

Dr Romualda Bregier-Jarzębowska
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Zakład Chemii Koordynacyjnej
ul. Umultowska 89b
61-614 Poznań

Załącznik 3.

Rozprawa habilitacyjna:

**Efektywność grup donorowych aminokwasów, poliamin i
nukleotydów w ich niekowalencyjnych oddziaływaniach oraz w
reakcjach z jonami Cu(II).**

Autoreferat

Poznań 2014

Spis treści

1.	Wykształcenie, stopnie naukowe i zatrudnienie.	3
2.	Dorobek naukowy.	4
2.1.	Publikacje naukowe.	4
2.1.1.	Spis publikacji z listy filadelfijskiej opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora chemii.	4
2.1.2.	Spis publikacji z listy filadelfijskiej opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora chemii.	5
2.1.3.	Lista publikacji naukowych spoza bazy JCR po uzyskaniu stopnia doktora chemii.	9
2.2.	Udział lub współudział w konferencjach krajowych i międzynarodowych.	10
2.2.1.	Konferencje krajowe przed uzyskaniem stopnia doktora chemii.	10
2.2.2.	Konferencje międzynarodowe przed uzyskaniem stopnia doktora chemii.	10
2.2.3.	Konferencje krajowe po uzyskaniu stopnia doktora chemii.	10
2.2.4.	Konferencje międzynarodowe po uzyskaniu stopnia doktora chemii.	13
2.2.5.	Wykłady wygłoszone.	14
2.2.6.	Komunikaty wygłoszone.	15
2.3.	Recenzowane prace w czasopismach międzynarodowych z listy filadelfijskiej.	15
2.4.	Stáže naukowe zagraniczne – krótkoterminowe.	15
2.5.	Udział w badaniach naukowych i grantach.	16
3.	Działalność dydaktyczna i organizacyjna.	16
3.1.	Działalność dydaktyczna.	16
3.2.	Działalność organizacyjna.	18
3.3.	Stypendia, nagrody i wyróżnienia.	19
3.4.	Kursy i szkolenia.	19
4.	Krótką charakterystyka dorobku naukowego do uzyskania stopnia doktora.	19
4.1.	Praca magisterska.	19
4.2.	Praca doktorska.	19
5.	Prezentacja osiągnięć stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego.	21
5.1.	Wstęp i cel rozprawy habilitacyjnej.	23
5.2.	Badania oddziaływań w układach nukleotyd-aminokwas i reakcji kompleksowania w układach Cu(II)-nukleotyd –aminokwas [H1, H2, H6].	27
5.3.	Badania oddziaływań w układach Asp-PA i reakcji kompleksowania w układach Cu(II)-Asp-PA [H3, H4, H5].	30
5.4.	Badania oddziaływań w układach Glu-PA i reakcji kompleksowania w układach Cu(II)-Glu-PA [H7, H8].	35
5.5.	Główne osiągnięcia pracy habilitacyjnej.	39
5.6.	Cytowana literatura.	41
6.	Badania naukowe nie dotyczące tematyki habilitacyjnej.	43

1. Wykształcenie, stopnie naukowe i zatrudnienie.

Wykształcenie i stopnie naukowe

Średnie 1978-1982	I Liceum Ogólnokształcące im. J.H. Dąbrowskiego w Kutnie; klasa o profilu biologiczno-chemicznym
Wyższe 1985-1990	magister chemii tytuł pracy: <i>Badanie widm absorpcji i emisji układów Tb-Tiron i Tb-NTA-Tiron.</i> Promotor: Prof. dr hab. Marian Elbanowski
1999	doktor nauk chemicznych tytuł pracy: <i>Kompleksy Cd(II) i Hg(II) z poliaminami i fragmentami kwasów nukleinowych.</i> Promotor: Prof. dr hab. Lechośław Łomozik

Zatrudnienie

01.11.1990 - 31.10.1991	Asystent stażysta Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza Zakład Chemii Ogólnej
01.11.1991 - 31.12.1999	Asystent Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza Zakład Chemii Koordynacyjnej Grupa badawcza Prof. dr hab. Lechośława Łomozika
01.01.2000 – do dzisiaj	Adiunkt Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza Zakład Chemii Koordynacyjnej Do 2013 r grupa badawcza Prof. dr hab. Lechośława Łomozika Aktualnie grupa badawcza Prof. UAM dr hab. Anny Gąsowskiej

2. Dorobek naukowy.

- Liczba publikacji ogółem 35, w tym 27 publikacji naukowych z listy filadelfijskiej
Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora 3 publikacje
Po uzyskaniu stopnia doktora 32 publikacje
- Udział lub współudział w 41 konferencjach oraz zjazdach (19 międzynarodowych i 22 krajowych) w tym wygłoszenie 1 wykładu i 3 komunikatów
- Sumaryczny Impact Factor według Journal Citation Report
Sumaryczny IF z roku wydania = 43,029
Sumaryczny IF* z 2013/2014 = 54,571
Średni IF na pracę z roku wydania = 1,594
Średni IF* na pracę z roku 2013/2014 = 2,021
- Sumaryczna punktacja wg MNiSW na dzień 17.12.2013 - 615
(w tym dla Polish Journal of Chemistry na dzień 20.12.2012)
- Indeks Hirscha według bazy Web of Science na dzień 13.11.2014 $h = 7$;
liczba cytowań - 132, bez autocytowań - 79

2.1. Publikacje naukowe.

2.1.1. Spis publikacji z listy filadelfijskiej opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora chemii.

1. L. Łomozik, L. Bolewski, **R. Bregier-Jarzębowska**
Stability and Structure Studies of Copper(II) Complexes with Polyamines and Related Ligands in Aqueous Solution.
Polish J. Chem., 69 (1995) 197.
IF = 0,442; IF* = 0,442; punkty MNiSW: 15; udział własny 25%
Udział własny: wykonanie widm Vis, interpretacja wyników badań Vis i IR, udział w dyskusji z recenzentami.
2. A. Gasowska, L. Łomozik, **R. Bregier-Jarzębowska**
Solution Structure of Cu(II) Complexes with Spermine and Nucleosides or Nucleotides in Ternary Systems.
Polish J. Chem., 739 (1999) 909.
IF = 0,595; IF* = 0,595; punkty MNiSW: 15; udział własny 30%
Udział własny: wykonanie widm Vis, interpretacja wyników, udział w dyskusji z recenzentami.
3. L. Łomozik, **R. Bregier-Jarzębowska**
Complexes of Cadmium(II) and Mercury(II) with Polyamines, Nucleosides and Nucleotides. Polish J. Chem., 73 (1999) 927.
IF = 0,595; IF* = 0,595; punkty MNiSW: 15; udział własny 50%
Udział własny: wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami.

2.1.2. Spis publikacji z listy filadelfijskiej opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora chemii.

4. A. Gasowska, R. Jastrzab, **R. Bregier-Jarzębowska**, L. Lomozik
Intermolecular and coordinations reactions in the systems of copper(II) with adenosine 5'-monophosphate or cytidine 5'-monophosphate and triamines.
Polyhedron, 20 2305 (2001).
IF = 1,200; IF* = 2,047; punkty MNiSW: 30; udział własny 15%
Udział własny: interpretacja wyników Vis i NMR, napisanie części manuskryptu, wykonanie rysunków do manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami.
5. E. Bartoszak-Adamska, **R. Bregier-Jarzębowska**, L. Lomozik
Crystal and molecular structure of cadmium(II) nitrate complexes with triamines: 1,5-diamono-3-azapentane, 1,6-diamino-3-azahexane and 1,7-diamino-azaheptane.
Polyhedron, 21 (2002) 739.
IF = 1,410; IF* = 2,047; punkty MNiSW: 30; udział własny 60%
Udział własny: synteza monokryształów, interpretacja wyników badań IR, napisanie manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami.
6. A. Gasowska, **R. Bregier-Jarzębowska**, L. Łomozik
Interaction centers of purine and pyrimidine nucleotides In their reactions with Cu(II), Ni(II), Co(II), Cd(II) and Hg(II) ions.
Polish. J. Chem., 76 (2002) 773.
IF = 0,528; IF* = 0,528; punkty MNiSW: 15; udział własny 40%
Udział własny: wykonanie części badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie części manuskryptu, wykonanie rysunków do manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami.
7. L. Lomozik, **R. Bregier-Jarzębowska**, A. Gasowska
Cadmium(II) and mercury(II) complexes in ternary systems with cytidine and diamines or triamines.
J. Coord. Chem., 56 (2003) 203.
IF = 0,840; IF* = 2,212; punkty MNiSW: 20; udział własny 70%
Udział własny: wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami.
8. L. Łomozik, **R. Bregier-Jarzębowska**
Complexes of cadmium(II) and mercury(II) with cytidine 5'-monophosphate and diamines in ternary systems.
Polish J. Chem., 78 (2004) 529.
IF = 0,640; IF* = 0,640; punkty MNiSW: 15; udział własny 70%
Udział własny: wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami.
9. L. Lomozik, A. Gasowska, **R. Bregier-Jarzębowska**
Coordination mode of adenosine-5'-diphosphate in ternary system containing Cu(II), Cd(II) or Hg(II) ions and polyamines.
J. Inorg. Biochem., 98 (2004) 1319.
IF = 2,225; IF* = 3,274; punkty MNiSW: 35; udział własny 40%

Udział własny: wykonanie części badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami.

