



Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Chemiczny
Politechnika Wrocławska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
Prof. Paweł Kafarski
e-mail: pawel.kafarski@pwr.edu.pl
web: <http://bioorganic.ch.pwr.wroc.pl>



Wrocław 17.09.2018

Recenzja pracy doktorskiej Pana mgr Konrada KOWALSKIEGO
„Nowe metody otrzymywania i właściwości biochemiczne związków boru z białkami”

Praca doktorska Pana mgr Konrada Kowalskiego została wykonana pod opieką Pana prof. dr hab. inż. Janusza Boratyńskiego. Jak wszystkie prace wykonane pod opieką tego promotora, które przyszło mi recenzować, jest ona udatną realizacją bardzo oryginalnego i ciekawego pomysłu badawczego.

Praca doktorska Pana mgr Konrada Kowalskiego poświęcona jest, bowiem, badaniu oddziaływania karboranów i ich kompleksów z kobaltem z białkami. Oddziaływania te mediowane są poprzez wstępne funkcjonalizowanie tych klasterów boru dioksanem lub tetrahydropiranem (autor nazywa powstałe związki adduktami), które następnie wiążą się z grupami nukleofilowymi aminokwasów. Badanie chemii tego procesu, jak i wpływu takiej modyfikacji białek na ich strukturę przestrzenną oraz właściwości biochemiczne jest niewątpliwie ciekawą i nowatorską problematyką badawczą. Wykazanie, że klaster boru moduluje właściwości fizykochemiczne białek, takich jak albumina, lizozym, czy insulina wpływając tylko nieznacznie na ich strukturę przestrzenną jest ważne gdy zważyć potencjalne zastosowanie tych klasterów w terapii nowotworów. Dodatkowo, albumina to ważny nośnik substancji biologicznie czynnych, lizozym jest silnie antybakteryjny a insulina jest dość powszechnie używanym hormonem a więc modyfikacja właściwości tych białek może sama w sobie mieć wartość terapeutyczną. Z obowiązku recenzenckiego dodam tu, że tytuł pracy doktorskiej wydaje mi się zbyt ogólny.

Podjęta tematyka badawcza wynika ze współpracy z grupą badawczą kierowaną przez prof. Zbigniewa Leśnikowskiego z Instytutu Biologii Medycznej Pan w Łodzi. Profesor Z. Leśnikowski od lat zajmuje się badaniem możliwości zastosowania modyfikowanych oligonukleotydów przez takie klaster w terapii boronowo-neutronowej nowotworów (Boron Neutron Capture Therapy). Połączenie doświadczeń

i umiejętności obu zespołów – łódzkiego i wrocławskiego, przyniosła nadszpiewanie dobre efekty.

Praca doktorska mgr Konrada Kowalskiego ma, w zasadzie układ klasyczny. W zasadzie - dlatego, że nie jest wyraźnie wydzielony cel jaki Doktorant zamierzał osiągnąć prowadząc swoje badania. Zaczyna się ona od wprowadzenia czytelnika w tematykę prowadzonych badań. Ten wstęp literaturowy jest napisany ciekawie i kompetentnie i dobrze spełnia swoją rolę.

Praca jest napisana bardzo dobrze i czytelnie, ładną polszczyzną, chociaż w moim odczuciu Autor zbyt lubi słowo „wnikliwie”. Zarówno część eksperymentalna jak i opis wyników są porządne i dobrze pokazują tak sposób realizacji badań, jak i nakład pracy włożony w tę realizację. Brak mi natomiast, zresztą jak w przypadku większości recenzowanych przeze mnie prac doktorskich, ogólniejszych wniosków jakie można wyciągnąć analizując wyniki wykonanych badań. A przecież Autor widzi (str. 102) ogólniejsze znaczenie wyników, chociażby w tym, że klastery boru mogą znaleźć zastosowanie w opracowaniu długodziałających leków peptydowych (na przykład insuliny).

