



Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej
Prof. dr hab. Zbigniew J. Kamiński

Łódź 07 09. 2023.

Ocena rozprawy habilitacyjnej i całokształtu dorobku naukowego dr **Jana Kobierskiego**
tytuł rozprawy habilitacyjnej:

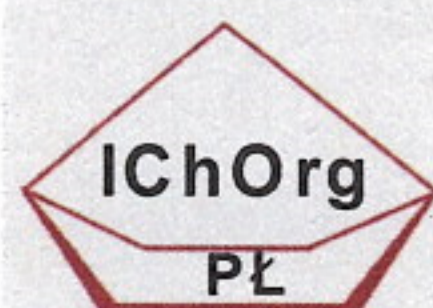
„Analiza oddziaływań międzycząsteczkowych związków aktywnych biologicznie z wykorzystaniem metod chemii obliczeniowej jako narzędzi wspierających poszukiwanie i ocenę potencjału terapeutycznego”

Wprowadzenie

Dr Jan Kobierski jest absolwentem Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Tytuł magistra fizyki o specjalności fizyka medyczna uzyskał w 2009 roku na podstawie pracy magisterskiej zatytułowanej: „Badania relaksacyjne NMR procesów utleniania osocza krwi”. Bezpośrednio po jego uzyskaniu podjął studia doktoranckie na Wydziale Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Tematyka badawcza w okresie przed uzyskaniem doktoratu koncentrowała się na poznaniu efektów solwatacji DNA z zastosowaniem metod spektroskopii NMR. Prowadzone badania zaowocowały 3 publikacjami oraz 10 wystąpieniami na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Stopień naukowy doktora nauk fizycznych w zakresie nauk biofizycznych uzyskał w roku 2014 po obronie rozprawy doktorskiej zatytułowanej „Badanie hydratacji polimerów przewodzących na bazie kompleksów Zakładzie Radiospektroskopii Instytutu Fizyki UJ. W latach 2014-2016 został zatrudniony jako asystent w Zakładzie Farmakokinetiki i Farmacji Fizycznej Collegium Medicum UJ. Po powrocie ze stażu podoktorskiego w 2017 roku znalazł zatrudnienie w Instytucie Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie jako wykonawca w projekcie realizowanym w ramach grantu finansowanego przez NCN. W latach 2017-2019 podjął pracę w Zakładzie Biofizyki Farmaceutycznej UJ CM, początkowo jako asystent a później, w okresie od 2019 do chwili obecnej, także, jako adiunkt. Analiza ścieżki rozwoju naukowego dowodzi, że dr Jan Kobierski uzyskał dobre przygotowanie do podjęcia samodzielnie prowadzonych prac badawczych.

Dorobek stanowiący osiągnięcie naukowe

Dorobek publikacyjny stanowiący osiągnięcie naukowe przedstawione w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego obejmuje 10 publikacji z listy filadelfijskiej oznaczonych jako H2-H11 i jedną publikację pogładową oznaczoną jako H1. Przedstawia ona rozległy obszar zastosowań wprowadzonego przez Israelachvili parametru krytycznego upakowania (CPP) oddziaływań międzycząsteczkowych i sił działających na powierzchniach oraz prezentuje przydatność metod obliczeniowych do symulacji widm złożonych układów biologicznie ważnych. Uzupełnienie cyklu publikacyjnego stanowi 35 stronicowy komentarz zawarty w Autoreferacie. W jego wstępnej części zawarte jest obszerne omówienie stosowanych metod obliczeniowych, w szczególności teorii funkcjonu gęstości oraz dynamiki molekularnej wykorzystywanych w pracy badawczej. Wraz z publikacją H1 stanowią one dobrze przemyślane wprowadzenie do cyklu 10 prac badawczych będących podstawą osiągnięcia naukowego.



Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; fax 042 636 55 30; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583





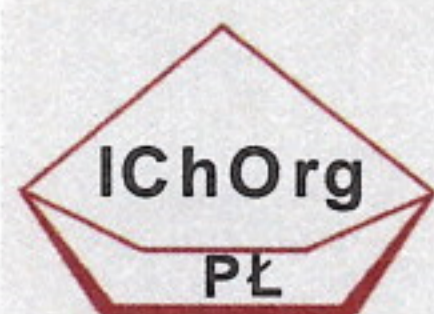
Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej
Prof. dr hab. Zbigniew J. Kamiński

Moje szczególnie wysokie uznanie wzbudził wybór przez Habilitanta tematyki umiejscowionej w tak trudnym obszarze badawczym jakim są oddziaływania słabe. Oddziaływania w tym obszarze, z uwagi na niewielkie wartości sił składowych prowadzących do uporządkowania i równocześnie gwałtowny spadek entropii towarzyszący uporządkowaniu, jest szczególnie trudny do pomiarów. Podejście zastosowane przez Habilitanta polegające na aplikacji narzędzi właściwych chemii obliczeniowej, udoskonalanie technik pomiarowych i następnie wykorzystanie wyników pomiarów uzyskiwanych ulepszonymi metodami eksperymentalnymi do krytycznej weryfikacji obliczeń uznaję za szczególnie wartościowe. Relacje pomiędzy wynikami obliczeń i modelami eksperymentalnymi były weryfikowane technikami monowarstw Lagmuira, pomiarów elektrycznego potencjału powierzchniowego, mikroskopii kąta Brewstera BAM i AFM, refleksyjno-absorpcyjnej spektroskopii w podczerwieni z modulacją polaryzacji PM-IRRAS, nanospektroskopii w podczerwieni połączonej z mikroskopią sił atomowych i AFM-IR, fourierowskiej spektroskopii osłabionego całkowitego odbicia w podczerwieni ATR-FTIR oraz spektroskopii Ramana. Wyniki eksperymentalne uzyskiwane były we współpracy z Zakładem Chemii Ogólnej Uniwersytetu Jagiellońskiego, Zakładem Fizyki Nanostruktur i Nanotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego oraz Zakładem Fizyki Doświadczalnej Układów Złożonych Instytutu Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk. Podjęte badania zmierzały do poznania oddziaływania pomiędzy lipidami błonowymi oraz ich oddziaływań z produktami procesów patologicznych, związkami dostarczanymi z pożywieniem, terapeutykami lub innymi oraz analizie zmian w obrębie DNA.

Badania oddziaływań międzycząsteczkowych amfifilowych związków budujących błony komórkowe opisane w publikacjach [H1,H2] pozwoliły na opracowanie uniwersalnej metodyki wyznaczania wartości parametru krytycznego upakowania. Zbadane została również orientacja grup hydroksylowych bolaamfifilowych oksysteroli w modelu błony komórkowej oraz oddziaływania 25-OH oksysterolu z fosfatydylocholiną, fosfatydyloetanolaminą, sfingolipidami (sfingomieliną i gangliozydem) i cholesterolem. Uzyskane wyniki zostały opisane w publikacjach [H3,H4,H5]. Zbadany został również wpływ oddziaływań cholesterolu z oksysterolami zawierającymi grupę hydroksylową w pozycjach 25-OH, 7 β -OH oraz 7-K na tratwy lipidowe [H6]. Wyniki tych badań pozwoliły sformułować wniosek, że 7-K, ze względu na swoje wysokie powinowactwo do cholesterolu, jest zdolny do wbudowywania się w strukturę tratw, ale nie jest zdolny do wypychania cząsteczek cholesterolu. Ponadto, włączenie do tratwy lipidowej w skutek konkurencja ze sfingomieliną w tworzeniu kompleksów z cholesterolem rozdzieleniem faz.

W pracach [H7,H9] przedstawiono wyniki poszukiwań uniwersalnego modelu teoretycznego pozwalającego obliczyć wartości momentu dipolowego cząsteczek o dowolnej budowie, tworzących monowarstwę. Badano orientację lipidów tworzących błonę komórkową. Zbadano wpływ kompresji membrany na stan fizyczny lipidów takich jak fosfatydylocholina, fosfatydyloetanolaminy i sfingolipidy. Wyznaczono momenty dipolowe wymienionych lipidów używając równania Helmholtza. Wyliczono wkład fragmentu polarnego i apolarnego na momenty dipolowe dla optymalizowanych geometrii wyliczonych dla badanych układów. Rozbieżności wyników obliczeń i danych eksperymentalnych zostały usunięte poprzez zastosowanie nowej metodologii korelującej



Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; fax 042 636 55 30; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej
Prof. dr hab. Zbigniew J. Kamiński

wyniki modelowania molekularnego (DFT) z danymi eksperymentalnymi metodą regresji wielorakiej.