10. L. Lomozik, A. Gasowska, **R. Bregier-Jarzębowska**
Reactions of Complexation of Co(II), Ni(II), Cu(II), Cd(II) and Hg(II) ions with Adenosine-5'-Diphosphate.
Polish J. Chem., 78 (2004) 2023.
IF = 0,640; IF* = 0,640; punkty MNiSW: 15; udział własny 40%
Udział własny: wykonanie części badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami.
11. L. Lomozik, R. Bregier-Jarzębowska
Equilibrium and spectra studiem of cadmium(II) and merkury(II) complexes with CMP and triamines systems.
J. Coord. Chem., 57 (2004) 1251.
IF = 0,85; IF* = 2,212; punkty MNiSW: 20; udział własny 70%
Udział własny: koncepcja pracy, wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami.
12. L. Lomozik, A. Gasowska, **R. Bregier-Jarzębowska**, R. Jastrzab
Coordination chemistry of polyamines and their interactions in ternary systems including metal ions, nucleosides and nucleotides.
Coord. Rev., 249 2335 (2005).
IF = 9,779; IF* = 12,098; punkty MNiSW: 50; udział własny 20%
Udział własny: współudział w dyskusji o koncepcji pracy, wykonanie rysunków, korekta manuskryptu.
13. **R. Bregier-Jarzębowska**, L. Lomozik
Complexes of cadmium(II) and merkury(II) ions with cytidine or cytidine-5'-monophosphate in ternary systems including tetramines.
J. Coord. Chem., 59 (2006) 1413.
IF = 0,980; IF* = 2,212; punkty MNiSW: 20; udział własny 80%
Udział własny: koncepcja pracy, wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami.
14. **R. Bregier-Jarzębowska**, L. Lomozik
Interactions of cadmium(II) ions with adenosine as well as adenosine-5'-monophosphate and diamine or triamines in the ternary systems.
J. Coord. Chem., 60, (2007) 2567.
IF = 0,870; IF* = 2,212; punkty MNiSW: 20; udział własny 80%
Udział własny: koncepcja pracy, wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami.
15. **[H1] R. Bregier-Jarzębowska, A. Gasowska, L. Lomozik**
Study on Coordination and Noncovalent Interactions in Cu(II), L-Aspartic acid and Adenosine-5'-monophosphate Systems.
Polish J. Chem., 82 (2008) 2057-2065.
IF = 0,518; IF* = 0,518; punkty MNiSW: 15; udział własny 80%
Udział własny: koncepcja pracy, zaplanowanie i wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami.

16. L. Lomozik, G. Krzyśko, A. Gasowska, **R. Bregier-Jarzębowska**
Complexes of copper(II) with 1,2-diaminopropane and 2-methyl-1,2-diamino propane.
Polish J. Chem., 82 (2008) 2221.
IF=0,518; IF* = 0,518; punkty MNiSW: 15; udział własny 15%
Udział własny: interpretacja wyników NMR, napisanie części manuskryptu, wykonanie rysunków do manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami.
17. **[H2] R. Bregier-Jarzębowska, A. Gasowska, L. Lomozik**
Complexes of Cu(II) ions and noncovalent interactions in systems with L-aspartic acid and cytidine-5'-monophosphate.
Bioinorganic Chemistry and Applications, vol. 2008, Article ID 253971, 10 pages, 2008. Doi:10.1155/2008/253971.
IF=1,265; IF* = 1,661; punkty MNiSW: 20; udział własny 85%
Udział własny: koncepcja pracy, zaplanowanie i wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami.
18. **[H3] R. Bregier-Jarzębowska, A. Gasowska, R. Jastrzab, L. Lomozik**
Noncovalent interactions and coordination reactions in the systems consisting of copper(II) ions, L-aspartic acids and diamines.
J. Inorg. Biochem., 103 (2009) 1228.
IF=3,252; IF* = 3,274; punkty MNiSW: 35; udział własny 80%
Udział własny: koncepcja pracy, zaplanowanie i wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami.
19. **[H4] R. Bregier-Jarzębowska, L. Lomozik**
Noncovalent interactions and copper(II) coordination in systems containing L-aspartic acids and triamines.
Polyhedron, 29 (2010) 3294-3303.
IF=2,033; IF* = 2,047; punkty MNiSW: 30; udział własny 90%
Udział własny: koncepcja pracy, zaplanowanie i wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, korespondencja z edytorem i dyskusja z recenzentami.
20. L. Lomozik, A. Gasowska, G. Krzyśko, R. Bregier-Jarzębowska
Coordination Reactions and Noncovalent Interactions of Polyamines with Nucleotides in Binary Systems and with Nucleotides and Copper(II) Ion in Ternary Systems.
Bioinorganic Chemistry and Applications, vol. 2010, Article ID 740435, 13 pages, 2010. Doi:10.1155/2010/740435.
F=0,945; IF* = 1,661; punkty MNiSW: 20; udział własny 15%
Udział własny: udział w interpretacji wyników, napisanie części manuskryptu, przygotowanie rysunków do manuskryptu, korekta pracy po recenzji.
21. D. Mikulski, K. Basiński, A. Gasowska, R. Bregier-Jarzębowska, M. Molski, L. Lomozik
Experimental and quantum-chemical studies of histamine complexes with copper(II) ion. Polyhedron, 31 (2012) 285-293.
IF=1,813; IF* = 2,047; punkty MNiSW: 30; udział własny 5%
Udział własny: udział w interpretacji wyników, przygotowanie rysunków do manuskryptu, korekta pracy po recenzji.

22. [H5] R. Bregier-Jarzębowska
Complexes of copper(II) with L-aspartic acid in systems with tetramines and non-covalent interactions between bioligands.
J. Coord. Chem., 66 (2013) 1287-1302.
IF=2,212; IF* = 2,212; punkty MNiSW: 20; udział własny 100%
Udział własny: koncepcja pracy, zaplanowanie i wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, korespondencja z edytorem i dyskusja z recenzentami.
23. L. Lomozik, A. Gasowska, K. Basinski, R. Bregier-Jarzębowska, R. Jastrzab
Potentiometric and spectra studies of complex formation in the C(II), 3',5'-cyclic adenosine monophosphate and tetramine systems.
J. Coord. Chem., 66 (2013) 285-293.
IF=2,212; IF* = 2,212; punkty MNiSW: 20; udział własny 15%
Udział własny: udział w interpretacji wyników, napisanie części manuskryptu, przygotowanie rysunków do manuskryptu, korekta pracy po recenzji.
24. [H6] R. Bregier-Jarzębowska, A. Gasowska, L. Lomozik
Interactions of histone amino acid: lysine with copper(II) ions and adenosine 5'-triphosphate as well as in a metal-free system
J. Coord. Chem., 67 (2014) 45-56.
IF=2,212; IF* = 2,212; punkty MNiSW: 20; udział własny 90%
Udział własny: koncepcja pracy, zaplanowanie i wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, korespondencja z edytorem i dyskusja z recenzentami.
25. [H7] R. Bregier – Jarzębowska
Mixed-ligand complexes of copper(II) ions with L-glutamic acid in the systems with triamines and non-covalent interaction between bioligands in aqueous solution.
Open Chemistry (poprzednio Central European Journal of Chemistry), 13 (2015) 113-124.
IF=1,329, IF* = 1,329; punkty MNiSW: 25; udział własny 100%
Udział własny: koncepcja pracy, zaplanowanie i wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, korespondencja z edytorem i dyskusja z recenzentami.
26. [H8] R. Bregier-Jarzębowska
Stability and solution structure of binary and ternary Cu(II) complexes with L-glutamic acid and diamines as well as adducts in metal-free systems in aqueous solution.
Journal Solution of Chemistry, w druku DOI: 10.1007/s 10953-014-0269x
IF=1,083; IF* = 1,083; punkty MNiSW: 20; udział własny 100%
Udział własny: koncepcja pracy, zaplanowanie i wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, korespondencja z edytorem i dyskusja z recenzentami.
27. R. Bregier-Jarzębowska, K. Malczewska-Jaskóła, W. Jankowski, B. Jasiewicz, M. Hoffmann, A. Gasowska, R. Jastrzab
Experimental and quantum-chemical studies of anabasine complexes with copper(II) and zinc(II) ions.
Polyhedron (2014), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2014.10.008>
IF = 2.043; IF* = 2,043; punkty MNiSW: 30; udział własny 30%

Udział własny: zaplanowanie i wykonanie badań potencjometrycznych i spektralnych VIS, obliczenia ab initio, interpretacja wyników badań potencjometrycznych oraz spektralnych Vis i NMR, napisanie części manuskryptu, dyskusja z recenzentami.

2.1.3. Lista publikacji naukowych spoza bazy JCR po uzyskaniu stopnia doktora chemii.

1. L. Łomozik, R. Jastrząb, **R. Bregier-Jarzębowska**
Non-covalent interaction in ternary systems: metal ion, fragment of nucleic acid and Polyamine.
Annals of The Polish Chemical Society, 154 (2001).
Udział własny 30%: udział w koncepcji pracy, wykonanie badań potencjometrycznych, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie części manuskryptu.
2. **R. Bregier-Jarzębowska**, E. Bartosza-Adamska, R. Jastrząb, L. Łomozik
Crystal structure of cadmium(II) nitrate complex with 1,5-diamino-3-azapentane.
Annals of The Polish Chemical Society, 155 (2001).
Udział własny 60%: synteza monokryształów, interpretacja wyników badań IR, napisanie manuskryptu.
3. L. Łomozik, **R. Bregier-Jarzębowska**, R. Jastrząb, A. Gąsowska
The effect of polyamines on the coordination activity of phosphate groups of mononucleotides in ternary systems with metal ions.
Annals of The Polish Chemical Society, 156 (2001).
Udział własny 25%: udział w koncepcji pracy, wykonanie badań potencjometrycznych, interpretacja wyników badań IR, napisanie części manuskryptu.
4. **R. Bregier-Jarzębowska**, A. Gąsowska, L. Łomozik
Reactions of metal Cu(II) and Cd(II) complexation with adenosine 5'-diphosphate (ADP) and biogenic amines (putrescine and spermidine).
Annals of the Polish Chemical Society, 2 (2003) 485.
Udział własny 80%: koncepcja pracy, wykonanie badań potencjometrycznych i spektralnych, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu.
5. R. Jastrząb, **R. Bregier-Jarzębowska**, L. Łomozik
Binary complexes of phytic acid with divalent metal cations.
Annals of The Polish Chemical Society, 3 (2004) 268.
Udział własny 30%: udział w koncepcji pracy, wykonanie badań potencjometrycznych, napisanie części manuskryptu.
6. **R. Bregier-Jarzębowska**, A. Gąsowska, L. Łomozik
Complexation reactions in the systems of Cd(II) or Hg(II)/CMP/tetramine.
Annals of the Polish Chemical Society, 1 (2005) 235.
Udział własny 80%: koncepcja pracy, wykonanie badań potencjometrycznych i spektralnych, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu.
7. L. Łomozik, A. Gąsowska, **R. Bregier-Jarzębowska**, R. Jastrząb, G. Krzyśko
Niekowalencyjne oddziaływania poliamin z nukleotydami i jonami metali.
Na Pograniczu Chemii i Biologii, 12 (2005) 453.
Wyd. Naukowe UAM, ISBN: 83-232-1624-X
Udział własny 25%: udział w koncepcji pracy, wykonanie badań potencjometrycznych, interpretacja wyników, napisanie części manuskryptu.
8. L. Łomozik, R. Jastrząb, **R. Bregier-Jarzębowska**, A. Gąsowska
Kompleksy poliamin i nukleotydów oraz nukleotydów z jonami metali.

