jest typowe dla uczelni. Prowadził (lub prowadzi) proseminaria i ćwiczenia laboratoryjne dla studentów ze spektrometrii mas, chemii organicznej, chemii biomolekuł, środków ochrony roślin, oraz z metod spektroskopowych w analizie kryminalistycznej. Sprawował ponadto opiekę naukowo-dydaktyczną nad pracami licencjackimi (7 osób) i opiekę naukową nad pracami magisterskimi (10 osób). W latach 2011-2015 Habilitant uzyskał trzy Rektora nagrody UAM za działalność: organizacyjną, dydaktyczną oraz naukową.

Ustawa o stopniach naukowych i tytule naukowym w art. 16 (p. 1 i 2) stanowi, że rozprawa habilitacyjna ma być jednotematyczna a habilitant musi dokumentować swój wkład w rozwój określonej dyscypliny naukowej. Rozprawa habilitacyjna dr. Tomasza Pospiesznego spełnia oba te warunki.

Całkowity dorobek naukowy habilitanta jest dość znaczący, szczególnie biorąc pod uwagę młody wiek kandydata. Rozprawę habilitacyjną oceniam pozytywnie i **popieram wniosek o nadanie stopnia dr. hab. nauk chemicznych** dr. Tomaszowi Pospiesznemu.

S. Jamer