



prof. zw. dr hab. Zbigniew Czarnocki
Uniwersytet Warszawski
Wydział Chemii
ul. Pasteura 1
02-093 Warszawa
tel. 22 55 26 403
e-mail: czarnoz@chem.uw.edu.pl
<http://www.pchzn.chem.uw.edu.pl/en/>

Warszawa, 31 sierpnia 2024

Recenzja

rozprawy doktorskiej Pani mgr Natalii Berdzik, zatytułowanej “Nowe pochodne graminy – synteza, analiza spektroskopowa oraz ocean aktywności biologicznej”

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska mgr Natalii Berdzik została wykonana w doskonałej grupie badawczej Prof. UAM dr hab. Beaty Jasiewicz od szeregu lat specjalizującej się w chemii organicznej i bioorganicznej naturalnych azotowych pochodnych heterocyklicznych. Tym razem przedmiotem zainteresowania Doktorantki były pochodne graminy, naturalnej, niezbyt powszechnej toksyny roślinnej, której jednak duża łatwość pozyskania syntetycznego stanowi zachętę do stosowania jako materiału wyjściowego do konstrukcji bardziej złożonych, przydatnych pochodnych.

Główny tekst rozprawy mgr Berdzik, a w zasadzie komentarz do publikacji, zamieszczony jest na 70 stronach. W dalszej kolejności załączono pełne teksty czterech prac oryginalnych współautorstwa Doktorantki wraz z zestawem kompletnych materiałów dodatkowych (Supporting Information) towarzyszących tym publikacjom. Cytowana w komentarzu literatura obejmuje 200 pozycji. Tekst przeglądu literaturowego zawarty jest na 31 stronach, a komentarz do badań własnych na 30 stronach.

Przegląd literatury przedmiotu rozpoczyna omówienie chemii indolu, co jest zrozumiałe z punktu widzenia wiodącej tematyki pracy. Autorka poddaje następnie dyskusji wybrane zagadnienia dotyczące naturalnych i syntetycznych pochodnych indolu o znaczeniu farmakologicznym. Do dyskusji włączane są też wątki mechanizmu działania biologicznego niektórych pochodnych, co w istotny sposób wzbogaca opis. Z uwagi na przedmiot zainteresowania Doktorantki, sporo miejsca poświęcono aktywności antyoksydacyjnej wybranych pochodnych indolowych, w tym szczególnie graminy i jej analogów.

Ogólnie, omawiany rozdział napisany został kompetentnie i spójnie, dowodząc dobrej orientacji Autorki w chemii bioorganicznej heterocykli indolowych.

Rozdział omawiający rezultaty własne rozpoczyna Doktorantka od krótkiego wprowadzenia dotyczącego istotnej roli metabolicznej związków indolu działających przeciwutleniająco, czym uzasadnia swoje udane próby syntezy dimerycznych pochodnych indolowych z wykorzystaniem reakcji [3+2], 1,3-dipolarnej cykloaddycji katalizowanej jonami Cu(I) (reakcja click Sharplessa). Cztery nowe pochodne triazolowe powstałe w wyniku tych prac były jedynie początkiem otrzymania serii innych ciekawych połączeń, zawierających różne podstawniki. Wszystkie otrzymane związki (czternaście nowych substancji) zostały poddane starannej analizie fizykochemicznej, a ich właściwości spektroskopowe omówiono bardzo szczegółowo. Badania aktywności biologicznej przeprowadzono we współpracy z profesjonalnymi grupami badawczymi. Dotyczyły one oceny hemokompatybilności oraz właściwości przeciwutleniających i przeciwdrobnoustrojowych zsyntetyzowanych triazoli a rezultaty tych badań okazały się bardzo pozytywne i zostały opublikowane w dobrym czasopiśmie (*Natural Product Research* 2022 i 2023). Kolejną ciekawą, zrealizowaną ideą była synteza 1,2,3-triazolowych pochodnych graminy zawierających także fragment kwasu żółciowego w nadziei na obniżenie właściwości hemolitycznych tego typu kwasów przy uzupełniającej aktywności fragmentu indolowego. Otrzymane w ten sposób triazole wykazywały aktywność przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczą. Uzyskane wyniki stały się podstawą publikacji w prestiżowym czasopiśmie (*Journal of Organic Chemistry*, 2023), co dobrze świadczy o ich jakości. Za bardzo cenny element badań Doktorantki uważam umiejętne wykorzystanie modelowania molekularnego do lepszego zrozumienia mechanizmu oddziaływanie ligandów z domenami centrów aktywnych docelowych białek. Wnioski wysnute na tej podstawie nie tylko umożliwiły lepsze zrozumienie interakcji ligand-białko, ale też pozwoliły na racjonalne planowanie zmian w strukturze syntetyzowanych pochodnych. Takie podejście badawcze zgodne jest z najlepszymi współczesnymi standardami badań w dziedzinie chemii bioorganicznej.