Na Pograniczu Chemii i Biologii, 15 (2006) 75.

Wyd. Naukowe UAM, ISBN: 83-232-1729-7

Udział własny 25%: udział w koncepcji pracy, wykonanie bada potencjometrycznych i spektralnych, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu.

2.2. Udział lub współudział w konferencjach krajowych i międzynarodowych.

2.2.1. Konferencje krajowe przed uzyskaniem stopnia doktora chemii.

1. XXXV Zjazd Naukowy PTCh I SITPChem, Białystok 1992
Kompleksy poliamin w układach biologicznych. (poster)
A. Gąsowska, L. Bolewski, **R. Bregier**, L. Łomozik
2. XXXVI Zjazd Naukowy PTCh I SITPChem, Toruń 1993
Badania spektralne kompleksów w układach podwójnych i potrójnych metal/aminokwas, nukleozyd, poliamina. (poster)
L. Bolewski, **R. Bregier**, A. Gąsowska, L. Łomozik
3. V Środowiskowa Konferencja Naukowa Chemików, Poznań 1994
Kompleksy Hg(II) z aminami biogennymi. (poster)
L. Łomozik, **R. Bregier-Jarzębowska**, A. Gąsowska
4. XXXVIII Zjazd Naukowy PTCh I SITPChem, Lublin 1995
Kompleksy poliamin z jonami Hg(II). (poster)
R. Bregier-Jarzębowska, A. Gąsowska, L. Łomozik
5. IV Sympozjum Chemii Bionieorganicznej I Biomedycznej, Karpacz 1997
Kompleksy poliamin i nukleozydów z jonami Hg(II) i Cd(II).
R. Bregier-Jarzębowska, L. Łomozik (**Komunikat**)
6. XL Zjazd Naukowy PTCh I SITPChem, Gdańsk 1997
Badania związków kompleksowych rtęci(II), kadmu(II) i miedzi(II) z poliaminami oraz nukleozydami. (poster)
R. Bregier-Jarzębowska, R. Dworczak, L. Łomozik

2.2.2. Konferencje międzynarodowe przed uzyskaniem stopnia doktora chemii.

7. ICBIC 7, Lubeck, Niemcy, 1995
Investigation of complex formation in ternary copper(II)/PA systems involving adenosine, cytidine or diaminoacid. (poster)
L. Łomozik, A. Gąsowska, L. Bolewski, **R. Bregier-Jarzębowska**

2.2.3. Konferencje krajowe po uzyskaniu stopnia doktora chemii.

8. XLII Zjazd Naukowy PTCh I SITPChem, Rzeszów 1999
Kompleksy jonów metali z poliaminami, nukleotydami i aminokwasami. (poster)
L. Łomozik, A. Gąsowska, **R. Bregier-Jarzębowska**, R. Jastrząb
9. XLIV Zjazd Naukowy PTCh I SITPChem, Katowice, 2001
 - Non-covalent interaction in ternary systems: metal ion, fragment of nucleic acid and polyamine. (komunikat)

- L. Łomozik, R. Jastrząb, **R. Bregier-Jarzębowska**
- Crystal structure of cadmium(II) nitrate complex with 1,5-diamino-3-azapentane. (poster)
- R. Bregier-Jarzębowska**, E. Bartoszak-Adamska, R. Jastrząb, L. Łomozik
10. VII Środowiskowa Konferencja Naukowa Chemików, Poznań, 2002
Centra oddziaływań w nukleotydach purynowych i pirymidynowych w reakcjach z jonami Cu(II), Ni(II), Co(II), Cd(II) i Hg(II). (poster)
A. Gąsowska, R. Bregier-Jarzębowska, L. Łomozik
11. VIII Konferencja Chemików Nieorganików, Szklarska Poręba, 2002
Wpływ poliamin i jonów metali na efektywność oddziaływań fragmentów kwasów nukleinowych. (wykład)
L. Łomozik, A. Gąsowska, **R. Bregier-Jarzębowska**, R. Jastrząb
12. XLV Zjazd Naukowy PTCh I SITPChem, Kraków, 2002
- Reakcje kompleksowania i oddziaływania niekowalencyjne w układach jonów metali, poliamin i nukleotydów. (poster)
L. Łomozik, A. Gąsowska, **R. Bregier-Jarzębowska**, R. Jastrząb
 - Oddziaływania międzycząsteczkowe i koordynacyjne w układach jonów metali, poliamin i nukleotydów. (wykład)
L. Łomozik, A. Gąsowska, **R. Bregier-Jarzębowska**, R. Jastrząb
13. XLVI Zjazd Naukowy PTCh I SITPChem, Lublin 2003
Reakcje kompleksowania metali Cu(II) i Cd(II) z adenozy노 5'-difosforanem (ADP) i aminami biogennymi (putrescyna i spermidyna). (poster)
R. Bregier-Jarzębowska, A. Gąsowska, L. Łomozik
14. XLVII Zjazd Naukowy PTCh I SITPChem, Wrocław, 2004
- Efektywność grup donorowych nukleotydów, aminokwasów i poliamin w ich oddziaływaniach niekowalencyjnych oraz reakcjach z jonami metali. (komunikat)
L. Łomozik, A. Gąsowska, **R. Bregier-Jarzębowska**, R. Jastrząb
 - Binary complexes of phytic acid with divalent metal cations. (poster)
R. Jastrząb, **R. Bregier-Jarzębowska**, L. Łomozik
15. XLVIII Zjazd Naukowy PTCh I SITPChem, Poznań, 2005
Reakcje kompleksowania w układach Cd(II) i Hg(II)/CMP/tetramina. (poster)
A. Gąsowska, R. Bregier-Jarzębowska, L. Łomozik
16. XLIX Zjazd Naukowy PTCh I SITPChem, Gdańsk, 2006
Niekowalencyjne oddziaływania pomiędzy bioligandami oraz kompleksy mieszane jonów Cu(II) z kwasem glutaminowym w układach z poliaminami. (komunikat)
R. Bregier-Jarzębowska, L. Łomozik
17. VIII Środowiskowa Konferencja Naukowa Chemików, Poznań, 2006
Efektywność koordynacyjna donorowych atomów azotu nukleotydu w czteroskładnikowych kompleksach w układzie Cu(II), Adenozy노-5'-trifosforan (ATP), 1,11-diamino-4,8-diazaundekan (3,3,3-tet) i urydyna (Urd). (poster)

- A. Gąsowska, **R. Bregier-Jarzębowska**, R. Jastrząb, L. Łomozik
18. LI Zjazd Naukowy PTCh i SITPChem, Opole, 2008
- Oddziaływania małych kationów organicznych w układach jonów metali z fragmentami kwasów nukleinowych. (wykład)
L. Łomozik, **R. Bregier-Jarzębowska**, A. Gąsowska
 - Kompleksy mieszane jonów Cu(II) z kwasem asparaginowym w układach z PA i niekowalencyjne oddziaływania pomiędzy bioligandami. (komunikat)
R. Bregier-Jarzębowska, L. Łomozik, A. Gąsowska, R. Jastrząb.
19. LII Zjazd Naukowy PTCh i SITPChem, Łódź, 2009
- Centra oddziaływań histydyny z aminami biogennymi i Cu(II). (poster)
- R. Bregier-Jarzębowska, P. Kociemba, L. Łomozik
20. Konferencja Nauka i Przemysł - metody spektroskopowe w praktyce nowe wyzwania i możliwości, UMCS, Lublin 2013
- Badanie reakcji kompleksowania w układach jonów Cu(II) z kwasem L-asparaginowym i poliaminami z wykorzystaniem metody potencjometrycznej i spektralnych. (wykład)
R. Bregier-Jarzębowska
 - Badanie oddziaływania nukleofilowych centrów donorowych w reakcjach jonów Cu(II) z kwasem L-glutaminowym i fragmentami kwasów nukleinowych. (poster)
K. Kubiak, **R. Bregier-Jarzębowska**, A. Gąsowska, L. Łomozik
21. LVI Zjazd Naukowy PTCh i SITPChem, Siedlce, 2013
- Oddziaływania anabazyny z aminokwasami i reakcje kompleksowania z jonami Cu(II) i Zn(II) w roztworze wodnym. (poster)
- R. Bregier-Jarzębowska**, Anna Gąsowska, Beata Jasiewicz, Paweł Czerniawski
22. Konferencja Nauka i Przemysł - metody spektroskopowe w praktyce nowe wyzwania i możliwości, UMCS, Lublin 2014
- Badania spektralne i potencjometryczne reakcji kompleksowania anabazyny z jonami Cu(II) i Zn(II) w roztworze wodnym. (komunikat)
- P. Czerniawski, K. Malczewska-Jaskóła, W. Jankowski, **R. Bregier-Jarzębowska**, B. Jasiewicz, M. Hoffmann, A. Gąsowska
23. LVII Zjazd Naukowy PTCh i SITPChem, Częstochowa 2014,
- Efektywność centrów oddziaływań ligandów w kompleksach w układach nikotyna/nukleotyd i Cu(II)/nikotyna/nukleotyd. (poster)
P. Czerniawski, A. Gąsowska, **R. Bregier-Jarzębowska**, L. Łomozik, A. Kabacińska
 - Badania potencjometryczne i spektroskopowe oddziaływań w układach: nikotyna/poliamina i Cu(II)/nikotyna/poliamina. (poster)
P. Czerniawski, **R. Bregier-Jarzębowska**, A. Gąsowska, L. Łomozik, M. Kubik