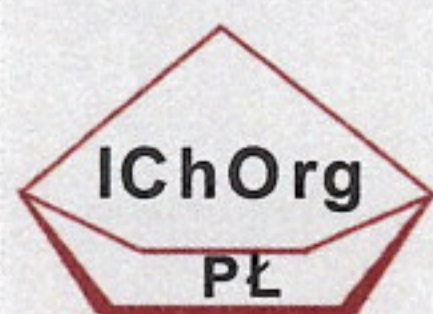
W oparciu o przedstawioną powyżej metodykę badawczą z powodzeniem wyjaśniono mechanizm działania 1-(perfluoroheksylo)oktanu stosowanego jako nośnik zwiększający dostępność cyklosporyny A do wewnętrznej warstwy filmu łożowego [H8]. Organizację cząsteczek w warstwie, aktywności powierzchniowej oraz termodynamiki filmu łożowego zbadano wykorzystując technikę monowarstw Langmuira, mikroskopię BAM oraz AFM, a także nanospektroskopię w podczerwieni (AFM-IR).

W pracy [H9] zaprezentowano ogólną procedurę interpretacji elektrycznego potencjału powierzchniowego mono-warstw Langmuira w oparciu o model trójwarstwowego kondensatora (fragment lipofilowy amfifila-fragment hydrofilowy amfifila-warstwa wody). Jej szczególną zaletą jest wszechstronny zakres zastosowań, niezależny od struktury amfifilów i rodzaju uporządkowania monowarstwy. Opracowana metodologia została z powodzeniem zastosowana do badań nietypowych związków powierzchniowo czynnych takich jak: 1-(perfluorodecylo)dekan i jego pochodne podstawionych we fragmencie węglowodorowym grupami: hydroksylową, tiolową i karboksylową. Celem tych prac było ustalenie jaką orientację względem powierzchni międzyfazowej przyjmują cząsteczki w formowanej monowarstwie oraz wyznaczenie składowych prostopadłych do powierzchni międzyfazowej elektrycznych momentów dipolowych części polarnych i niepolarnych cząsteczek.

Tematyka badawcza dwóch kolejnych prac jest odmienna od poprzednio omawianych; jest bowiem poświęcona zmianom struktury DNA wywołanymi procedurami terapeutycznymi stosowanymi w chorobach nowotworowych. W pracy [H10] wykorzystana została nanospektroskopia w podczerwieni (AFM-IR) do zbadania różnic pomiędzy występującymi w jądrach dwoma postaciami chromatyny: chromatyny skondensowanej – heterochromatyny i luźnej – euchromatyny oraz do uzyskania widma z pojedynczego chromosomu. Kluczową sprawą było również ustalenie który z ligandów kompleksu platyny Pt-103 ulega odszczepieniu w trakcie koordynowania do DNA. W oparciu o obecność pasm charakterystycznych dla fragmentu CH₂ i pasm charakterystycznych dla pierścienia tetrafluorofenyloвого ustalono sposób wiązania leku w obrębie chromosomu. Zaprezentowane podejście oparte o spektroskopię AFM-IR ma charakter ogólny, może być wykorzystane do wykrywania miejsc ekspresji/supresji genów w całym genomie i stać się nowym narzędziem w diagnostyce chorób nowotworowych.