Przywilejem, a nawet obowiązkiem recenzenta jest wskazanie tych fragmentów pracy, które budzą jego wątpliwości. I nie chodzi tu bynajmniej o usterki edytorskie, jakich nie sposób uniknąć przy pisaniu takiego dzieła (zresztą jest ich bardzo niewiele). Dla porządku podam, że usterki edytorskie znalazłem na stronach: 22, 25, 33, 59, 62, 68, 76, 77 i 79 i ich odszukanie pozostawiam Doktorantowi. Ciekaw jestem czy mu się to uda. Dodatkowo składnia zdania dotyczącego analizy widm SI-MS-TOF dwóch koniugatów jest typowa dla tej używanej przez mistrza Yodę z „gwiazdnych wojen”.

Zauważyłem też kilka drobnych usterek, do których zaliczam:

- podanie angielskiej wersji słowa merkaptan (str. 18);
- niezdefiniowanie tego co Autor uważa za warunki standardowe (str. 20);
- zdania bez orzeczenia jakie znalazły się na stronie 21;
- powinna być liczba nie ilość kombinacji (str. 22);
- metalokarborany zawierają jony a nie metale (str. 22);
- związki pokazane na rysunku 12 na pewno nie są analogami testosteronu (str.32);
- błędne są nazwy związków pokazanych na str. 42 nie są one „...anionami karboboranów... z adduktami”, mogą być nazwane adduktami lub kompleksami;
- jak sądzę na str.45 chodzi o to, że końcowe stężenie klasterów w DMSO wynosi 24 mM;

- na rysunku 22 (str. 62) pokazany jest schemat, a nie mechanizm reakcji;
- rysunek 26B ma się nijak do tekstu na stronie 63, który to fragment go cytuję;
- protestuję przeciw nazywaniu 80% roztworu DMSO „wysoką organiką” (str.70);
- nie lubię słowa raportowanie używanego w miejsce słowo opisywane (str. 100).

Te błędy są marginalne i nie mają żadnego wpływu na moją wysoką ocenę wartości rozprawy Pana mgr Konrada Kowalskiego, a raczej mają pokazać, że pracę starałem się przeczytać starannie.

Dodatkowo mam dwie uwagi jakie nasunęły mi się podczas czytania pracy doktorskiej:
1./ na str. 69 w zakresie stężeń 60-90% DMSO w wodzie drastycznie spada aktywność enzymatyczna lizozymu. W stężeniach niższych niż 60% oraz w nieomal czystym DMSO utrzymuje się bardzo wysoka aktywność tego enzymu. Czy Doktorant mógłby spróbować wytłumaczyć ten efekt?

2./ fragment tekstu opisujący strukturę koniugatów karboranów z lizozymem (LZ-BC3 i LZ-BC4) jest mało zrozumiały i dlatego prosiłbym Autora aby spróbował wyjaśnić to w sposób prostszy w trakcie obrony.

Reasumując, przyszło mi recenzować solidną, dobrze napisaną i ciekawą pracę opisującą realizację innowacyjnego i świeżego pomysłu badawczego. Praca ta w pełni spełnia warunki zarówno ustawowe jak i zwyczajowe jakie stawia się pracom doktorskim. Zatem, wnoszę do Wysokiej Rady Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu o dopuszczenie Pana mgr Konrada Kowalskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę zakres wykonanych badań, ich stopień trudności i uzyskane wyniki proponuję wyróżnienie tej rozprawy doktorskiej odpowiednią nagrodą. Wydaje mi się, że Doktorant spełnia warunki jakich wymaga IIiT D aby wyróżnić pracę (nie wiem jaką ocenę średnią uzyskał On z przebiegu studiów doktoranckich). Wyniki opisane w pracy mgr Konrada Kowalskiego zostały opisane w trzech pracach naukowych zamieszczonych w porządnym czasopiśmie oraz są obiektem dwóch zgłoszeń patentowych, co jako przedstawiciel nauk stosowanych muszę szczególnie pochwalić. Doktorant jest też współautorem trzech prac naukowych nie związanych z rozprawą doktorską i jest też współautorem 5 prac przeglądowych. To ostatnie wzbudza we mnie jednak tzw. „mieszane odczucia”.