2.2.4. Konferencje międzynarodowe po uzyskaniu stopnia doktora chemii.

24. 5th European Biological Inorganic Chemistry Conference, EUROBIC-5 Toulouse, France, 2000
The role of structural factor in the interactions in Co(II), Ni(II), Cu(II), Hg(II) or Cd(II) systems with tetramines as well as adenosine, cytidine and uridine-5'-monophosphate. (poster)
L. Lomozik, A. Gasowska, **R. Bregier-Jarzębowska**, R. Jastrzab
25. International Symposium, Metals in Environmental Medicine, University of Wrocław, 2000
A study of the reaction of complex formation in the systems of Cu(II), Hg(II), Cd(II) with ATP and polyamines. (poster)
L. Lomozik, A. Gasowska, **R. Bregier-Jarzębowska**
26. 27th Meeting of the Federation of European Biochemical Societies, Lizbona, 2001
Non-covalent interactions in the polyamine/nucleic acids systems. (poster)
L. Lomozik, A. Gasowska, **R. Bregier-Jarzębowska**, R. Jastrzab
27. 11th ICBIC, Cairns, Australia, 2003
The mode of complexation and non-covalent interaction in the systems of Cu(II), Cd(II) and Hg(II) ions, adenosine 5'-diphosphate and biogenic amines. (poster)
L. Lomozik, A. Gasowska, **R. Bregier-Jarzębowska**
28. 6th European Biological Inorganic Chemistry Conference, Eurobic 6, Lund, Szwecja 2002
Complexes of Cu(II) and Cd(II) with adenosine 5'-diphosphate (ADP) and adenosine 5'-triphosphate (ATP) in ternary systems with tetramines. (poster)
L. Lomozik, A. Gasowska, **R. Bregier-Jarzębowska**
29. 8th European Biological Inorganic Chemistry Conference, Eurobic 8, Aveiro, Portugalia, 2006
Centres of histidine interactions with nucleotides and Cu(II) ions. (poster)
R. Bregier-Jarzębowska, A. Gasowska, L. Lomozik
30. 3rd Asian Biological Inorganic Chemistry Conference (AsBIC – III), Nanjing, P.R.China, 2006
Interfering charakter of polyamines in Cu(II) complex formation with fragments of nucleic acids. (poster)
A. Gasowska, L. Lomozik, **R. Bregier-Jarzębowska**, R. Jastrzab
31. 13th International Conference on Biological Inorganic Chemistry, Vienna, Austria, 2007
The effect of Cu(II) ions on the activity of donor centres of cytidine-5'-diphosphate and cytidine-5'-triphosphate in their interactions with di- and triamines. (poster)
A. Gasowska, **R. Bregier-Jarzębowska**, G. Krzysko, L. Lomozik
32. The 4th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference, Korea, 2008

- Coordination and non-covalent interactions in the systems of Cu(II) ions with aspartic acids and biogenic amines. (poster)
L. Lomozik, **R. Bregier-Jarzębowska**, A. Gasowska
33. 9th European Biological Inorganic Chemistry Conference, EUROBIC-9, Wrocław, Poland, 2009
Equilibrium Studies of Phytic Acid Interactions with Spermine. (poster)
R. Jastrzab, A. Odani, L. Lomozik, **R. Bregier-Jarzębowska**
34. 10th European Biological Inorganic Chemistry Conference, EUROBIC-10, Thesaloniki, Grecja, 2010
The effect of Cu(II) ions on the activity of donor centers of L-Aspartic Acids in interactions with triamines. (poster)
R. Bregier-Jarzębowska, L. Lomozik
35. Tempu UFAM (JEP-13444-98) *Seminar on Implementation of quality Systems In teaching laboratories* University of Barcelona (UB), Faculty of Chemistry, 18th-23rd of July 2000
R. Bregier-Jarzębowska
36. International Seminar SYGOS III, System of Chemical Management and Wastes Disposal at Chemical Faculties of Polish Universities, Tempus UFAM (JEP-13444-98), Safety Assurance at University Laboratories According to European Union Standards, Gliwice-Ustroń, 06-08.11.2000
R. Bregier-Jarzębowska
37. 15th Interantional Conference of Biological Inorganic Chemistry, Vancouver, Canada, 2011
The complex formation in the ternary systems of copper(II) ions, phosphoserine or aspartic acid and biogenic amine. (poster)
R. Jastrzab, **R. Bregier-Jarzębowska**, L. Lomozik
38. 8th International Copper Meeting, Alghero, Italy, 2012
Copper(II) ions as interfering agent in polyamine interaction with nucleotides and amino acids. (poster)
L. Lomozik, **R. Bregier-Jarzębowska**
39. 18th European Symposium on Organic Chemistry, Marsylia, Francja, 2013
Anabasine complexes with Cu(II) salts in aqueous solution. (poster)
B. Jasiewicz, A. Gasowska, **R. Bregier-Jarzębowska**, K. Malczewska-Jaskoła, R. Jastrzab
40. 9th International Copper Meeting, Vico Equence, Włochy, 2014
Interaction of copper(II) ions with histone amino acid - lysine in nucleotide-containing systems. (poster)
R. Bregier-Jarzębowska, A. Gasowska, L. Lomozik
41. Oxygenalia 2014, Poznań, Poland

- Badanie niekowalencyjnych oddziaływań w układach nikotyna/aminokwas i reakcji kompleksowania w układach potrójnych z jonami Cu(II) w roztworach wodnych. (poster)

P. Czerniawski, R. Bregier-Jarzębowska, A. Gasowska, K. Szostak

2.2.5. Wykłady wygłoszone.

Konferencja Nauka i Przemysł - metody spektroskopowe w praktyce nowe wyzwania i możliwości, UMCS, Lublin 2013

Badanie reakcji kompleksowania w układach jonów Cu(II) z kwasem L-asparaginowym i poliaminami z wykorzystaniem metody potencjometrycznej i spektralnych.

R. Bregier-Jarzębowska

2.2.6. Komunikaty wygłoszone.

1. IV Sympozjum Chemii Bionieorganicznej I Biomedycznej, Karpacz 1997

Kompleksy poliamin i nukleotydów z jonami Hg(II) i Cd(II).

R. Bregier-Jarzębowska, L. Łomozik

2. XLIX Zjazd Naukowy PTCh i SITPChem, Gdańsk, 2006

Niekowalencyjne oddziaływania pomiędzy bioligandami oraz kompleksy mieszane jonów Cu(II) z kwasem glutaminowym w układach z poliaminami.

R. Bregier-Jarzębowska, L. Łomozik

3. LI Zjazd Naukowy PTCh i SITPChem, Opole, 2008

Kompleksy mieszane jonów Cu(II) z kwasem asparaginowym w układach z PA i niekowalencyjne oddziaływania pomiędzy bioligandami.

R. Bregier-Jarzębowska, L. Łomozik, A. Gąsowska, R. Jastrząb.

2.3. Recenzowane prace w czasopismach międzynarodowych z listy filadelfijskiej.

- Journal of Coordination Chemistry (IF = 2,212) - 3
- European Journal of Chemistry (IF= 0,640) - 1
- Arabian Journal of Chemistry (IF=2,684) - 1

2.4. Staże naukowe zagraniczne – krótkoterminowe.

W ramach projektu PAN-JSPS Joint Research Project: „Quantification of Specificity for Non-covalent Interactions in Biological Fluid”.			
2010	Japonia, University of Kanazawa	3 tygodnie	prof. Akira Odani
2011	Japonia, University of Kanazawa	2 tygodnie	prof. Akira Odani

proseminarium z chemii nieorganicznej I rok studium międzywydziałowe
ochrony środowiska

ćwiczenia laboratoryjne z chemii nieorganicznej I rok

Wydział Biologii UAM

Rodzaj prowadzonych zajęć poza pensum dydaktycznym

2002-2006	ćwiczenia laboratoryjne z podstaw chemii	studia zawodowe zaoczne (licencjat)	Wydział Chemii UAM <i>Ośrodek zamiejscowy w Krotoszynie</i>
2002-2006	ćwiczenia laboratoryjne z chemii nieorganicznej	studia zawodowe zaoczne (licencjat)	
2004-2008	ćwiczenia laboratoryjne z chemii środowiska	Studia Podyplomowe dla Nauczycieli Przyrody	
2004-2014	ćwiczenia laboratoryjne z chemii nieorganicznej	Studia Podyplomowe dla Nauczycieli Przyrody	
2007-2008	ćwiczenia laboratoryjne z podstaw chemii	Studia Podyplomowe dla Nauczycieli Drugiego Przedmiotu <i>Projekt współfinansowany ze środków budżetu państwa i środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego</i>	
2007-2008	ćwiczenia rachunkowe z podstaw chemii	Studia Podyplomowe dla Nauczycieli Drugiego Przedmiotu <i>Projekt współfinansowany ze środków budżetu państwa i środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego</i>	Wydział Chemii UAM
2007-2014	ćwiczenia rachunkowe z podstaw chemii	Studia Podyplomowe Chemia dla Nauczycieli	
2008-2014	ćwiczenia laboratoryjne z podstaw chemii	Studia Podyplomowe Chemia dla Nauczycieli	
2010-2013	zajęcia z uczniami szkół średnich	program akademickiego wsparcia szkolnego ruchu naukowego NEWTON TEŻ BYŁ UCZNIEM UAM, <i>Projekt współfinansowany ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego, UDA-POKL.03.03.04-00-113/09-00</i>	
2011-2013	zajęcia wyrównawcze z podstaw chemii	kierunek zamawiany Biotechnologia i Ochrona Środowiska, <i>UDA-POKL.04.01.02-00-234/11-00</i>	Wydziału Biologii UAM
2014	ćwiczenia laboratoryjne z chemii nieorganicznej	Studia Podyplomowe Chemia dla Nauczycieli	Wydział Chemii UAM

Współautorstwo i redakcja 4 skryptów dla studentów Wydziału Chemii UAM.

- *Podstawy chemii – ćwiczenia laboratoryjne*
Współautorstwo
ISBN 83-908865-4-5, Wydawca: Wydział Chemii UAM, Poznań 1999
- *Podstawy chemii – ćwiczenia laboratoryjne*
Redakcja i współautorstwo

ISBN 83-915657-8-5, Wydawca: BETAGRAF P.U.H., Poznań 2002

- *Podstawy chemii ogólnej - ćwiczenia laboratoryjne*

Redakcja i współautorstwo

ISBN 83-920415-0-X, Wydawca: Wydział Chemii UAM, Poznań 2004;

Wielkopolska Biblioteka Cyfrowa

- *Podstawy chemii nieorganicznej – ćwiczenia laboratoryjne*

Redakcja i współautorstwo

ISBN 83-920415-1-8, Wydawca: Wydział Chemii UAM, Poznań 2004

- Reorganizacja i opracowanie nowych ćwiczeń laboratoryjnych z podstaw chemii dla studentów I roku Wydziału Chemii UAM (2012).
- Opracowanie kursu e-learningowego pt. „Ćwiczenia rachunkowe z podstaw chemii” w ramach projektu UAM: Unikatowy Absolwent=Możliwości. Wzrost potencjału dydaktycznego Uniwersytetu im. A. Mickiewicza poprzez proinnowacyjne kształcenie w języku angielskim, interdyscyplinarność, e-learning, inwestycje w kadry (2012).
- Opieka naukowo – techniczna nad 6 pracami licencjackimi.
- Opieka naukowo – techniczna nad 17 pracami magisterskimi.

