

Prof. dr hab. Grzegorz Bujacz

Politechnika Łódzka

Instytut Biotechnologii Molekularnej i Przemysłowej

Stefanowskiego 2/22, 90-537 Łódź

Tel. 042-631-43-31

e-mail: grzegorz.bujacz@p.lodz.pl

Łódź, 25.01.2022

**Recenzja pracy doktorskiej mgr Iwony Budziak-Wieczorek
pt. „Biodostępność naturalnych związków bioaktywnych – badania fizykochemiczne i
modelowe”**

Praca doktorska pani Iwony Budziak-Wieczorek wykonana została w Katedrze Chemii, Wydziału Nauk o Żywności i Biotechnologii Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie oraz w Katedrze Chemii Ogólnej, Koordynacyjnej i Krystalografii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie pod opieką dr hab. Daniela Kamińskiego, prof. UMCS. Praca została przedłożona do oceny Radzie Instytutu Nauk Chemicznych Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie w celu nadania stopnia naukowego doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne.

W skład rozprawy doktorskiej wchodzi cztery publikacje wieloautorskie, które zostały opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. We wszystkich czterech publikacjach doktorantka jest pierwszym autorem, a w pierwszej również autorką korespondencyjną, natomiast w pozostałych trzech pracach rolę autora korespondencyjnego pełni promotor rozprawy. Kolejność autorów, jak również informacje o ich roli w pracy (znajdujące się w dwóch publikacjach), świadczą o wiodącej roli doktorantki w przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej. We wszystkich publikacjach afiliacja pani Iwony Budziak-Wieczorek jest w jej miejscu zatrudnienia, a afiliacja promotora w UMCS, co świadczy o współpracy naukowej pomiędzy obiema jednostkami.

Publikacje będące podstawą rozprawy doktorskiej to:

1. Budziak-Wieczorek Iwona, Maciolek Urszula. Synthesis and Characterization of (-)-Epicatechin and Barbituric Acid Cocrystal: Single-Crystal X-ray Diffraction and Vibrational Spectroscopic Studies. *ACS Omega*, **2021**, 6, 12, 8199-8209.
2. Budziak Iwona, Arczewska Marta, Kaminski Daniel M. Structure and Physical Properties of Cardamonin: A Spectroscopic and Computational Approach. *Molecules*, **2020**, 25, 18, Article no. 4070.
3. Budziak Iwona, Arczewska, Marta, Kaminski, Daniel M. Formation of Prenylated Chalcone Xanthohumol Cocrystals: Single Crystal X-ray Diffraction, Vibrational Spectroscopic Study Coupled with Multivariate Analysis. *Molecules*, **2019**, 24, 23, Article no. 2019.

4. Budziak Iwona, Arczewska Marta, Sachadyn-Krol Monika, Matwijczuk Arkadiusz, Wasko Adam, Gagos Mariusz, Terpilowski Konrad, Kaminski Daniel M. Effect of polyols on the DMPC lipid monolayers and bilayers. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr*, **2018**, 1860, 11, 2166-2174.

Publikacje poprzedzone są 47 stronicowym autoreferatem w języku polskim, który zawiera: uzasadnienie wyboru tematu, część literaturową, cel pracy i tezy badawcze, materiały i metody badawcze, wyniki badań i omówienie najważniejszych wyników, podsumowanie i wnioski, spis rysunków i bibliografię.

Po załączonych wydrukach publikacji znajduje się Suplement ze streszczeniem rozprawy w języku polskim i angielskim oraz wykaz dorobku naukowego Autorki wraz z informacją o Jej działalności popularyzującej naukę. W mojej opinii do suplementu powinno też być dołączone krótkie CV, co ułatwiłoby prześledzenie kariery naukowej kandydatki i nie zmuszało do szukania informacji w innych źródłach. Pani mgr Iwona Budziak-Wieczorek jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego i po uzyskaniu stopnia magistra rozpoczęła pracę w Katedrze Chemii, Wydziału Nauk o Żywności i Biotechnologii Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie. Jak wynika ze spisu publikacji i listy zajęć dydaktycznych, cała aktywność zawodowa kandydatki związana jest z chemią i dlatego rozpoczęcie procedury doktoryzowania w dyscyplinie nauki chemiczne jest jak najbardziej uzasadnione.

