



Politechnika Łódzka

Wydział Chemiczny

Łódź 05. 05. 2019

Prof. dr hab. Elżbieta Sochacka
Instytut Chemii Organicznej
Wydział Chemiczny Politechniki Łódzkiej
e-mail: elzbieta.sochacka@p.lodz.pl
tel. 42 6313155

OCENA

całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego, organizacyjnego oraz rozprawy
habilitacyjnej dr Karoliny Pułki-Ziach
**„Helikalne foldamery oligomocznikowe jako strukturalne i funkcjonalne mimetyki
peptydów i białek”**

w związku z wnioskiem o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Dr Karolina Pułka-Ziach uzyskała stopień doktora nauk chemicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego w roku 2007 na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „*Synteza i zastosowanie cyklicznych pochodnych tryptofanu do otrzymywania analogów peptydów biologicznie czynnych*”. Promotorem rozprawy doktorskiej, jak również pracy magisterskiej „*Badanie agregacji fragmentu 109-126 białka prionowego*”, obronionej w 2002 roku w Kolegium Międzywydziałowych Indywidualnych Studiów Matematyczno-Przyrodniczych UW, była prof. dr hab. Aleksandra Misicka-Kęsik. Rozprawa doktorska i praca magisterska zostały uznane za wyróżniające. Cała dotychczasowa kariera zawodowa dr Pułki-Ziach, zatrudnionej od września 2007 na stanowisku adiunkta, wyłączając ponad dwuletni staż podoktorski w grupie prof. Gillesa Guicharda (2011-2013, Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB), Université de Bordeaux, Francja), krótkoterminowe pobyty (2 razy po 3 m-ce) w laboratorium prof. Dirka Tourwe (Vrije Universiteit Brussel, Belgia) oraz przerwę w aktywności zawodowej z racji urodzenia dziecka (listopad 2014 - lipiec 2016), związana jest z jednym miejscem pracy – Wydziałem Chemii Uniwersytetu Warszawskiego.

Ocena całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego

Zainteresowania dr Karoliny Pułki-Ziach, od początku jej działalności naukowej, dotyczą problemów syntezy modyfikowanych peptydów oraz zróżnicowanych mimetyków peptydów i białek otrzymywanych w celu poznania i zrozumienia zależności pomiędzy ich budową chemiczną a szerokim wachlarzem właściwości fizykochemicznych i możliwości oddziaływań w układach biologicznych. Tej tak szeroko ujętej tematyki dotyczyły zarówno badania agregacji fragmentów β -amyloidu i białka prionowego oraz syntezy pochodnych aminokwasów, które można włączać w sieć polimerową, jak i badania foldamerów oligomocznikowych i ich pochodnych prowadzone w trakcie pobytu w laboratorium prof. Gillesa Guicharda, a po powrocie ze stażu podoktorskiego, kontynuowane i twórczo rozwijane w macierzystej jednostce. Ponadto, ważnym nurtem tematycznym realizowanym przez dr Karolinę Pułkę-Ziach były badania prowadzone w kierowanym przez prof. Aleksandrę Misicką-Kęsik zespole

Chemii Peptydów (Wydział Chemii, UW), związane z opracowaniem syntezy nowych cyklicznych pochodnych tryptofanu, w tym również z wykorzystaniem reakcji Picteta-Spenglera. W zastosowaniu tej reakcji dr Pułka-Ziach stała się ekspertem, o czym świadczy fakt zaproszenia do napisania artykułu przeglądowego do *Current Opinion in Drug Discovery and Development*.

Dotychczasowe wyniki badań ze współudziałem dr Karoliny Pułki-Ziach zostały zawarte w 21 publikacjach, zamieszczonych w prestiżowych czasopismach z Listy Filadelfijskiej, w tym 18 prac zostało opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora. O jakości publikacji może świadczyć łączny impact factor (IF), który wynosi 135.61, co daje bardzo dobrą średnią 6,5 na jedną pracę. Publikacje były cytowane 217 razy (z wyłączeniem autocytowań). Indeks Hirscha Habilitantki wynosi 9 (wg bazy Web of Science z dnia 28.01.2019). Potencjał aplikacyjny prowadzonych badań odzwierciedla współudział dr Karoliny Pułki-Ziach w dwóch międzynarodowych zgłoszeniach patentowych: "Quaternary assemblies of water-soluble non-peptide helical foldamers, their use and production there of" (zgłoszenie 01.09.2016) oraz "Foldamer helix bundle-based molecular encapsulation" (zgłoszenie 31.08.2016). Ponadto Habilitantka jest współautorką (łącznie 35) prezentacji konferencyjnych, w tym 6-ciu komunikatów ustnych, przedstawionych na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznie związanych z prowadzonymi badaniami.