3.2. Działalność organizacyjna.

1991-1995	Przygotowanie pokazów do wykładów z Podstaw Chemii dla studentów I roku chemii.
1991-1995	Udział w przygotowaniu i organizacji Olimpiady Chemicznej dla młodzieży szkół średnich z Wielkopolski i woj. Zielonogórskiego.
1992/1993	Członek Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej.
1992-1997	Opiekun roku dla specjalności chemia.
1993/1994	Zorganizowanie i przeprowadzenie ćwiczeń laboratoryjnych ze szczególnie uzdolnioną młodzieżą szkół średnich w ramach Studium Otwartego.
1993	Udział w organizacji V Środowiskowej Konferencji naukowej Chemików Poznań.
1994-1997	Przeprowadzenie i opracowanie ankiet oceny pracowników przez studentów Wydziału Chemii.
od 1997 do dzisiaj	Prace administracyjno-organizacyjne związane z działalnością Studiów Podyplomowych Chemia dla Nauczycieli Chemii.
2002-2005	Członek Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej dla doboru kandydatów na I rok studiów dla specjalności – analiza chemiczna i informatyka w ochronie środowiska studia zaoczne kierunek zamiejscowy w Krotoszynie (licencjat).
2002-2007	Opiekun studentów studiów zaocznych – analiza chemiczna i informatyka w ochronie środowiska kierunek zamiejscowy w Krotoszynie (licencjat).
2002-2007	Prace administracyjno-organizacyjne związane z działalnością studiów zaocznych (licencjat) w Krotoszynie.
od 2004 do dzisiaj	Kierownik pracowni z podstaw chemii dla studentów I roku Wydziału Chemii.
2005	Udział w organizacji Konferencji - XLVIII Zjazdu PTCh i SITPChem Poznań.
2007-2008	Prace administracyjno-organizacyjne - Studia Podyplomowe Dla Nauczycieli Drugiego Przedmiotu - Projekt współfinansowany ze środków budżetu państwa i środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.

2010	Przedstawiciel Wydziału Chemii UAM do zespołu opracowującego szczegółowy program merytoryczny w projekcie „NEWTON TEŻ BYŁ UCZNIEM – program akademickiego wsparcia szkolnego ruchu naukowego”.
2010-2013	Prace administracyjno-organizacyjne na Wydziale Chemii w ramach projektu NEWTON TEŻ BYŁ UCZNIEM – program akademickiego wsparcia szkolnego ruchu naukowego UAM, Projekt współfinansowany ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego, UDA-POKL.03.03.04-00-113/09-00.
od 2010 do dzisiaj	Członek Wydziałowej Komisji do spraw Jakości Kształcenia – Zespół do Spraw Oceny Jakości kształcenia (II kadencja).
2014	Przeprowadzenie zajęć na warsztatach tematycznych w ramach II Środowiskowej Konferencji dla Nauczycieli Chemii i Przyrody NOWE WYZWANIA DYDAKTYKI CHEMII organizowanej przez zakład Dydaktyki Chemii Wydziału Chemii UAM.

3.3. Stypendia, nagrody i wyróżnienia.

- 1998 - stypendium doktorskie
- 2004 - zespołowa nagroda Rektora III stopnia za osiągnięcia w pracy naukowej
- 2011 – stypendium habilitacyjne
- 2012 - laureatka I edycji konkursu dydaktycznego *Longo Sed Proximus Interwalo* na Wydziale Chemii UAM
- 2014 – zespołowa nagroda Rektora III stopnia za osiągnięcia w pracy organizacyjnej

3.4. Kursy i szkolenia.

- Kurs e-learningowy- specjalista ds. e-learningu

4. Krótka charakterystyka dorobku naukowego do uzyskaniem stopnia doktora.

4.1. Praca magisterska.

Pracę magisterską „Badanie widm absorpcji i emisji układów Tb:Tiron i Tb:NTA:Tiron wykonałam pod kierunkiem prof. dr hab. Mariana Elbanowskiego w Zakładzie Ziem Rzadkich Wydziału Chemii UAM w roku 1990. Praca ta stanowiła fragment badań nad absorpcją i fluorescencją Ln(III) w fazie ciekłej prowadzonych w grupie badawczej prof. M. Elbanowskiego. Praca obejmowała badania widm absorpcji i emisji homoligandowych kompleksów Tb(III) z disodową solą kwasu pirokatechino-3,3-disulfonowego (Tiron) oraz heteroligandowych kompleksów Tb(III) z Tironem i kwasem nitrylotrioctowym (NTA). Ustalono skład stechiometryczny powstających kompleksów oraz zbadano możliwość wykorzystania tych układów do spektrofluorymetrycznego oznaczania jonów Tb(III).

4.2. Praca doktorska.

Pracę doktorską „Kompleksy Cd(II) i Hg(II) z poliaminami i fragmentami kwasów nukleinowych” wykonałam pod opieką Prof. dr hab. Lechosława Łomozika w Zakładzie Chemii Koordynacyjnej Wydziału Chemii UAM. Pracę obroniłam w 1999r.

Tematem przedstawionej rozprawy było badanie reakcji kompleksowania w roztworach wodnych zachodzących w modelowych układach podwójnych i potrójnych

jonów Hg(II) i Cd(II) z aminami biogennymi: putrescyną (*Put*), spermidyną (*Spd*) i sperminą (*Spm*) ich strukturalnymi homologami: 1,3-diaminopropanem (*tn*), 3,3-*tri* i 3,3,3-*tet* oraz fragmentami kwasów nukleinowych: nukleozydami (*Ado*, *Cyd*) i nukleotydami (*AMP*, *CMP*). Badania w analizowanych układach prowadzono metodą potencjometryczną z wykorzystaniem komputerowej analizy danych oraz metodami spektralnymi ^{13}C , ^1H i ^{31}P NMR oraz IR. Ponadto zsyntetyzowano i opisano 12 kompleksów stałych w tym 2 monokryształy do badania których zastosowano analizę elementarną, techniki rentgenostrukturalne i metodę IR.

Stwierdzono, że w porównaniu z jonami Cd(II) jony Hg(II) wykazują znacznie lepsze właściwości kompleksotwórcze. Zaobserwowano nietypowy wzrost trwałości kompleksów Hg(II) z poliaminami wraz ze wzrostem długości łańcucha metylenowego liganda. Związane jest to z tendencją jonów rtęci(II) do koordynacji liniowej, którą obserwuje się również w badanych układach potrójnych. Natomiast jony kadmu(II) preferują wiązanie z poliaminami o krótszym łańcuchu metylenowym. Na podstawie badań spektroskopowych określono główne centra koordynacji w tworzących się kompleksach. W układach binarnych Cd(II)-*Ado* i Hg(II)-*AMP* stwierdzono występowanie zjawiska dychotomii koordynacyjnej N(1)/N(7) z mieszaniną izomerów N(1) i N(7), względy przestrzenne uniemożliwiają bowiem tworzenie się chelatów z jednoczesną koordynacją przez obydwa atomy azotu. Dowiedziono, że wprowadzenie do układów Cd(II)-*CMP* lub *AMP* drugiego liganda – PA, zmienia charakter koordynacji i nieaktywna w układzie binarnym grupa fosforanowa nukleotydu bierze udział w koordynacji. Tylko w układach potrójnych jonów Cd(II) tworzą się kompleksy molekularne $\text{ML}^{\text{---}}\text{L}'$, w których jeden z ligandów znajduje się w zewnętrznej sferze koordynacyjnej i oddziałuje niekowalencyjnie z kotwicującym połączeniem binarnym jonów kadmu(II). Ponadto, wprowadzenie do układu binarnego Cd(II)-*Ado* poliamin: *tn* lub 2,3-*tri* powoduje zanik dychotomii koordynacyjnej, a głównym centrum reakcji *Ado* jest atom azotu N(7). W układach potrójnych Hg(II)-PA-*Cyd* lub *CMP* obserwuje się wzrost wartości stałych trwałości kompleksów ($\log \beta$) wraz ze wzrostem długości łańcucha metylenowego PA, a w metalacji oprócz atomów azotu obu ligandów uczestniczy również grupa fosforanowa *CMP*, podobnie jak w odpowiednim układzie potrójnym z *AMP*.

W zsyntetyzowanych kompleksach stałych Hg(II) i Cd(II) z poliaminami w metalacji uczestniczą wszystkie donorowe atomy azotu ligandów. Wnioski te potwierdzają sposób koordynacji w analogicznych związkach w roztworze. W otrzymanych monokryształach Cd(*dien*)₂ i Cd(3,3-*tri*)₂ w oddziaływaniach uczestniczą wszystkie atomy azotu ligandów. W pierwszym związku kadm znajduje się pomiędzy dwiema cząsteczkami *dien*, a aminy są wzajemnie symetryczne (budowa typu sandwiczowego). W drugim związku stwierdzono geometrię zdeformowanego oktaedru. Stwierdzono, że niewielkie zmiany struktury liganda powodują znaczne różnice w budowie i charakterze kompleksu. Wykazano również (wśród pozostałych triamin) niską tendencję spermidyny do tworzenia kompleksów stałych. Tłumaczy to pośrednio różnice w biologicznej aktywności amin biogennych w stosunku do ich fizjologicznie nieaktywnych homologów.

5. Prezentacja osiągnięć stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego.

Spis publikacji stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego.

