



Prof. dr hab. Grzegorz Schroeder

Poznań, 14.08.2019 r.

RECENZJA

pracy doktorskiej pana mgr inż. Dariusza Toczka pt. „Analiza oddziaływań cukrów i ich pochodnych z jonami wapnia” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Romana Gancarza

Glikozydy polifenolowe to związki stosowane w medycynie, jako wspomagające rozpuszczanie i hamowanie tworzenia się kamieni nerkowych w żywych organizmach. Te ugrupowania zawierające atomy tlenu w strukturze cukru, mogą wchodzić w interakcje z jonami wapnia. Dariusz Toczka i współautorzy w publikacji opublikowanej w *J. Mol. Model* (2013) 19: 4209–4214 przedstawili wyniki obliczeń interakcji glikozydów polifenolowych z jonami Ca(II) określając preferowane struktury ligandu w procesie kompleksowania jonów wapnia oraz rolę części cukrowej w tworzeniu się kompleksów. Ta publikacja oraz inne prace naukowe autorstwa A. Frąckowiak i K. Kubasa powstałe w zespole prof. R. Gancarza były inspiracją do powstania pracy doktorskiej, mającej na celu zbadanie oddziaływań wybranych cukrów prostych i ich pochodnych z jonami Ca(II). Zagadnienia bardzo ważnego z punktu widzenia medycznego i farmakologicznego.

Przedłożona praca doktorska pana mgr inż. Dariusza Toczka pt. „Analiza oddziaływań cukrów i ich pochodnych z jonami wapnia” wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Romana Gancarza została przygotowana w Zakładzie Technologii Organicznej i Farmaceutycznej, Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej. Praca doktorska została napisana w języku polskim w tradycyjnej formie, liczy 241 stron maszynopisu i jest podzielona na klasyczne rozdziały: część teoretyczną zakończoną zdefiniowanym celem pracy, badania własne zakończone podsumowaniem i wnioskami, spisem rysunków, wykresów i tabel oraz bibliografią. Przegląd literaturowy oraz dyskusja wyników została przygotowana w oparciu o 140 pozycji literaturowych, obejmujących najważniejsze

doniesienia naukowe dotyczące chemii cukrów.

W rozdziale *Część teoretyczna* autor dysertacji przedstawił budowę wybranych cukrów oraz ich pochodnych ze szczególnym uwzględnieniem struktury konformacyjnej pierścienia piranozowego oraz oddziaływanie cukrów z jonami metali prowadzące do kompleksów o stechiometrii 1:1 i 1:2 cukier: jon metalu.

W kolejnym rozdziale pracy doktorskiej mgr D. Toczek określił cel pracy, który można zdefiniować następująco: Celem pracy jest wyznaczenie potencjalnych miejsc kompleksowania jonów wapnia Ca(II) przez wybrane cukry proste i ich pochodne. Standardowe obliczenia kwantowo-chemiczne przeprowadzane są na ogół dla układów molekularnych w próżni. Ponieważ większość reakcji chemicznych i biochemicznych przebiega w roztworach, dlatego konieczne jest w obliczeniach kwantowych uwzględnienie oddziaływania molekuł z rozpuszczalnikiem. W obliczeniach stosuje się zaimplementowane w pakietach obliczeniowych modele rozpuszczalników. Jednym z nich jest model PCM (ang. Polarizable Continuum Model), w którym rozpuszczalnik traktowany jest, jako ośrodek ciągły. W tym modelu nie rozważamy oddziaływań z pojedynczymi cząsteczkami rozpuszczalnika, ale jedynie kolektywny i czasowo uśredniony efekt solwatacji. Rozpuszczalnik w metodzie PCM jest izotropowym medium ciągłym o stałej wartości przenikalności dielektrycznej. Model obliczeniowy PCM może być poprawiony poprzez umieszczenie pojedynczych cząsteczek rozpuszczalnika w pierwszej sferze koordynacyjnej kationu kompleksu oraz poprzez umieszczenie cząsteczek wody w pierwszej sferze koordynacyjnej kationu po dysocjacji. Model PCM poszerzony o dodatek cząsteczek wody w sferze koordynacyjnej kompleksu oraz kationu został zastosowany przez mgr. Dariusza Toczka do wyznaczenia potencjalnych miejsc koordynacji kationu Ca(II) przez cząsteczkę liganda. Dla analizowanych układów wyznaczono odległości -O-Ca(II), energię konformacji liganda, cząstkowe ładunki na atomach tlenu oraz kationie metalu, energię wiązań wodorowych. Te dane posłużyły do wyznaczenia względnej stabilności kompleksów cukrów z jonami wapnia, która była określana przez wartości energii deformacji struktury liganda, energii oddziaływania wybranej konformacji cząsteczki cukru z jonami wapnia oraz energii dysocjacji kompleksy cukier-Ca(II).