Powyższe dane wyraźnie wskazują, że aktywność naukowa dr Karoliny Pułki-Ziach jest znacząca i zasługuje na wysoką ocenę.

W trakcie studiów doktoranckich i po uzyskaniu stopnia doktora, Habilitantka była zaangażowana w różne projekty badawcze, początkowo jako wykonawca (3 projekty), potem jako kierownik projektów finansowanych przez macierzysty Wydział Chemii, a obecnie jako kierownik finalizuje badania do przyznanego przez NCN w 2015 roku, w ramach edycji Opus 10, grantu "Helikalne foldamery jako związki modelowe do badania daleko zasięgowego transportu elektronów". Co istotne, ostatnio dr Karolina Pułka-Ziach uzyskała środki finansowe z NCN, w konkursie wspierającym projekty mające na celu powołanie nowego zespołu badawczego (Sonata bis 7), na projekt "Foldamerowe mimetyki alfa helis - synteza, samoorganizacja i rozpoznanie molekularne", do realizacji w latach 2018-2023.

Habilitantka ma również znaczące doświadczenie dydaktyczne. Prowadziła i prowadzi różnorodne zajęcia, głównie z chemii organicznej (zajęcia seminaryjne, laboratorium, przygotowywanie pytań na test licencjacki). Była promotorem dwóch i opiekunem pięciu prac magisterskich oraz kierownikiem 6-ciu prac licencjackich. Pełniła również funkcje promotora pomocniczego w zakończonym przewodzie doktorskim. Warty podkreślenia jest fakt współpracy z Komitetem Głównym Olimpiady Chemicznej oraz udział w pracach Krajowego Funduszu na rzecz Dzieci.

Dorobek organizacyjny Habilitantki obejmuje udział w pracach Komitetu Organizacyjnego XIX Polskiego Sympozjum Peptydowego (przygotowanie książki abstraktów). Jest członkiem European Peptide Society (od 2007 roku).

Dr Karolina Pułka-Ziach za swoje badania i działalność dydaktyczną była kilkakrotnie nagradzana. Z nominacji studentów uzyskała nagrodę dydaktyczną II stopnia Rady Wydziału Chemicznego. Była beneficjentką stypendium w ramach programu „Nowoczesny Uniwersytet – kompleksowy program wsparcia dla doktorantów i kadry dydaktycznej Uniwersytetu

Warszawskiego". W 2018 roku uzyskała nagrodę naukową im. Antoniego Grabowskiego dla pracownika Wydziału Chemii UW.

W podsumowaniu stwierdzam, że aspekt aktywności zawodowej Kandydatki obejmujący umiejętność pozyskiwania funduszy na badania, zaangażowanie w proces dydaktyczny na Wydziale, a także udział w kształceniu dzieci i młodzieży, zasługuje na wysoka ocenę.

Ocena jednotematycznego cyklu publikacji „Helikalne foldamery oligomocznikowe jako strukturalne i funkcjonalne mimetyki peptydów i białek”

Ocena zgodności z wymogami formalnymi

Jako podstawę postępowania habilitacyjnego dr Karolina Pułka-Ziach przedstawiła 9 prac (H1-H9) opublikowanych w okresie 2012-2019, w bardzo dobrych czasopismach o zasięgu światowym (*Nature Chemistry, Journal of the American Chemical Society, Chemical Sciences, Nanoscale, Chemical Communication, Organic Letters, Journal of Organic Chemistry*). Wskaźnik cytowań (IF) prac zaliczonych do cyklu habilitacyjnego jest imponujący i wynosi 81.55 (średni IF na publikację 9.06). Publikacje te były cytowane 73 razy. Spośród przedstawionych prac, 8 jest współautorskich, a jedna monoautorska opublikowana w *Journal of Peptide Science*. W większości prac współautorskich (6 publikacji), autorem korespondencyjnym jest prof. Gilles Guichard, u którego Habilitantka przebywała na stażu podoktorskim i z którym współpraca jest kontynuowana po powrocie do macierzystej uczelni. W pozostałych 3 publikacjach autorem do korespondencji jest dr Karolina Pułka-Ziach.

Materiały złożone przez Habilitantkę zawierają wymagane oświadczenia współautorów, określające zakres ich udziału w publikacjach będących przedmiotem postępowania habilitacyjnego. Habilitantka również sama starannie opisała swój wkład w poszczególne prace. Z opisów tych wynika jednoznacznie, że w publikacjach współautorskich z grupą prof. Guicharda, (H1-H5, wykonanych w ramach programu stażu podoktorskiego), gdzie znaczącą część stanowią badania strukturalne, dr Karolina Pułka-Ziach jako chemik odgrywała znaczącą rolę w pracach syntetycznych, również na etapie projektowania badanych obiektów, a także w etapie opracowywania wyników. Natomiast, w pozostałych publikacjach (H6-H9), gdzie Habilitantka jest pierwszym autorem, a w pracach H6, H8 i H9 również korespondencyjnym, nie ma wątpliwości, że jej wkład koncepcyjny, eksperymentalny i edytorski w powstanie tych prac był wiodący.