	Publikacje	IF z roku Wydania	IF z 2013/2014	% Udział własny	Punkty MNIŚW
H1	Study on Coordination and Noncovalent Interactions in Cu(II), L-Aspartic acid and Adenosine-5'-monophosphate Systems. R. Bregier-Jarzębowska , A. Gasowska, L. Lomozik <i>Polish J. Chem.</i> , 82 (2008) 2057-2065. <i>Udział własny: koncepcja pracy, zaplanowanie i wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, udział w dyskusji z recenzentami.</i>	0,518	0,518	80	15
H2	Complexes of Cu(II) ions and noncovalent interactions in systems with L-aspartic acid and cytidine-5'-monophosphate. R. Bregier-Jarzębowska , A. Gasowska, L. Lomozik <i>Bioinorganic Chemistry and Applications</i> , vol. 2008, Article ID 253971, 10 pages, 2008. <i>Doi:10.1155/2008/253971.</i> <i>Udział własny: koncepcja pracy, zaplanowanie i wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami.</i>	1,265	1,661	85	20
H3	Noncovalent interactions and coordination reactions in the systems consisting of copper(II) ions, L-aspartic acids and diamines. R. Bregier-Jarzębowska , A. Gasowska, R. Jastrzab, L. Lomozik <i>J. Inorg. Biochem.</i> , 103 (2009) 1228. <i>Udział własny: koncepcja pracy, zaplanowanie i wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, dyskusja z recenzentami.</i>	3,252	3,274	80	35
H4	Noncovalent interactions and copper(II) coordination in systems containing L-aspartic acids and triamines. R. Bregier-Jarzębowska , L. Lomozik <i>Polyhedron</i> , 29 (2010) 3294-3303. <i>Udział własny: koncepcja pracy, zaplanowanie i wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, korespondencja z edytorem i dyskusja z recenzentami.</i>	2,033	2,047	90	30
H5	Complexes of copper(II) with L-aspartic acid in systems with tetramines and non-covalent interactions between bioligands. R. Bregier-Jarzębowska <i>J. Coord. Chem.</i> , 66 (2013) 1287-1302. <i>Udział własny: koncepcja pracy, zaplanowanie i wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, korespondencja z edytorem i dyskusja z recenzentami.</i>	2,212	2,212	100	20
H6	Interactions of histone amino acid: lysine with copper(II) ions and adenosine 5'-triphosphate as well	2,212	2,212	90	20

	as in a metal-free system R. Bregier-Jarzębowska , A. Gasowska, L. Lomozik <i>J. Coord. Chem.</i> , 67 (2014) 45-56. <i>Udział własny: koncepcja pracy, zaplanowanie i wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, korespondencja z edytorem i dyskusja z recenzentami.</i>				
H7	Mixed-ligand complexes of copper(II) ions with L-glutamic acid in the systems with triamines and non-covalent interaction between bioligands in aqueous solution. R. Bregier – Jarzębowska <i>Open Chemistry (do 2014r Central European Journal of Chemistry)</i> , 13 (2015) 113-124. <i>Udział własny: koncepcja pracy, zaplanowanie i wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, korespondencja z edytorem i dyskusja z recenzentami.</i>	1,329	1,329	100	25
H8	Stability and solution structure of binary and ternary Cu(II) complexes with L-glutamic acid and diamines as well as adducts in metal-free systems in aqueous solution. R. Bregier-Jarzębowska <i>Journal Solution of Chemistry</i> , w druku DOI: 10.1007/s 10953-014-0269-x <i>Udział własny: koncepcja pracy, zaplanowanie i wykonanie badań, obliczenia ab initio, interpretacja wyników, napisanie manuskryptu, korespondencja z edytorem i dyskusja z recenzentami.</i>	1,083	1,083	100	20
	Suma	13,904	14,336		185
	Średni IF na pracę	1,738	1,792		
	Średni % udział własny na pracę			90,6	

5.1. Wstęp i cel rozprawy habilitacyjnej.

Szereg istotnych procesów zachodzących w układach żywych związanych jest z udziałem w nich jonów metali występujących w układach biologicznych, a wśród nich istotną rolę odgrywają jony Cu(II). Jony metali występujących w układach biologicznych (szczególnie pierwiastków przejściowych) wiążą donorowe atomy bioligandów, tworząc związki koordynacyjne, w których preferowanymi miejscami metalacji są atomy tlenu, azotu, fosforu, siarki aminokwasów, kwasów nukleinowych czy poliamin. W ocenie charakteru heteroligandowych kompleksów metali, podkreślić należy wzajemne przestrzenne dopasowanie ligandów, co jest szczególnie istotne ponieważ tworzą one głównie związki chelatowe.

Badania trójskładnikowych kompleksów jonów metali przejściowych z aminokwasami, peptydami, fragmentami kwasów nukleinowych czy innymi biocząsteczkami wzbudzają od wielu lat ogromne zainteresowanie wśród naukowców [1-7]. W tematykę tę wpasowują się moje zainteresowania, które obejmują badania reakcji kompleksowania w roztworach wodnych w układach jonów miedzi(II) z obecnymi w organizmach żywych aminokwasami i innymi małymi biocząsteczkami np. poliaminami (PA) czy fragmentami kwasów nukleinowych: nukleozydami i nukleotydami, jak również badania natury oddziaływań pomiędzy wymienionymi bioligandami (w „metal-free” układach) oraz próby określenia wpływu jonów miedzi(II) na tego typu słabe oddziaływania [H1-H8]. Należy podkreślić, że w dotychczasowej literaturze nie znaleziono prac dotyczących badań reakcji zachodzących w „metal-free” układach aminokwas-poliamina czy aminokwas-nukleotyd i w odpowiednich układach z jonami Cu(II).

Kwas L-asparaginowy (*Asp*) i L-glutaminowy (*Glu*) to naturalnie występujące aminokwasy będące dominującymi neuroprzekaźnikami w centralnym układzie nerwowym [8-14]. *Glu* włączony jest w komórkowy mechanizm pamięci, uczenia się [15] oraz starzenia się mózgu [16] i jest ważnym źródłem amoniaku w biologicznych cyklach [17]. Ponadto wpływa na neurologiczne uszkodzenia występujące w chorobie Parkinsona czy AIDS [18,19], a zmiana poziomu wolnego *Glu* i *Asp* w komorowym płynie mózgoworodzeniowym pozwala określić stopień degradacji komórek nerwowych w chorobie Alzheimera [20-22]. Kwas asparaginowy bierze między innymi udział w termogenicznych procesach indukowanych przez prostaglandynę E1 (PGE1) i jest komponentem centrów aktywnych niektórych enzymów [23]. Z kolei lizyna należy do grupy aminokwasów niezbędnych dla organizmów żywych, które nie mogą być, w przeciwieństwie do kwasu asparaginowego i glutaminowego, syntetyzowane w organizmie i muszą być dostarczane z pokarmem. Aminokwas ten stosowany jest w leczeniu chorób układu oddechowego, w interwencyjnym odżywianiu przy osłabieniu z powodu patologicznych biegunek, pomaga również wchłaniać wapń i utrzymuje prawidłową równowagę azotową u osób dorosłych [24]. Leczenie z zastosowaniem lizyny opóźnia kliniczne symptomy infekcji wirusem opryszczki, a badania pokazują, że korzystnie działa na budowę białek mięśniowych, regenerację tkanek, produkcję hormonów, enzymów i przeciwciał [25]. Ten egzogeny aminokwas jest silnym inhibitorem enzymów trawiących kolagen za pomocą których komórki nowotworowe rozprzestrzeniają się w tkankach

organizmów żywych [26-28]. Lizyna zawiera dwie grupy aminowe o dodatnim ładunku w pH komórki i wchodzi w skład białek silnie wiążących ujemnie naładowane cząsteczki helisy DNA, takich jak składniki nukleoproteinowego kompleksu chromatyny tj. histony [29-31].

Podobnie jak aminokwasy, poliaminy są również obecne we wszystkich komórkach żywych w wysokim stężeniu. W warunkach fizjologicznych występują one w formie sprotonowanej i mogą reagować z ujemnie naładowanymi fragmentami innych bioligandów np. aminokwasów, protein, fosfolipidów, kwasów tłuszczowych czy kwasów nukleinowych, a oddziaływania z tymi ostatnimi determinują rolę poliamin w procesach genetycznych prowadząc między innymi do zmian struktury DNA na kilku poziomach organizacji [32,33]. Ponadto poliaminy odgrywają istotną rolę w przemieszczaniu komórek, ich rozmnażaniu, różnicowaniu, embriogenezie, pobudzaniu guzów [34], organizacji chromatyny, translacji mRNA, biogenezie rybosomów i programowaniu śmierci komórek [35-37].

Badania sposobu kompleksowania aminokwasów mogą dostarczyć informacji o naturze kompleksów peptydów z jonami metali obecnymi w organizmach żywych np. z jonami Cu(II), które są niezbędne dla funkcjonowania mózgu jako kofaktory dla syntezy neurotransmiterów, obrony antyutleniaczy i transportu elektronów [38]. Jony tego metalu wykorzystywane są w terapii chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego takich jak choroba Alzheimera i Parkinsona czy stwardnienie zanikowe boczne [39-42]. Miedź jest również pierwiastkiem niezbędnym dla prawidłowego przebiegu procesów metabolicznych w komórkach [43,44], a szereg enzymów do aktywności biologicznej wymaga obecności jonów Cu(II) w swoich centrach aktywnych. Większość jonów miedzi(II) w organizmach występuje w postaci kompleksów np. kompleksy miedzi z albuminą i aminokwasami występują w plazmie krwi [45,46]. Wiązanie tworzące się pomiędzy metalem a bioligandem ma charakter wiązania koordynacyjnego i jest ono na tyle mocne, że jon metalu stanowi konkurencję dla innych biocząsteczek, które tworzą tylko słabe oddziaływania.

Potrójne kompleksy tworzące się pomiędzy jonami metalu i dwoma różnymi rodzajami bioligandów odgrywają istotną rolę w procesach biologicznych, np. mogą być zaangażowane w magazynowanie i transport substancji aktywnych przez błony biologiczne [47]. Heteroligandowe kompleksy w których jednym z bioligandów jest aminokwas (lub peptyd) mogą być rozważane jako modele dla badania oddziaływań jon metalu – enzym [48].

Biorąc po uwagę fakt, że przedstawione grupy związków wykazują szczególne znaczenie w procesach zachodzących w organizmach żywych istotne wydaje się zainteresowanie charakterem interakcji pomiędzy nimi i określenie wpływu jonów metali na tego typu oddziaływania, tym bardziej, że mechanizmy te nie są do końca jeszcze rozpoznane. Zatem uzasadnione jest podjęcie próby uzyskania informacji o procesach w których uczestniczą jony miedzi, aminokwasy, nukleotydy oraz poliaminy i wyjaśnienie charakteru reakcji kompleksowania zarówno w układach binarnych jak i wielkoskładnikowych dla oceny efektywności grup donorowych poszczególnych ligandów w tego typu interakcjach.