Ostatnia z cyklu prac stanowiących osiągnięcie badawcze [H11] poświęcona jest badaniu szlaku uszkodzeń DNA poddanego działaniu promieniowania protonowego. Obliczenia DFT i optymalizacja geometrii oligomeru AGAGCTCT uzupełniona symulacją widma ramanowskich połączona z analizą eksperymentalnych widm Ramana po ekspozycji na protony pozwoliła na identyfikację fragmentów DNA (cytozyna-guanina) jako szczególnie podatnych na uszkodzenia. Eksperymentalne potwierdzenie poprawności obliczeń i symulacji po raz kolejny dowiodło biegłości Habilitanta w tworzeniu matematycznego modelu nawet najbardziej złożonych struktur biologicznych i znaczenia tak efektywnie rozwijanej metodyki badawczej.

Sumaryczny Impact Factor publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego jest wysoki i wynosi 48.245. Fakt ten wskazuje, że wyniki badań zostały pozytywnie



Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; fax 042 636 55 30; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej
Prof. dr hab. Zbigniew J. Kamiński

ocenione i opublikowane w wiodących czasopismach. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w 3 publikacjach Habilitant występuje jako autor korespondujący, a w 4 jako pierwszy autor publikacji. W przedstawionym dorobku, jedno-nazwiskowa jest tylko jedna publikacja (poglądowa, H1). Wszystkie pozostałe są publikacjami wielo-autorskimi. Fakt ten jest jednak w pełni zrozumiały jeśli uwzględnić rozległość i złożoność podjętej tematyki badawczej, której realizacja możliwa jest wyłącznie poprzez interdyscyplinarne prace prowadzone we współpracujących ze sobą dużych zespołach badawczych skupiających specjalistów z różnych dziedzin nauki. Nie ma jednak problemu z dokonaniem oceny wkładu własnego Habilitanta i stwierdzeniem Jego samodzielności naukowej w oparciu o analizę merytoryczną dorobku. Dodatkową dokumentacją są załączone oświadczenia osób współpracujących, jednoznacznie wskazujące na Jego wiodącą rolę i określające udziały pozostałych współautorów publikacji.

Uzupełnienie dorobku naukowego przedstawionego w recenzowanym osiągnięciu naukowym stanowią 3 publikacje dokumentujące udział w pracach badawczych przed uzyskaniem stopnia doktora i 9 publikacji prezentujących wyniki badań prowadzonych po doktoracie nie wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, o dobrym sumarycznym IF 53,783 oraz 6 streszczeń komunikatów zamieszczonych w materiałach pokonferencyjnych oznaczonych jako K1-K6. Wysoką wartość dorobku przed-habilitacyjnego potwierdza fakt 125 cytowań.

Działalność dydaktyczna i kształcenie kadry

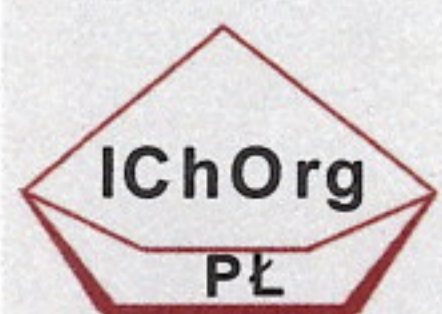
Za znaczący uznać należy wkład na rzecz dydaktyki i kształcenia kadry. Obejmuje on prowadzenie:

- ćwiczeń z biofizyki i informatyki dla studentów farmacji,
- ćwiczeń i seminariów z biofizyki medycznej oraz ćwiczeń z technologii informacyjnych i statystyki medycznej dla studentów analityki medycznej,
- opracowanie i prowadzenie wykładów i ćwiczeń z matematyki, ćwiczeń z przedmiotu statystyka i koordynowanie dydaktyki w wymienionym obszarze dydaktycznym dla studentów analityki medycznej,
- współautorstwo skryptów do statystyki, skryptu do ćwiczeń z biostatystyki adresowanego do doktorantów oraz opracowanie innych materiałów dydaktycznych,
- udział w przygotowaniu materiałów dydaktycznych prowadzenie ćwiczeń z farmakokinetyki.

Na pozytywną ocenę zasługuje również aktywność dydaktyczna polegająca na wypromowaniu 2 prac magisterskich w dziedzinie analityki medycznej i jednej w obszarze kosmetologii.

Aktywność organizacyjna i udział w programach naukowych.