Przedstawione prace świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu dr Pułki-Ziach do roli samodzielnego pracownika naukowego, podejmującego niezwykle ważne tematy badawcze z punktu widzenia poznawczego, jak i potencjalnych zastosowań. Przedstawiony do oceny materiał spełnia wszystkie wymogi formalne stawiane pracom habilitacyjnym.

Zakres i wartość merytoryczna rozprawy

Tematyka publikacji dr Karoliny Pułki-Ziach, wchodzących w cykl prac stanowiących podstawę wniosku habilitacyjnego, jest związana z badaniami nad syntezą i zastosowaniem foldamerów oligomocznikowych i ich pochodnych. Na zainteresowanie Habilitantki tym szczególnym rodzajem foldamerów znaczący wpływ miało uzyskanie stypendium podoktorskiego z funduszy europejskich (FP7-PEOPLE-2010-IEF-273224: PEOPLE, MARIE CURIE ACTIONS, Intra-European Fellowships) i ponad dwuletni pobyt w zespole prof. Gillesa Guicharda (Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB), Université de Bordeaux, Francja), światowej sławy uczonego w tej dziedzinie.

W trakcie pobytu stażowego, wykorzystując swoje doświadczenie w chemii peptydów, dr Karolina Pułka-Ziach twórczo włączyła się w badania nad opracowaniem i optymalizacją syntezy nowych bloków budulcowych, które następnie z powodzeniem zostały wykorzystane w syntezie oligomerów mocznikowych oraz hybryd mocznikowo- γ -amidowych przeprowadzonej na nośniku stałym, z zastosowaniem wspomaganie promieniowaniem mikrofalowym. Ważnym osiągnięciem Habilitantki jest opracowanie wydajnej metody otrzymywania karbaminianowych bloków budulcowych z grupą azydkową jako syntonem funkcji aminowej (publikacja H1). Przeprowadzona optymalizacja pozwoliła na zastosowanie tej metody również do otrzymywania mocznikowych monomerów z alifatycznymi łańcuchami bocznymi. Użyteczność opracowanej metodologii została potwierdzona poprzez syntezę sumarycznie 18-tu bloków budulcowych, dających na ich bazie możliwość wytworzenia zróżnicowanych obiektów oligomerowych, odpowiednio zaprojektowanych do dalszych badań strukturalnych, opisanych w publikacjach H2-H5.

Ponadto, w ramach kontynuowanej współpracy z zespołem prof. Guicharda, dr Karolina Pułka-Ziach przeprowadziła badania nad opracowaniem metodologii syntezy nowych pochodnych oligomoczników, zawierających ugrupowanie guanidynowe. Wykorzystane zostało zoptymalizowane postelongacyjne podejście syntetyczne, polegające na wprowadzeniu reszty guanidynowej w wyniku transformacji prekursorowego foldameru zawierającego ugrupowanie tiomocznikowe. Otrzymywanie oraz badania konformacyjne mimetyków oligomocznikowych z resztą guanidynową (CD, NMR) są przedmiotem pracy H7, w której Habilitantka jest pierwszym autorem. Ponadto interesujące wyniki tej pracy pozwoliły na zaprojektowanie nowych foldamerów i ich dalszych badań, które są przedmiotem prowadzonego obecnie przez dr Karolinę Pułkę-Ziach projektu Sonata bis (2018-2023).

Opanowanie warsztatu efektywnej chemicznej syntezy oligomoczników i ich pochodnych, dostępność zróżnicowanych bloków budulcowych stwarza szerokie możliwości badań ich struktury i zróżnicowanych właściwości fizykochemicznych. Foldamery oligomocznikowe, ze zdolnością do przyjmowania stabilnej, helikalnej struktury II rzędowej, możliwością wprowadzenia łańcuchów bocznych wszystkich aminokwasów, a jednocześnie odpornością na degradację proteolityczną, są szczególnie interesującymi mimetykami strukturalnymi peptydów i białek.