Przedstawiona rozprawa habilitacyjna składa się z 8 oryginalnych publikacji ([H1]-[H8]), które prezentują badania, w układach modelowych, reakcji kompleksowania jonów miedzi(II) z prostymi L-aminokwasami, oraz w układach potrójnych gdzie drugim ligandem jest albo amina biogenna lub jej homolog, nukleozyd lub nukleotyd (Schemat 1) oraz badania interakcji pomiędzy ligandami w układach bez metalu w roztworach wodnych. Cykl prac wchodzących w zakres rozprawy habilitacyjnej obejmuje:

- określenie centrów reakcji ligandów biorących udział w oddziaływaniach w analizowanych układach
- wyznaczenie ogólnych stałych trwałości ($\log\beta$) tworzących się form i stałych równowagi reakcji tworzenia ($\log K_e$)
- określenie wpływu jonów Cu(II) na interakcje pomiędzy ligandami
- zaproponowanie sposobu oddziaływań w tworzących się adduktach i kompleksach.

Dla realizacji powyższych celów w pracy stosowano badania potencjometryczne połączone z komputerową analizą danych miareczkowania pH-metrycznego (program komputerowy SUPERQUAD [49] i HYPERQUAD [50]), co pozwoliło na wyznaczenie składu i ogólnych stałych trwałości ($\log\beta$) tworzących się form. Wielkość $\log\beta$ dla kompleksów różnego typu ma inny wymiar, dlatego też w analizie ich parametrów równowagowych wykorzystano głównie obliczone stałe równowagi reakcji kompleksowania ($\log K_e$), które korespondują bezpośrednio z energią reakcji z jaką oddziałują na siebie ligandy. Za pomocą badań spektralnych EPR i wykorzystując zależność między energią przejść d-d, a liczbą koordynacyjną atomów donorowych, określono typ chromoforu tworzącego się w otrzymanych kompleksach. Zmiana gęstości elektronowych na poszczególnych atomach w wyniku interakcji umożliwiła zastosowanie spektroskopii NMR do analizy charakteru procesów i ustalenia centrów oddziaływań ligandów w poszczególnych formach. Kontrowersyjny problem wiarygodności badań NMR w układach paramagnetycznych jonów metalu dyskutowano wcześniej [51,52] i wywnioskowano, że przy krytycznej ocenie analizy wyników możliwe jest wyciągnięcie wniosków o sposobie koordynacji z obserwacji zmian położenia sygnałów. Znaczące zmiany w chemicznych przesunięciach były obserwowane bowiem tylko w tych zakresach pH w których występowały kompleksy, wywnioskowane na podstawie pomiarów potencjometrycznych. W celu zminimalizowania przyczyn poszerzenia sygnałów NMR przez paramagnetyczny charakter jonów Cu(II) widma wykonywano przy niskim stężeniu tych jonów (przedziały pH dominacji kompleksów na dystrybucji krzywych tych form są praktycznie takie same jak w układach o wyższych stężeniach jonów metali i ligandów). Stwierdzono korelację pomiędzy wynikami uzyskanymi z niezależnych metod tj. Vis, EPR, NMR i badań równowagowych. W układach bez jonów metalu wnioski z analizy wyników NMR potwierdzała analiza rezultatów badań IR wykonywanych w podobnych warunkach. Natomiast teoretyczne obliczenia DFT wykonane programem GAUSSIAN [53] pozwoliły na obliczenie struktury elektronowej badanych biocząsteczek, a wyliczone ładunki cząstkowe na określenie, które z centrów reakcji w cząsteczkach ligandów są dodatnie, a które ujemne. Wykorzystanie w przeprowadzonych badaniach różnych metod badawczych

oraz bardzo dobra zbieżność uzyskanych wyników pomimo złożoności rozpatrywanych układów dała możliwość precyzyjnego określenia miejsc oddziaływań bioligandów oraz zaproponowania możliwych sposobów interakcji i metalacji w tworzących się w roztworach wodnych adduktach i kompleksach.

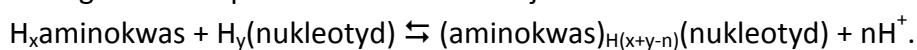
Na schemacie 1 przedstawiono wzory badanych w ramach rozprawy habilitacyjnej ligandów.

Schemat 1. Badane ligandy

Poliaminy		
Biogenne	homologi amin biogennych	
<chem>NCCCCN</chem> 1,4-diaminobutan (<i>Put</i>)	<chem>NCCCN</chem> 1,3-diaminopropan (<i>tn</i>)	
<chem>NCCCNCCCN</chem> 1,8-diamino-4-azaoktan (<i>Spd</i>)	<chem>NCCCNCCCNCCCN</chem> 1,7-diamino-4-azaheptan (3,3-<i>tri</i>)	
<chem>NCCCNCCCNCCCNCCCN</chem> 1,12-diamino-4,9-diazadodekan (<i>Spm</i>)	<chem>NCCCNCCCNCCCNCCCNCCCN</chem> 1,11-diamino-4,8-diazaundekan (3,3,3-<i>tet</i>)	
Aminokwasy		
<chem>N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O</chem> kwas asparaginy (<i>Asp</i>)	<chem>N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O</chem> kwas glutaminy (<i>Glu</i>)	<chem>NCCCC[C@@H](C(=O)O)N</chem> lizyna (<i>Lys</i>)
Nukleotydy		
<chem>NC1=NC(=O)NC=C1N[C@H]2C[C@@H](COP(=O)(O)O)[C@H](O)[C@@H]2O</chem> cytydino-5'-monofosforan (<i>CMP</i>)	<chem>NC1=NC2=C(N1)N=CN=C2N[C@H]3C[C@@H](COP(=O)(O)R)[C@H](O)[C@@H]3O</chem> adenozyno-5'-monofosforan (<i>AMP</i>) $R = -PO_3^{2-}$ adenozyno-5'-trifosforan (<i>ATP</i>) $R = -P_3O_7^{4-}$	

5.2. Badania oddziaływań w układach nukleotyd-aminokwas i reakcji kompleksowania w układach Cu(II)-nukleotyd-aminokwas [H1, H2, H6].

Interakcje aminokwas-nukleotyd mają charakter słabych niekowalencyjnych oddziaływań typu jon-jon lub jon-dipol. Tego typu oddziaływania są między innymi odpowiedzialne za selektywność procesów zachodzących w układach żywych [54], a tworzenie się kompleksów molekularnych wpływa w znacznym stopniu na „self-stacking” obserwowany w układach biologicznych zawierających nukleotydy [55]. W przeciwieństwie do wcześniej badanych układów poliamina-nukleotyd [56-58] w układach aminokwas-nukleotyd przedziały protonacji obu ligandów pokrywają się i każdy z nich może dysponować zarówno dodatnimi jak i ujemnymi centrami reakcji. Utworzenie się kompleksu molekularnego można opisać równaniem reakcji:

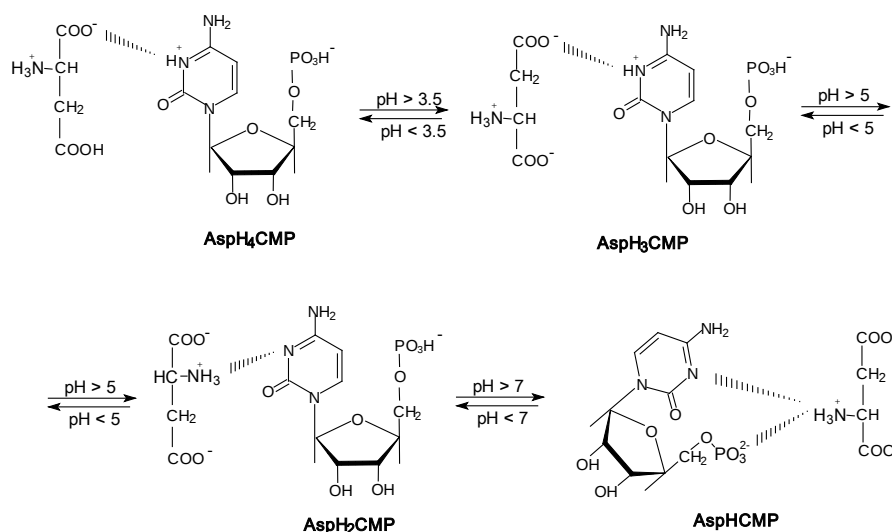


Reakcjom tworzenia się adduktów towarzyszy przesunięcie się równowagi kwasowo zasadowej reagentów, a wydzielający się proton z cząsteczki liganda umożliwia badania z wykorzystaniem metody potencjometrycznej dla oznaczenia składu i ogólnych stałych trwałości $\log\beta$ tych form (analogiczne procedury stosowano w badaniach zarówno pozostałych układów bez metalu jak i potrójnych z jonami miedzi (II)).

Wykazano, na podstawie badań spektralnych, że w układzie Asp-CMP w słabych niekowalencyjnych oddziaływaniach głównymi centrami reakcji w tworzących się adduktach w niskim zakresie pH są atomy tlenu $-C_{(1)}OO^-$ grupy karboksylowej aminokwasu, a jako dodatnie centrum reakcji sprotonowany atom azotu $N(3)H$ nukleotydu, podczas gdy w układzie Asp-AMP z cząsteczki *Asp* atomy tlenu $-C_{(1)}OO^-$ grupy karboksylowej oraz $-NH_3^+$ grupa aminowa, a z cząsteczki *AMP* atom azotu $N(1)H$ oraz atomy tlenu grupy fosforanowej. W obu rozpatrywanych układach, przy pH powyżej 8, stwierdzono nie opisany wcześniej w literaturze efekt inwersji w oddziaływaniach. Z interakcji pomiędzy bioligandami w obu układach wyłączone są atomy tlenu z grup karboksylowych aminokwasu, a $-NH_3^+$ grupa aminowa tego liganda, stanowiąca dodatnie centrum reakcji, oddziałuje w układzie Asp-CMP ze zdeprotonowanym już atomem azotu $N(3)$ z cząsteczki *CMP* stanowiącym ujemne centrum oddziaływań, (*Rysunek 1*) [H1], a w układzie Asp-AMP z atomami tlenu z grupy fosforanowej i atomem azotu $N(1)$ z cząsteczki *AMP* (ujemne centra reakcji). Wskazuje to zatem, że w zależności od wartości pH atom azotu $N(3)$ cytydino-5'-monofosforanu czy atom azotu $N(1)$ adenozyno-5'-monofosforanu może być albo dodatnim albo ujemnym centrum słabych niekowalencyjnych oddziaływań.