Wysoko należy również ocenić działania zapewniające finansowanie badań i tym samym zapewniające warunki rozwój zespołu badawczego. Po uzyskaniu stopnia doktora kierował zespołem realizującym projekt „Optymalizacja techniki TERS do obrazowania tratw lipidowych w błonach biologicznych”. NCN Miniatura 5, 2021/05/X/ST4/00264 i jako wykonawca brał udział w realizacji projektu „Rola chromatyny w powstawaniu aberracji chromosomowych”. NCN Sonata 7, 2014/13/D/NZ1/01014.



Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; fax 042 636 55 30; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583





Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Organicznej
Prof. dr hab. Zbigniew J. Kamiński

Współpraca naukowa z ośrodkami zagranicznymi

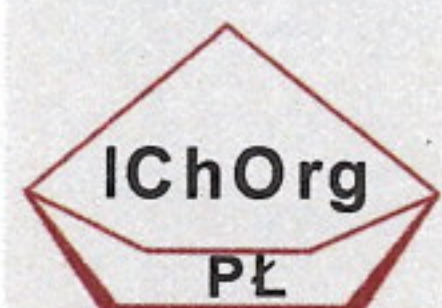
Kontakty z zagranicznymi ośrodkami naukowymi obejmują dwa wyjazdy stażowe do grupy profesora Hartwiga Peemoellera. Krótkoterminowy wyjazd jako „*Research Assistant*” University of Waterloo w Kanadzie w okresie przed uzyskaniem doktoratu i półroczny pobyt na tym samym Uniwersytecie jako „*Postdoctoral Fellow*” w okresie: 1 czerwca 2016 – 30 listopada 2016. Badania prowadzone na stażach koncentrowały się na wykorzystaniu technik spektroskopowych w badaniach wymiany chemicznej protonu i na zastosowaniu nanostożków węglowych jako nośników leków przeciwnowotworowych. Uzyskany dorobek po-stażowy obejmuje dwie prezentacje konferencyjne.

Podsumowanie

Stwierdzam, że wyniki badań dr Jana Kobierskiego stanowią zwartą tematycznie całość, są interesujące i wartościowe z naukowego punktu widzenia, zostały opublikowane w poczytnych czasopismach naukowych co zapewniło im szeroki odbiór mierzony znaczącą liczbą cytowań. Tematyka badawcza podjęta w rozprawie, zmierzająca do poznania mechanizmów rządzących oddziaływaniami słabymi, należy do szczególnie trudnych i szczególnie ważnych dla zrozumienia podstawowych procesów biologicznych. Sprawne łączenie metod chemii obliczeniowej z wysoce zaawansowanymi eksperymentalnymi technikami badawczymi dowodzi rozległości zainteresowań badawczych i dobrego przygotowania do prowadzenia samodzielnych prac badawczych. Znaczny dorobek naukowy uzyskany w obszarze badawczym nie wchodzącym w skład rozprawy habilitacyjnej stanowi dodatkowy dowód rozległości zainteresowań badawczych. Wkład Habilitanta w sferze planowania cyklu badań, realizacji eksperymentów jak i finalnej interpretacji wyników we wszystkich stadiach procesów badawczych potwierdzają w pełni załączone oświadczenia współautorów publikacji. Uzyskane osiągnięcia naukowe (w tym cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych i w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” oraz inne osiągnięcia Kandydata spełniają warunki określone w art. 219 ust.1 pkt. 2 w. w. ustawy.

Wysoce pozytywna ocena rozprawy habilitacyjnej, całości dorobku naukowego, biegłości w planowaniu i realizacji badań, umiejętności nawiązywania owocnej współpracy oraz znaczącej aktywności naukowej doktora Jana Kobierskiego realizowanej w wielu jednostkach naukowych upoważnia mnie do stwierdzenia, że wszystkie wymogi określone w art. 219 ust.1 pkt 3 w. w. ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce są w pełnym zakresie spełnione.

Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie dr Jana Kobierskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk farmaceutycznych.



Instytut Chemii Organicznej
90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A-27
Tel. 042 636 25 42; fax 042 636 55 30; www.p.lodz.pl
NIP: 727 002 18 95; Regon: 000001583