Przedstawione w doktoracie publikacje podzielić można na dwie grupy różniące się zarówno celem i obiektem badań, jak i zastosowanymi metodami badawczymi. Pierwsze trzy publikacje opisują badania kokryształów naturalnych flawonoidów z substancjami uznawanymi za farmakologicznie bezpieczne. Kokryształy te były otrzymywane w celu zwiększenia biodostępności składowej polifenolowej jako efekt poprawienia rozpuszczalności. Oprócz skutecznej metody otrzymania zaplanowanych układów supramolekularnych przeprowadzono ich pełną charakterystykę poprzez wyznaczenie struktur krystalicznych, uzupełnioną o badania spektroskopowe i fizykochemiczne. Ostatnia publikacja opisuje oddziaływanie polioli z mono i dwuwarstwowymi błonami lipidowymi.

Publikacja pierwsza dotyczy badań strukturalnych kokryształu (-)-epikatechiny z kwasem barbiturowym. W części niezależnej komórki elementarnej o symetrii $P1$, znajdują się dwie cząsteczki epikatechiny, dwie cząsteczki kwasu barbiturowego i trzy cząsteczki wody. Cząsteczki obu koformatorów ułożone są w sieci krystalicznej warstwowo i oddziałują ze sobą poprzez sieć wiązań wodorowych bezpośrednich lub za pośrednictwem cząsteczek wody. Badania strukturalne rozszerzono o analizę powierzchni Hirshfelda, wykonano widma Ramana i testy rozpuszczalności. Epikatechina posiada dość dobrą rozpuszczalność

w wodzie, ale przez to słabo przenika przez błony komórkowe. Asocjacja z kwasem barbiturowym może poprawić ten parametr jako jeden z warunkujących biodostępność.

Publikacja druga opisuje nieokreśloną wcześniej strukturę kardamoniny - bioaktywnego składnika kardamonu. Doktorantce udało się uzyskać kryształy kardamoniny w układzie jednoskośnym w grupie przestrzennej $P2_1/c$. W części asymetrycznej znajdują się dwie cząsteczki o odmiennej konformacji. Badania strukturalne zostały rozszerzone o obliczenia teoretyczne, w których wykazano, że w kryształach występują dimery odpowiadające układom o najniższych obliczonych energiach. W celu zbadania właściwości spektroskopowych kardamoniny w wodzie i mieszaninie woda / etanol zarejestrowano i obliczono teoretycznie widma elektronowe absorpcyjne i fluorescencyjne. Asocjacja kardamoniny do struktury dimerycznej zmniejsza rozpuszczalność i pogarsza biodostępność.

Trzecia publikacja, opisująca otrzymanie i badania strukturalne kokryształów ksantohumolu z farmaceutycznie akceptowanymi koformerami: nikotynamidem, acetamidem, kofeiną i glutarimidem jest najbardziej obszerna i moim zdaniem najbardziej wartościową z pośród włączonych do doktoratu prac. Wszystkie otrzymane kokryształy poprawiają rozpuszczalność ksantohumolu w porównaniu do czystego chalkonu. Badania strukturalne oparte na dyfrakcji promieni rentgenowskich na monokryształach uzupełnione zostały o widma FTIR i Ramana oraz pomiary rozpuszczalności. Niektóre bardzo ciekawe analizy, jak widma proszkowe (rejestrowane z kapilary na dyfraktometrze monokrystalicznym), analiza powierzchni Hirshfelda i analiza głównych składowych PCA nie zostały dołączone do kopii publikacji i stanowią materiał uzupełniający zdeponowany u wydawcy. Na szczęście czasopismo *Molecules* jest dostępne *on line* i można było bez problemu do nich dotrzeć.