Habilitantka miała możliwość uczestniczyć w projektowaniu i optymalizacji sekwencji, a następnie w syntezie pierwszych rozpuszczalnych w wodzie foldamerów oligomocznikowych zdolnych do samoorganizacji do struktur wyższego rzędu, szczególnie do struktur IV-rzędowych typu *bundles* (publikacje H2, H4, H5). Okazało się, że stosunkowo niewielkie zmiany w strukturze I-rzędowej badanych związków, polegające na wzajemnych „przesunięciach” reszt hydrofobowych i hydrofilowych, prowadziły do zupełnie różnych struktur IV-rzędowych (zamknięte kapsuły vs. otwarte kanały) lub też do utraty zdolności samoorganizacji. Ponadto okazało się, że możliwe jest „wypełnienie” kapsuły utworzonej przez helisy oligomocznikowe cząsteczkami gościa, bez istotnych zmian wyjściowej struktury IV-rzędowej, co oznacza, że uzyskane wyniki mogą w przyszłości być wykorzystane np. do projektowania nowych systemów dostarczania leków.

Doświadczenia zdobyte w trakcie stażu podoktorskiego zaowocowały samodzielnym projektem Habilitantki związanym z zastosowaniem odpowiednio zaprojektowanych foldamerów oligomocznikowych jako mediatorów transportu elektronów, realizowanym na



Wydziale Chemii UW, w ramach prowadzonego grantu Opus. Badania nad tym zagadnieniem są opisane w pracach H6, H8 i H9. Ponieważ proces transportu elektronów jest zwykle badany po utworzeniu monowarstwy na powierzchni przewodzącej (najczęściej złota), zadanie syntetyczne związane z tym projektem polegało na opracowaniu syntezy oligomoczników zawierających kotwiczącą grupę –SH. Zadanie to zostało zrealizowane przez dr Karolinę Pułkę-Ziach z powodzeniem, poprzez syntezę dwóch serii oligomoczników - dimerów, tetramerów oraz heksamerów różniących się położeniem reszty cysteaminowej (publikacja H6) oraz obiektów o dłuższym łańcuchu głównym (do 12 reszt mocznikowych; publikacja H9). Ponadto, szczegółowym badaniom został poddany proces utleniania związków tiolowych do mostków disulfidowych (H8, monoautorska publikacja Habilitantki), co pozwoliło na dobór odpowiednich warunków, tak aby uniknąć niechcianej dimeryzacji. Finalnie, przeprowadzone różnorodne badania fizykochemiczne, w nawiązanej współpracy z grupą prof. Sławomira Sęka (Wydział Chemii, UW), wykazały, iż otrzymane oligomoczniki są zdolne do samoorganizacji na powierzchni w postaci monowarstw i wykazują szereg bardzo ciekawych właściwości, jeśli chodzi o stabilność oraz przewodnictwo. Można zatem sądzić, że helikalne oligomoczniki mogą w przyszłości znaleźć zastosowanie do projektowania nowych materiałów dla nanoelektroniki.

Dobór prac cyklu habilitacyjnego został dokonany przez dr Karolinę Pułkę-Ziach logicznie i konsekwentnie. Badania obejmują otrzymywanie bloków budulcowych, projektowanie i syntezę układów oligomerowych oraz zróżnicowane badania strukturalne i fizykochemiczne foldamerów oligomocznikowych i ich analogów. Przedstawione wyniki wykazują ważną dla prowadzenia badań naukowych wartość dodaną, uzyskaną w wyniku interdyscyplinarnej współpracy naukowej.

Uważam, że przedstawiony cykl habilitacyjny publikacji dr Karoliny Pułki-Ziach zawiera wiele ważnych wyników, które w istotny sposób poszerzają wiedzę na temat możliwości otrzymywania oraz właściwości foldamerów oligomocznikowych oraz ich pochodnych. Poznanie czynników mających wpływ na proces zwijania i samoorganizacji w struktury wyższego rzędu, w oparciu o odpowiednio zaprojektowane syntetyczne modelowe foldamery, jest fundamentalnym zagadnieniem z pogranicza chemii i biologii.

WNIOSEK KOŃCOWY

Dr Pułka-Ziach wykazała w swoich badaniach dojrzałość naukową, zdolność do samodzielnego rozwiązywania problemów badawczych i współpracy z innymi ośrodkami naukowymi oraz umiejętność zdobywania środków na badania naukowe. Posiada również znaczące doświadczenie w pracy dydaktycznej na wszystkich poziomach studiów.

W konkluzji stwierdzam, że przedstawiony do oceny wydzielony cykl publikacji, będący podstawą wniosku habilitacyjnego, dorobek naukowy oraz osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne dr Karoliny Pułki-Ziach spełniają w pełni kryteria stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora habilitowanego sformułowane w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 roku wraz z późniejszymi zmianami. Wnoszę zatem o dopuszczenie dr Karoliny Pułki-Ziach do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Elżbieta Sodercey