



UNIVERSITAS
OPOLIENSIS

RN-BF 4100.2.2022
Katedra Farmacji i Chemii Ekologicznej
WYDZIAŁ CHEMII, UNIWESYTET OPOLSKI
ul. Oleska 48, 45-052 Opole, Poland RPH 16854/23
tel. +48 077-4527115 Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO
RADY DYSCYPLINY NAUKI FARMACEUTYCZNE
Podpis 17.08.2023
Opole, 04 sierpnia 2023r.

prof. dr hab. Jacek Lipok

RECENZJA

pracy doktorskiej Pana mgr inż. Sebastiana Szymańskiego

p.t.: *Badanie ugrupowania podwójnego antronu w związkach pochodzenia naturalnego o znaczeniu biologicznym i farmaceutycznym*

wykonanej

na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu,

pod kierunkiem

prof. dr hab. Ireny Majerz

Postęp współczesnej medycyny jest nieodłącznie związany z zastosowaniem kolejnych generacji farmaceutyków reprezentowanych przez coraz bardziej skuteczne, a zarazem coraz bezpieczniejsze leki. Wspomniane elementy; skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wymagają zrozumienia istoty działania leków, począwszy od jak najpełniejszego rozpoznania chemicznej natury tych substancji.

Oceniana praca doktorska jest bardzo dobrym przykładem relacji naukowej takiej właśnie aktywności badawczej – analizy natury chemicznej substancji, a zasadniczym celem tych działań było wykorzystanie metod obliczeniowych do określenia struktury przestrzennej i elektronowej, jak również do określenia parametrów fizykochemicznych oraz oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych, w molekułach pochodnych hiperycyny, sennidyny oraz fagopiryny, które zawierają ugrupowanie podwójnego antronu. Warto podkreślić, że studia podjęte przez Pana mgr inż. Sebastiana Szymańskiego dotyczyły naturalnych pochodnych antrachinonu, występujących w roślinach stosowanych od wieków w medycynie tradycyjnej i żywieniu. Swoistym połączeniem wspomnianej tradycji wykorzystania matryc zawierających badane pochodne ze współczesnością, jest metodyka tych studiów prowadzonych *in silico*, z wykorzystaniem stosownego oprogramowania i właściwych metod obliczeniowych.

Rozprawa doktorska Pana mgr inż. Sebastiana Szymańskiego została przygotowana w oparciu o cykl trzech, spośród czterech publikacji naukowych tego Autora indeksowanych w bazach Scopus i WoS z afiliacją Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Wspomniany cykl prac tworzą chronologicznie:

Szymański, S. & Majerz, I. Aromaticity and Electron Density of Hypericin. *J. Nat. Prod.* **82**, 8, 2106–2115 (2019), DOI10.1021/acs.jnatprod.8b00872; IF_{5y} = 4,5; Q1 in Pharmacology & Pharmacy – cytowana 6 razy;

Szymański, S. & Majerz, I. In Silico Studies on Sennidines-Natural Dianthrones from Senna. *Biology (Base)*, **10**, 6, (2021), DOI10.3390/biology10060468; IF_{5y} = 4,4; Q1 in Biology – cytowana 2 razy;
Szymański, S. & Majerz, I. Theoretical Studies on the Structure and Intramolecular Interactions of Fagopyrins - Natural Photosensitizers of Fagopyrum. *Molecules* **27**, 12 (2022), DOI10.3390/molecules27123689; IF_{5y} = 4,9; Q2 in Chemistry, Multidisciplinary – cytowana 4 razy.

Publikacje te ukazały się zatem w czasopismach o znaczącym oddziaływaniu naukowym, czego jednym z dowodów jest sukcesywnie rosnąca liczba cytowań (obecnie łącznie 12, w tym 9 bez autocytowań) zagadnień prezentowanych przez Autorów. Zgodnie z zasadami, dysertacja przygotowana w ten sposób składa się z dwóch komplementarnych części: omówienia istoty, problematyki, a także wiodących wyników badań oraz pełnych tekstów publikacji stanowiących podstawę postępowania awansowego.