Czwarta publikacja dotyczy badania oddziaływań erytrytolu, ksylitolu i mannitolu z modelową membraną zbudowaną z 1,2-dimiristoilo-sn-glicero-3-fosfocholiny (DMPS). Opisuje inne podejście do zwiększenia biodostępności kiedy ograniczeniem nie jest rozpuszczalność związku, ale jego zdolność do penetracji błony komórkowej. Dlatego też zastosowano zupełnie inny zestaw technik badawczych. Do badania oddziaływań poliolei z trawami DMPS zastosowano: technikę monowarstw Langmuira, różnicową kalorymetrię skaningową (DSC), FTIR, izotermalny pomiar ściśliwości. Morfologie monowarstw określono za pomocą mikroskopii kąta Brewstera (BAM). Na podstawie tych pomiarów zaproponowano model oddziaływania i wykazano, że poliole o krótkim łańcuchu węglowym mogą wnikać pomiędzy łańcuchy cholinowe monowarstwy lipidowej, natomiast dłuższe tworzą warstwę na ich powierzchni. Moim zdaniem, ze względu na inną metodykę włączenie tej publikacji do doktoratu nie było konieczne. Pozostałe prace stanowią na tyle cenny i ambitny materiał, że spełniają w pełni kryteria stawiane pracom doktorskim. Z drugiej strony rozumiem decyzję włączenia tej publikacji, gdyż wpisuje się ona w kryteria poprawy biodostępności i dodatkowo

pokazuje, że pani Iwona Budziak-Wieczorek dysponuje szerokim warsztatem badawczym, nieograniczającym się tylko do technik z zakresu rentgenografii strukturalnej i spektroskopii.

Recenzowanie doktoratu opartego o publikacje, które przeszły proces oceny przez recenzentów czasopism, jest z oczywistych względów dużym ułatwieniem, gdyż materiał doświadczalny został już wyselekcjonowany i poddany weryfikacji. Bardzo pozytywnie oceniam komentarz w języku polskim, który pokazuje, że doktorantka bardzo dobrze przekazuje informacje naukowe w ojczystym języku. Ta część rozprawy bardzo dobrze wprowadza czytelnika w zakres i metodykę badań bez powielenia informacji z publikacji oraz stanowi bardzo dobre ich uzupełnienie i rozszerzenie.

Chciałbym się odnieść do oceny całości dorobku naukowego doktorantki. Bardzo pozytywnie oceniam cały dorobek doktorantki. Jej zaangażowanie nie tylko w pracę naukową ale i dydaktyczną oraz organizacyjną. Nie jest to wymagane w typowych recenzjach prac doktorskich, ale ze względu na to, że ogólny dorobek pani mgr Iwony Budziak-Wieczorek znacznie przewyższa ten wybrany do rozprawy, to uważam, że powinienem go również ocenić. Oprócz prac włączonych do doktoratu, pani Iwona jest współautorką jeszcze 7 prac opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Jest współautorką trzech monografii naukowych i rozdziałów w kolejnych dwu monografiach. Prezentowała swe badania na konferencjach naukowych zarówno w formie wystąpień ustnych jak i posterów. Pozyskiwała fundusze na badania w ramach grantów wydziałowych. Oprócz zaangażowania w prace badawcze, prowadziła szereg zajęć dydaktycznych i brała udział w kolejnych edycjach Lubelskiego Festiwalu Nauki.

W podsumowaniu stwierdzam, że pani Iwona Budziak-Wieczorek przedstawiła rozprawę doktorską posiadającą wysokie walory poznawcze. Doktorantka wykazała rozległą wiedzę z zakresu badań strukturalnych. Dodatkowo dysponuje solidnym i różnorodnym warsztatem eksperymentalnym, właściwie dobierając metody do rozwiązywania postawionych problemów badawczych. Uzyskane wyniki są oryginalne i stanowią niewątpliwie nowość naukową.

Zarówno opublikowane prace, jak i autoreferat w języku polskim napisane są bardzo dobrym językiem naukowym. Liczba i różnorodność odnośników literaturowych koresponduje z wysokim poziomem prezentowanych badań. Czytając pracę widać, że autorka wnikliwie śledziła literaturę w całym okresie wykonywania badań. Znaczna część odnośników literaturowych w autoreferacie pokrywa się z referencjami publikacji, ale przy takiej formie doktoratu jest to naturalne.

Stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska pani mgr Iwony Budziak-Wieczorek spełnia wszelkie warunki stawiane pracom doktorskim niezbędne do nadania stopnia naukowego doktora zgodnie z Ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668) oraz wymagania szczegółowe zawarte w Uchwale nr.

3.3II/2019 Rady Instytutu Nauk Chemicznych Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, dlatego stawiam wniosek o dopuszczenie pani magister Iwony Budziak-Wieczorek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie rozprawy, uzasadniając swój wniosek poziomem merytorycznym prac włączonych do rozprawy, o czym świadczy wysoki współczynnik oddziaływania czasopism, w których te artykuły zostały opublikowane.

Grzegorz Bujak