



prof. dr hab. Iwona Łakomska
Zespół naukowy *Chemia Bionieorganiczna i Koordynacyjna*
Wydział Chemii UMK
ul. Gagarina 7
87-100 Toruń
email: iwona.lakomska@umk.pl

Toruń, 30.04.2023 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Martyny Szymańskiej pt:

„Oddziaływanie nowych układów supramolekularnych z biocząsteczkami”

Recenzowana rozprawa doktorska mgr Martyny Szymańskiej stanowiąca podstawę w procedurze uzyskania stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne została wykonana na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu w Zakładzie Syntezy Nanostruktur Funkcjonalnych pod kierunkiem promotorki prof. dr hab. Violetty Patroniak i promotorki pomocniczej dr Marty A. Fik-Jaskółki. Rozprawa doktorska dotyczy istotnych problemów związanych z poznaniem mechanizmów wiązania wybranych biomolekuł ze związkami koordynacyjnymi jonów metali przejściowych zawierających w swojej strukturze zasady Schiffa. W świetle globalnego zagrożenia różnorodnymi nowotworami tematyka ta jest bardzo aktualna. Wydaje się, że tylko dogłębne poznanie mechanizmów transportu i oddziaływania potencjalnych cytostatyków z biomolekułami pozwoli opracować skuteczną terapię antynowotworową. Zgłębienie wiedzy właśnie w tym obszarze zainspirowało Doktorantkę do podjęcia badań, których podstawowym celem była synteza i charakterystyka strukturalna i fizykochemiczna nowej grupy związków koordynacyjnych jonów metali z wybranymi zasadami Schiffa, a także określenie sposobu ich oddziaływania z wybranymi biomolekułami (CT-DNA (*Calf-thymus* DNA) i BSA (*Bovine Serum Albumin*)). Właściwości biologiczne związków koordynacyjnych jonów metali modulowane są głównie za pośrednictwem ligandów, dlatego za uzasadnione uważam wprowadzenie do sfery koordynacyjnej zasad Schiffa, które świetnie nadają się do modelowania sfery koordynacyjnej jonów żelaza (II/III), srebra(I), miedzi(I) i niklu(II). Realizacja celów badawczych wymagała



przede wszystkim właściwego doboru ligandów organicznych, a następnie przeprowadzenia skutecznej reakcji ich kompleksowania z jonami metali.

Albumina jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych białek w organizmach kręgowców (stanowi ok. 60% wszystkich białek obecnych w cytoplazmie) i odpowiada za biodystrybucję wielu egzogennych i endogennych substancji takich jak: kwasy tłuszczowe, hormony, kationy metali, jak również uczestniczy w wewnątrzkomórkowym transporcie leków. Zatem powinowactwo związków koordynacyjnych jonów metali przejściowych do albuminy wpływa na ich farmakokinetykę i farmakodynamikę, a charakter i siła wspomnianych oddziaływań ma istotne znaczenie dla ich wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania. Z drugiej strony wiadomo, że cytostatyczna aktywność związków koordynacyjnych jonów metali związana jest z DNA, dlatego uzasadnione jest badanie tych oddziaływań, które mogą mieć głównie charakter alkilujący, niekowalencyjny (oddziaływanie elektrostatyczne, wiązanie w mniejszym lub większym rowku DNA lub interkalujący).

Recenzowana rozprawa doktorska ma formę spójnego tematycznie zbioru czterech wieloautorskich artykułów naukowych opublikowanych w latach 2019-22 w *Dalton Trans.*, *Molecules*, *Journal of Molecular Liquids*, *Biomolecules*. W trzech publikacjach Doktorantka jest pierwszą autorką. Jak dotąd prace te były cytowane 25 razy a sumaryczny współczynnik oddziaływania IF wynosi ponad 22. Z formalnego punktu widzenia oceniana rozprawa doktorska będąca przewodnikiem po opublikowanych artykułach zawarta jest na 61 stronach maszynopisu w skład którego wchodzi: spis treści, 3-stronicowe streszczenie w języku polskim, 3-stronicowe streszczenie w języku angielskim, dorobek naukowy Doktorantki, wykaz skrótów, wstęp teoretyczny, cel pracy, omówienie wyników badań – przewodnik po publikacjach, podsumowanie, literatura (79 pozycji cytowanego piśmiennictwa). Dodatkowo na końcu rozprawy doktorskiej umieszczono teksty publikacji naukowych wchodzących w zakres rozprawy doktorskiej wraz z suplementami oraz deklaracje współautorów.

We *Wstępie* Autorka w sposób bardzo zwięzły i logiczny wprowadza czytelnika w szeroki wachlarz możliwości wykorzystania związków koordynacyjnych jonów metali z zasadami Schiffa w różnych obszarach, ze szczególnym uwypukleniem aplikacji medycznych.