Praca doktorska Pana mgr inż. Sebastiana Szymańskiego spełnia te warunki, co znalazło odzwierciedlenie w jej kompozycji. Formalnie, praca została przygotowana w formie zwartego omówienia liczącego 55 numerowanych stron, do których dołączono teksty 3 publikacji, zachowując w każdym przypadku oryginalny układ wydruku źródłowego czasopisma. Konstrukcja rozprawy jest typowa dla tego typu opracowań; otwierają ją spisy treści oraz wykaz tabel i rysunków, po których Autor umieścił streszczenia, odpowiednio w języku polskim i angielskim. Bezpośrednio po tych obowiązujących komponentach dysertacji znajduje się część zatytułowana „Wprowadzenie”, w której treści w sposób skoncentrowany omówiono problematykę podjętych badań oraz zasadnicze wątki aktualnego stanu wiedzy na temat naturalnych źródeł i medycznego wykorzystania pochodnych hipercyny, fagopiryn i sennidyn zawierających ugrupowania podwójnego antronu. Warto zauważyć, że Doktorant dobrze wykorzystał zaprezentowane w tej części informacje, racjonalnie uzasadniając tok i zakres prowadzonych badań, co przełożyło się na precyzyjnie sformułowany cel podjętych działań. W dalszej kolejności opisana została metodyka pracy, w której wyróżniono niezbędne elementy decydujące o walorach uzyskanych wyników, począwszy od ustalenia zoptymalizowanej struktury przestrzennej i analizy konformacyjnej, poprzez obliczenie efektów rozpuszczalnikowych, analizę oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych i anizotropii ładunku, po wyznaczenie aromatyczności.

Zasadniczą, zgodnie z założeniami, częścią ocenianej rozprawy są „Wyniki” omówione na ponad 40 stronach, co wbrew pozorom nie stanowi dysproporcji objętościowej w stosunku do bardzo zwartych części poprzedzających ten rozdział, gdyż „Wyniki” zawierają 29 spośród 30 rysunków prezentowanych w treści monografii oraz jedyną tabelę umieszczoną na stronie 43, która nomen omen nie została wymieniona w „Spisie rysunków i tabel”. Odnosząc się do kompozycji omówienia wyników badań, można się zastanawiać nad sekwencją ich prezentowania, co uczyniono zgodnie z chronologią wydania publikacji, chociaż wcześniej we „Wprowadzeniu”, Autor słusznie zwraca uwagę na podobieństwa strukturalne pomiędzy hipercyną i fagopirynami, a równocześnie wskazuje odpowiednią różnicę w odniesieniu do sennidyn; „...pojedyncze wiązania łączące dwa ugrupowania monoantronu.”. W opinii recenzenta taki właśnie układ prezentowanych wyników byłby bardziej czytelny, stwarzając dodatkowe możliwości porównań.

Biorąc pod uwagę, że jest to jedynie opinia – z natury subiektywna, będę wdzięczny, jeżeli Pan mgr inż. Sebastian Szymański zechce wyjaśnić powody, dla których zdecydował się na taką kolejność prezentacji wyników. Tym bardziej, że w myśl wyrażonej opinii, w „Podsumowaniu” Autor zwraca uwagę na rzeczone podobieństwa i różnice strukturalne omawiając grupy badanych pochodnych w kolejności: hipercyna, fagopiryny, sennidyny.

Jak już wspomniano, część dysertacji stanowią pełne teksty trzech publikacji będących podstawą przygotowania tego opracowania. Jako, że publikacje przeszły pełną procedurę recenzji i zostały zaakceptowane przez redakcje czasopism zgodnie z odrębnymi wymaganiami, omawianie kompozycji oraz elementów formalnych tych prac recenzent uznaje za bezprzedmiotowe. Warto jednak zwrócić uwagę, że nawet w publikacjach renomowanych czasopism zdarzają się błędy edytorskie. W omawianym przypadku ma to miejsce w *Journal of Natural Products*, gdzie na str. 2112 mylnie odwołano się do rys. 5, zamiast do rys. 8, podając informację o orbitalach HOMO oraz LUMO hipercyny i jej analogów strukturalnych. W tej sytuacji drobne uchybienia edytorskie występujące w tekście omówienia, również nie będą przedmiotem niniejszej recenzji. Jedynie z obowiązku, który ma wskazywać na uważność czytającego, chciałbym wspomnieć o numeracji „wewnętrznej” (1-4) rys. 3 str. 9, na który w tekście (str. 10) powołano się wskazując literę „c” zamiast cyfry „3”. Poza drobną konfuzją czytelnika, zdarzenie to nie ma wpływu na klarowność przekazu.

Nieco inną wagę ma natomiast uchybienie edytorskie w opisie rysunków 10-13 oraz 21-26, gdzie podano wartości energii w wymiarze $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, nie przypisując im jednak należytej wielkości fizycznej – różnicy energii ΔE , co na szczęście uczyniono w oryginalnych tekstach publikacji. W tym przypadku bowiem, czytelnik dysertacji koncentrujący się na lekturze „omówienia” może mieć wątpliwości co do właściwej interpretacji wyników.