Zgromadzone w powyżej omówionych etapach realizacji pracy doktorskiej doświadczenia były z pewnością wysoce pomocne w podjęciu innego tematu w postaci syntezy z graminy jako substratu kilkunastu nowych *N*-podstawionych pochodnych estrowych zawierających motyw 3-etoksymetyloindolu. Związki tej serii (29 pochodnych) wykazywały wyraźną aktywność przeciwutleniającą, oraz hemoprotekcyjną. Wyniki powyższe podsumowano w postaci publikacji w bardzo dobrym czasopiśmie (*International Journal of Molecular Sciences*, 2024). Na marginesie uwag o tym fragmencie rozprawy można nadmienić, iż nie jest prawdą stwierdzenie zawarte na stronie 58 komentarza, że „kwas salicylowy...jest jednym z najszerzej opisanych związków o właściwościach przeciwgorączkowych, przeciwreumatycznych i przeciwbólowych”. W istocie sam kwas salicylowy ma jedynie słabe działanie dezynfekcyjne, a opisane przez Doktorantkę właściwości posiada jego pochodna *O*-acetylowa (Aspiryna), która jest silnym inhibitorem cyklooksygenazy, ze wszystkimi tego konsekwencjami prozdrowotnymi wymienionymi powyżej. W innym miejscu tego fragmentu pracy omawia Doktorantka realizację ciekawego pomysłu wykorzystania znanych właściwości

przeciwutleniających kwasu 2,5-dihydroksybenzoesowego do syntezy pochodnej oznaczonej jako 61 (Komentarz, str. 59). Czy wspomniane oczekiwania zostały potwierdzone rezultatami? Czy odpowiedzią jest jedynie schemat zamieszczony w publikacji *Int. J. Mol. Sci* 2024, (Fig. 8, str. 12)? Recenzent zachęca Autorkę do przedyskutowania tych wyników podczas publicznej obrony pracy.

Wymienione wyżej skrótowo najważniejsze osiągnięcia Doktorantki stanowią jedynie część rezultatów zgromadzonych w trakcie realizacji doktoratu. Powyższy lapidarny opis nie ilustruje w pełni bogactwa wyników i dużego wkładu pracy eksperymentalnej, która poświęcona była ich zgromadzeniu. Praca mgr Natalii Berdzik stanowi zatem przykład dobrze postawionego zadania naukowego i jego efektywnej realizacji. Jak już wspomniano, o jakości rezultatów świadczą cztery publikacje zamieszczone w dobrych czasopismach. Warto też odnotować współautorstwo w siedmiu monografiach i aktywny udział w pięciu konferencjach naukowych.

Tekst rozprawy napisany został starannie, poprawnym językiem naukowym, a przejrzysta szata edytorska czyni dzieło przyjaznym w odbiorze. Niewielka liczba błędów literowych, stylistycznych i gramatycznych nie jest warta szerszego komentarza i w niczym nie umniejsza mojej wysokiej oceny pracy. Natomiast, pomimo usiłowań, recenzent nie znalazł w tekście dysertacji poważnych błędów merytorycznych wymagających szerszego omówienia.

W podsumowaniu stwierdzam zatem, że przedstawiona mi do oceny rozprawa wypełnia z naddatkiem warunki stawiane pracom doktorskim (*Artykuł 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*).

Wobec tego wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauk Chemicznych Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza o dopuszczenie pracy mgr Natalii Berdzik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, mając na uwadze wysoką jakość zaprezentowanych rezultatów naukowych, wnoszę o wyróżnienie rozprawy, co uzasadniam w osobnym dokumencie.

Zbigniew Czarnocki



prof. zw. dr hab. Zbigniew Czarnocki
Uniwersytet Warszawski
Wydział Chemii
ul. Pasteura 1
02-093 Warszawa
tel. 22 55 26 403
e-mail: czarnoz@chem.uw.edu.pl
<http://www.pchzn.chem.uw.edu.pl/en/>

Warszawa, 31 sierpnia 2024

**Uzasadnienie wniosku o wyróżnienie
rozprawy doktorskiej Pani mgr Natalii Berdzik, zatytułowanej “Nowe pochodne graminy –
synteza, analiza spektroskopowa oraz ocena aktywności biologicznej”**

Recenzowana rozprawa doktorska przygotowana została w bardzo czytelnej formie zestawu publikacji współautorstwa Doktorantki poprzedzonego komentarzem zawierającym zarówno przegląd literatury przedmiotu, jak i omówienie najważniejszych rezultatów zdobytych podczas realizacji pracy. W mojej opinii, rola wspomnianego komentarza jest jedynie pomocnicza, albowiem główną wartość zawierają załączone publikacje. Są to cztery prace, które zamieszczone zostały one w dobrych, a nawet prestiżowych czasopismach. Ich pełna lista zamieszczona jest w tekście rozprawy, więc tutaj tylko wspomnieć można, że dwie ukazały się w latach 2022 i 2023 w *Natural Product Research* (IF=2.1), jedna w *Journal of Organic Chemistry* (2023, IF=3.3), a ostatnia w *International Journal of Molecular Sciences* (2024, IF=4.9). Wszystkie prace zawierają doskonale zaprezentowaną część syntetyczną, w której opisywane są procedury syntezy ciekawie zaprojektowanych związków, zawierających ugrupowanie indolowe. Znaczącą część poświęcono na opis różnorodnych badań biologicznych dotyczących między innymi aktywności przeciwoksydacyjnej, antybakteryjnej, czy hemoprotekcyjnej. Studia te wzbogacone też były o wyniki dokowania molekularnego, co wpisuje się znakomicie we współczesną metodykę badań chemii bioorganicznej. Za najciekawsze i najbardziej wartościowe wyniki uważam udane syntezy koniugatów zawierających ugrupowanie kwasu żółciowego i graminy (*J. Org. Chem.*, 2023). Z własnej praktyki wiem jak uciążliwa jest praca z lipofilowymi pochodnymi steroidowymi, więc uzyskanie serii takich związków, ich oczyszczenie i dogłębna charakterystyka spektroskopowa jest niemałym sukcesem. Dodatkowo, pozytywne wyniki badań biologicznych, wzbogacone o staranne studia nad dokowaniem molekularnym, czynią opisane rezultaty bardzo wartościowymi. Pozostałe prace są także nienagane pod względem warsztatowym i utwierdzają mnie w przekonaniu o słuszności wniosku o wyróżnienie rozprawy.

Zbigniew Czarnocki