W dalszej części dysertacji Autorka prezentuje syntetyczny opis własnych wyników i ich dyskusję. Badania naukowe wchodzące w skład rozprawy doktorskiej rozpoczęła od określenia



sposobu oddziaływań CT-DNA z 12 związkami koordynacyjnymi Fe(II/III) syntezowanymi wcześniej w zespole przez dr A. Bocian. Bazując na danych eksperymentalnych zaproponowała interkalacyjny model wiązania się związków koordynacyjnych żelaza z DNA. W kolejnych dwóch publikacjach uwaga Doktorantki została skupiona na zsyntezowaniu monomerycznych i dimerycznych związków koordynacyjnych Ag(I) z wybranymi zasadami Schiffa posiadającymi w swoich strukturach ugrupowania tiofenowe lub cząsteczkę tiazolu. Po wnikliwej charakterystyce strukturalnej (NMR, IR, X-ray, MS) przeprowadziła eksperymenty pozwalające na ustalenie sposobu ich wiązania z DNA i BSA, wykazując przy tym wpływ struktury liganda (konkretnych atomów donorowych) i geometrii kompleksu na siłę wiązania z DNA. W ostatnim, czwartym artykule przedstawiła syntezę i charakterystykę fizykochemiczną ciekawych metalosupramolekularnych związków koordynacyjnych Cu(I) i Ni(II) z N,N,N,N-donorową zasadą Schiffa otrzymaną na bazie *trans*-1,4-diaminocykloheksanu. Ponadto w oparciu o zebrany materiał doświadczalny udowodniono, że $[\text{Ni}_3\text{L}_3]^{6+}$ działa jako matryca indukująca tworzenie struktury drugorzędowej sekwencji Tel22 bez obecności jednododatnich kationów metali.

Podsumowując swoją recenzję stwierdzam, że badania naukowe przeprowadzone przez mgr Martynę Szymańska charakteryzuje duża wartość poznawcza. Bardzo wysoko oceniam zarówno syntezę związków koordynacyjnych (Fe(II/III), Ag(I), Cu(I) i Ni(II) z zasadami Schiffa jak i dobór szerokiej gamy technik badawczych (m.in. NMR, IR, X-ray, MS, UV-Vis, CD) zgodnie ze światowymi standardami obowiązującymi w badaniu takich układów do realizacji ambitnych celów. Zastosowany warsztat badawczy i sposób przedstawienie wyników dowodzi biegłości doświadczalnej a także umiejętności wyciągania logicznych wniosków. W realizacji celów pracy kluczową rolę odegrało wsparcie finansowe przyznane z Narodowego Centrum Nauki w ramach projektu Preludium i Inicjatywy Doskonałości Uczelnia Badawcza oraz możliwość prowadzenia badań w międzynarodowym zespole w trakcie realizacji krótkoterminowych staży naukowych. W tym miejscu chciałabym również podkreślić bardzo ważną rolę jaką odegrała w planowaniu rozwoju naukowego Doktorantki, promotorka dysertacji, Pani Profesor Violetta Patroniak.

Wyniki badań, nowatorskość oraz poprawność warsztatowa zostały już zweryfikowane poprzez ich opublikowanie w czasopiśmie o wysokim współczynniku wpływu. W tym miejscu

warto dodać, iż zainteresowania naukowe Doktorantki nie ograniczyły się tylko do tematyki rozprawy doktorskiej. Mgr Martyna Szymańska dodatkowo jest współautorką 4 prac naukowych charakteryzujących się bardzo dobrym współczynnikiem wpływu. Dodatkowo jest też autorką 15 komunikatów konferencyjnych.

Nie mam zasadniczych zastrzeżeń do recenzowanej rozprawy doktorskiej. Za szczególnie mocną jej stronę należy uznać też szaty graficzną i edytorską. Oczywiście w tego rodzaju opracowaniach nie sposób uniknąć pewnego rodzaju nieścisłości, skrótów myślowych (na przykład przy opisie widm NMR na stronie 41), czy braku wskazania daty dostępności stron internetowych zawartych w części literaturowej. Usterki te nie wpływają jednak na moją bardzo pozytywną ocenę rozprawy doktorskiej. W trakcie lektury nasunęły mi się pewne pytania:

- 1) Czym sugerowano się przy doborze atomów centralnych?
- 2) Jakie są kierunki dalszych badań stanowiących kontynuację prac badawczych ujętych w pracy doktorskiej, czy też propozycję innych tematów badawczych, które warte byłyby zainteresowania?

W świetle powyższego stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pani mgr Martyny Szymańskiej spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim określone w ustawie z dnia 14 marca 2003 roku (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z 18 kwietnia 2003 z późniejszymi zmianami i uzupełnieniami) oraz art. 179 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r., poz. 1669, z późn. zm.) i wnioskuję o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczną rozprawy wnoszącą istotny wkład w rozwój chemii, wartościowe wyniki oraz dorobek publikacyjny Doktorantki wnioskuję do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne UAM o jej wyróżnienie.