Rozpatrując rozprawę jako całość uważam, że opracowanie to jest bardzo zwarte tematycznie, a jednolite metodycznie rozpatrywanie fizykochemicznych aspektów budowy szczególnie centralnych partii molekuł pochodnych: hipercyny, fagopiryn oraz sennidyny, zdecydowanie ułatwia wskazanie i porównanie wybranych cech tych substancji, które można opisać na podstawie wyników stosownych obliczeń. Ponadto, zastosowanie klasycznych, dobrze zweryfikowanych metod obliczeniowych i stosownego oprogramowania, a następnie precyzyjna analiza uzyskanych rezultatów, w opinii recenzenta uwiarygadniają uzyskane wyniki. Przeświadczenie to poparte jest również lekturą dobrze przeprowadzonej dyskusji wiodących zagadnień badawczych. Chciałbym podkreślić, że choć uwaga ta dotyczy w głównej mierze publikacji, docenić należy starania Autora, który ustrzegł się kuszącej perspektywy tłumaczenia wprost tekstów swoich prac przygotowując polskojęzyczny opis swoich dociekań.

Odnosząc się do efektów naukowych uzyskanych przez Doktoranta warto podkreślić przemyślną ostrożność wniosków płynących z dyskusji uzyskanych wyników, która świadczy o tym, że Autor zdaje sobie sprawę z licznych ograniczeń stosowanej metodologii, w odniesieniu do właściwości badanych substancji mierzonych i obserwowanych w warunkach rzeczywistych. W przypadku hipercyny Doktorant koncentruje się na potwierdzeniu możliwości pełnej delokalizacji gęstości elektronowej w części wielopierścieniowej tej cząsteczki, co wyjaśnia silne właściwości chromoforowe, a w perspektywie stwarza nowe możliwości wykorzystania tego związku i jego analogów

strukturalnych. Z kolei opisując właściwości fagopiryn zwraca uwagę na podobieństwo tej grupy pochodnych diantronów do hiperycyny, w kwestii obrazowo wyrażonego „odchylenia od płaskości” układu pierścieni tworzących centralną część struktury. Analizując treść publikacji warto zauważyć, że Doktorant odnosi się do występowania najbardziej prawdopodobnych struktur fagopiryn w tkankach roślin. Podkreśla także istotną różnicę, w stosunku do hiperycyny, wskazując na możliwość rozerwania wewnątrzcząsteczkowych wiązań OHO, co wpływa na aromatyczność, rozkład gęstości elektronowej i może zmieniać właściwości spektroskopowe fagopiryn. Docenić należy wybór sennidyn, jako grupy badanych substancji, które co prawda zawierają dwa ugrupowania antronu, ale połączone pojedynczym wiązaniem co, jak udowodnił Doktorant, istotnie zmienia nie tylko kształt przestrzenny konformerów, ale co istotne wyjaśnia ułatwiony rozpad na pochodne monoantronowe w układzie trawiennym. Ta zasadnicza, w stosunku do hiperycyny i fagopiryn różnica, wpływa na właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne sennidyn, a w konsekwencji również na efekt farmakologiczny tych substancji.

Rozważając kwestie relacji pomiędzy prawdopodobnymi właściwościami fizykochemicznymi substancji ustalonymi *in silico*, a ich specyficzną aktywnością biologiczną, chciałbym poznać opinię Pana mgr inż. Sebastiana Szymańskiego dotyczącą zagadnienia przywołanego przez Niego w publikacji dedykowanej hiperycynie. Jeżeli bowiem hiperycyna jest inhibitorem oksydazy monoaminowej oraz oddziałuje z receptorami kwasu γ -aminomasłowego, serotoniny, a także z receptorami sigma, to czy Doktorant uważa za możliwe ustalenie czy w przypadku tych oddziaływań to aromatyczność, czy też inne cechy tego motywu strukturalnego mają kluczowe znaczenie. Byłbym rad gdyby, uznając taką możliwość, zaproponował odpowiadające Jego kompetencjom rozwiązanie.

Podsumowując ocenę rozprawy doktorskiej uważam, że Autor zrealizował anonsowane działania naukowe i dzięki uzyskaniu rezultatów o odpowiedniej jakości, osiągnął zamierzony cel badawczy. W tej sytuacji mam nadzieję, że komentarze i prośby o wyjaśnienie niektórych kwestii, które nie rzutują na **moją jednoznacznie pozytywną ocenę dysertacji**, staną się przyczynkiem dyskusji naukowej, jako jednego z elementów finalnego etapu postępowania awansowego.

Uznając oryginalność i wartość merytoryczną ocenianej rozprawy, jako spełniające formalne i zwyczajowe wymagania stawiane dysertacjom doktorskim stwierdzam, że niniejsza rozprawa spełnia warunki ujęte w art. 187, ust. 1 i 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2018r. poz. 1668 ze zm.) i wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, o dopuszczenie Pana mgr inż. Sebastiana Szymańskiego do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