W rozdziale *Badania własne* mgr D. Toczek przedstawił wyniki obliczeń dla szeregu cukrów prostych: glukozy, galaktozy, talozy, allozy oraz pochodnych zawierających grupy karboksylowe: kwasów glukarowego, galakturowego i glukonowego. Ponadto mgr D. Toczek zbadał pochodne cukrowe z różnymi podstawnikami. Badał cukry: glukaminę, sulfomannitol oraz fosfonowe pochodne talozy w formie niezdisocjowanej i zdisocjowanej. Wyniki i

interpretację przeprowadzonych obliczeń przedstawił na 156 stronach pracy doktorskiej, uzyskane wyniki zwizualizował na 72 rysunkach i 135 wykresach, a dane uzyskane z obliczeń kwantowo-chemicznych zebrał w 65 tabelach.

Autor dysertacji doktorskiej wyniki swoich badań przedstawił w postaci szeregu wniosków, które można podsumować w następujących sformułowaniach:

1. model obliczeniowy pozwala na uzyskanie struktur dla badanych kompleksów cukier-Ca(II) dobrze odzwierciedlających rzeczywistość, w oparciu o prace eksperymentalne budowę kompleksów;
2. struktura łańcuchowa lub pierścieniowa oraz konformacja liganda-cukru determinuje stabilność kompleksów cukier-Ca(II);
3. modyfikacja struktury cukru podstawnikami zawierającymi atomy azotu, siarki czy fosforu oraz dysocjacja cząsteczki cukru w istotny sposób wpływa na proces tworzenia kompleksów cukier-Ca(II).

Do najważniejszych osiągnięć naukowych przedstawionych w rozprawie doktorskiej zaliczam:

1. wykazanie, że dla wszystkich najstabilniejszych kompleksów cukrów prostych z jonami wapnia ligand przyjmuje konformację 4C_1 , w której grupy hydroksylowe znajdują się w pozycji ekwatorialnej;
2. wykazanie, na podstawie wyznaczonej wartości energii dysocjacji kompleksów, że stabilność kompleksów cukrów z jonami wapnia rośnie w szeregu glukoza>galaktoza>aloza>taloza;
3. wykazanie, na podstawie obliczeń, że wzrost liczby cząsteczek wody w pierwszej sferze koordynacyjnej jonów wapnia wpływa liniowo na energię oddziaływania podstawionych cukrów (mannitolu, sorbitolu) z jonami wapnia;
4. w przypadku kwasów cukrowych wykazanie, że na tworzenie kompleksów z jonami wapnia na wpływ budowa cukru. Struktury łańcuchowe cukru charakteryzują się silniejszymi oddziaływaniami niż pierścieniowe, a dysocjacja grupy karboksylowej w cząsteczce liganda wpływa w istotny sposób na energię oddziaływań w kompleksach, czyli głównie łańcuchowa forma anionu danego kwasu wykazuje właściwości do tworzenia stabilnych termodynamicznie kompleksów;
5. wprowadzenie podstawników do cząsteczki cukru zawierających atomy azotu (glukozoamina), siarki (sulfomannitol) i fosforu (fosfonowa pochodna talozy) nie wpływa w istotny sposób na zdolność do tworzenia kompleksów cukier-Ca(II).

Otrzymane wyniki obliczeń są podobne do rezultatów uzyskanych dla cukrów prostych;

6. wykazanie istotnego wpływ ułożenia przestrzennego atomów donorowych tlenu oraz ładunku cząsteczki cukru (formy zdysocjowane) na zdolność tworzenia kompleksów cząsteczka cukru-jon wapnia.

W trakcie analizy tej części pracy nasuwają się trzy pytania, które pragnę przedyskutować z autorem pracy w trakcie publicznej obrony:

1. Na ile uzyskane wyniki obliczeń i przedstawione wnioski mają charakter uniwersalny? Czy uzyskane wyniki obliczeń dla szeregu konformacji cukrów i ich kompleksów z jonami wapnia, mogą być wykorzystane dla określenia preferencji kompleksowania innych układów o podobnej budowie/konformacji?
2. Jaki jest wpływ anionu (w soli CaX_2) w procesie kompleksowania jonów wapnia za pomocą różnych konformacji cząsteczek cukru?
3. Jaki jest wpływ wielkości jonu na preferencje kompleksowania jonów dwuwartościowych za pomocą różnych konformacji cząsteczek cukrów? (konkurencyjność jonów np. Ca(II) , Mg(II) czy Fe(II) w tworzeniu kompleksów)

Rezultaty pracy doktorskiej wskazują, że cele pracy postawione we wstępie rozprawy zostały zrealizowane. Przedstawiona rozprawa doktorska, przedłożona w postępowaniu o nadaniu stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, dyscyplina – nauki chemiczne udowodniła, że Doktorant posiadał umiejętność zaplanowania badań naukowych oraz interpretacji uzyskanych wyników. Uzyskane wyniki badań wniosły istotny wkład w rozwój chemii koordynacyjnej i chemii cukrów i mogą być wskazówką dla innych naukowców do badań eksperymentalnych w tym zakresie.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska pana mgr inż. Dariusza Toczka pt. „Analiza oddziaływań cukrów i ich pochodnych z jonami wapnia” spełnia prawne wymogi stawiane pracom doktorskim zgodnie z przepisami ustawy z dnia 14 marca 2003 roku „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki” (Dz. U. nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami) i wnioskuję do Rady Wydziału Chemicznego, Politechniki Wrocławskiej o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

G Schroeder

Prof. dr hab. G. Schroeder