Określenie w środowisku wodnym sposobu koordynacji w układach potrójnych zawierających wielofunkcyjne ligandy należy do zadań zasadniczo trudnych. Nawet w badaniach prostszych układów podwójnych Cu(II)-Asp [59-62] czy Cu(II)-Lys [63-66] sposób wiązania nie został do końca jednoznacznie wyjaśniony. Problem ten jednak rozwiązano łącząc wyniki uzyskane z kilku niezależnych technik badawczych, co pozwoliło określić sposób koordynacji w tworzących się formach. Na przykład, wyniki badań EPR i Vis układów Cu(II)-Asp-CMP lub Cu(II)-Asp-AMP wskazują wyraźnie, że przy niskich wartościach pH

wiązanie jonów miedzi następuje tylko przez atomy tlenu z grupy karboksylowej aminokwasu (wiązanie typu Cu-O).

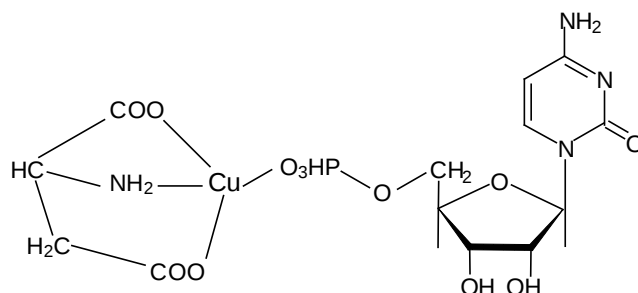


Rysunek 1. Proponowany sposób interakcji adduktów tworzących się w układzie Asp-CMP.

Uwzględniając wyniki badań równowagowych i analizując przesunięcia sygnałów NMR wykazano tworzenie się kompleksów $\text{Cu}(\text{Asp})\text{H}_4(\text{CMP})$ oraz $\text{Cu}(\text{Asp})\text{H}_4(\text{AMP})$ i określono miejsca oddziaływań. Stechiometria i przedziały pH ich występowania wskazują, że są to kompleksy molekularne w których w metalację włączona jest tylko zdeprotonowana $-\text{C}_{(1)}\text{OO}^-$ grupa karboksylowa Asp, a nukleotyd znajduje się poza wewnętrzną sferą koordynacyjną oddziałując niekowalencyjnie z kotwicującym połączeniem jonów $\text{Cu}(\text{II})$ z aminokwasem. Centrum tych słabych interakcji jest sprotonowana grupa $-\text{NH}_3^+$ aminokwasu i atomy tlenu z grupy fosforanowej obu nukleotydów. Chociaż w cząsteczce AMP atom azotu N(1) jest w dużo wyższym stopniu zasadowy niż atom azotu N(7) to jednak ten ostatni jest preferowanym miejscem metalacji w większości związków koordynacyjnych [67] w tym w formie $\text{Cu}(\text{Asp})\text{H}(\text{AMP})$ i $\text{Cu}(\text{Asp})(\text{AMP})$. Równoczesna koordynacja jonów metalu przez atomy azotu N(1) i N(7) pierścienia purynowego AMP nie jest możliwa ze względów przestrzennych [68-70]. Dodatkowym centrum wiązania jonów miedzi(II) w obu nukleotydach jest grupa fosforanowa (uważana czasami za główne, a nawet jedyne centrum reakcji [71,71]).

Stwierdzono, że wprowadzenie jonów metalu do układu Asp-nukleotyd zmienia charakter reakcji w układach potrójnych w stosunku do układów bez metalu. Np. w układzie z metalem zaobserwowano wzrost efektywności oddziaływań niekowalencyjnych grupy fosforanowej CMP, która jest nieaktywna w addukcie $(\text{Asp})\text{H}_4(\text{CMP})$, a w tworzącym się w tym samym zakresie pH kompleksie molekularnym $\text{Cu}(\text{Asp})\text{H}_4(\text{CMP})$ bierze udział w słabych niekowalencyjnych oddziaływaniach z grupą $-\text{aminowa } \text{NH}_3^+$ z Asp, co dodatkowo stabilizuje kompleks. Co więcej, stała równowagi tworzenia kompleksu $\text{Cu}(\text{Asp})\text{H}_2(\text{CMP})$ $\log K_e = 6,08$, gdzie powstaje wiązanie metal – atomy donorowe z CMP, jest większa o 3 rzędy wielkości w

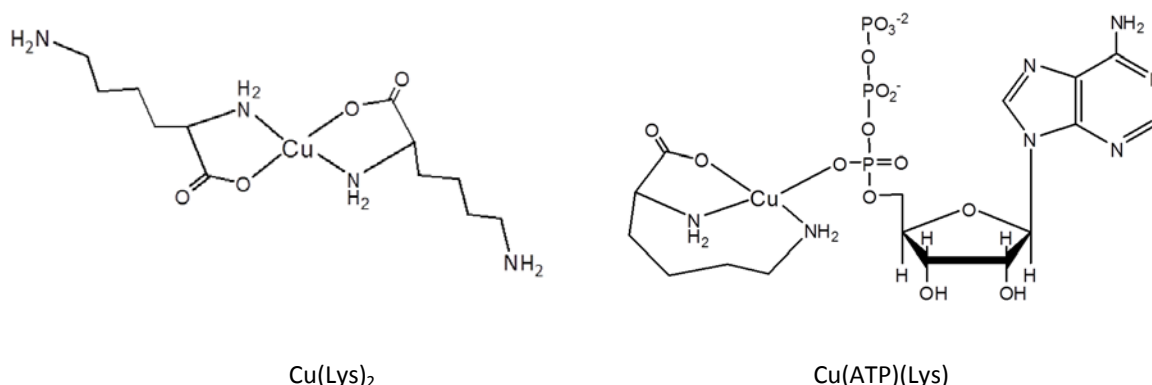
stosunku do $\log K_e$ tworzenia adduktu $(\text{Asp})\text{H}_2(\text{CMP})$, gdzie występują tylko oddziaływania słabe, niekowalencyjne. Ponadto, wprowadzenie dodatkowego liganda *CMP* do binarnego układu Cu(II)-Asp zmienia sposób koordynacji. W kompleksie Cu(Asp) koordynacja ma miejsce przez atomy tlenu z grupy karboksylowej i grupę aminową aminokwasu, podczas gdy w potrójnym kompleksie Cu(Asp)H(CMP) występującym w tym samym zakresie pH, zaangażowana w wiązanie metalu grupa fosforanowa z cząsteczki *CMP* zmienia sposób koordynacji w kompleksie binarnym i tworzy się struktura z pięcio- i sześcioczłonowymi pierścieniami (*Rysunek 2*) [H2].



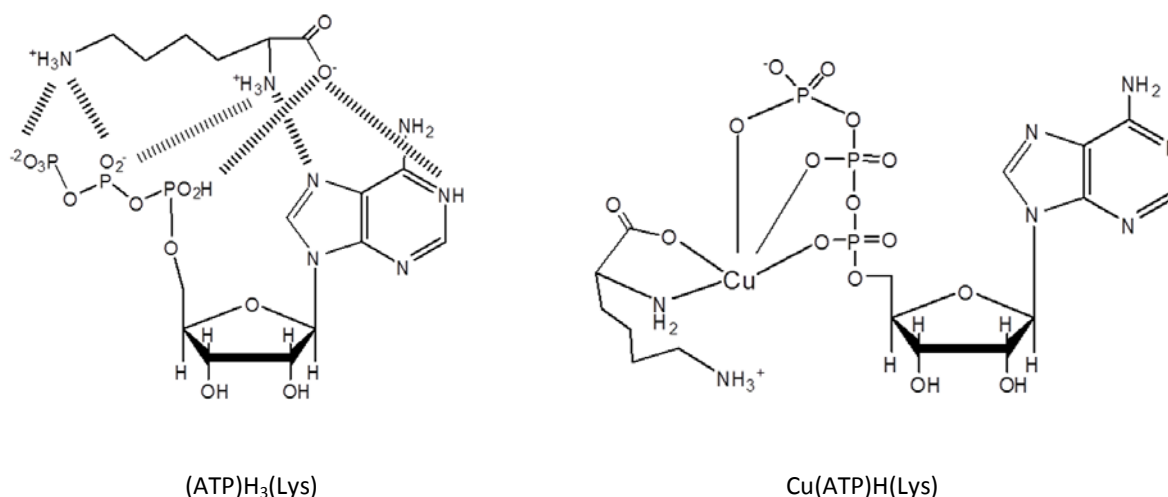
Rysunek 2. Proponowany sposób koordynacji w kompleksie Cu(Asp)H(CMP) .

Przeprowadzone badania w układzie ATP-Lys wykazały tworzenie się adduktów $(\text{ATP})\text{H}_x(\text{Lys})$, gdzie $x=5-2$. Stwierdzono, że przy niskich wartościach pH w słabe niekowalencyjne oddziaływania z lizyną włączone są atomy azotu N(1) i N(7) z *ATP*, które z kolei w wyższym zakresie pH nie biorą już udziału w interakcji, podobnie jak atomy tlenu z grupy karboksylowej lizyny. P_α grupa fosforanowa *ATP* uczestniczy w oddziaływaniach pomiędzy bioligandami dopiero w wyższym zakresie pH. Na podstawie analizy badań spektralnych zaproponowano sposób koordynacji w kompleksach binarnych jonów Cu(II) z lizyną. Stwierdzono, że w całym badanym zakresie pH w metalację włączone są tylko atomy tlenu z grupy karboksylowej i atom azotu z $\alpha\text{-NH}_2$ grupy aminowej - koordynacja „glycine-like”. Określono, że w heteroligandowych kompleksach $\text{Cu(ATP)H}_2(\text{Lys})$ i Cu(ATP)H(Lys) występujących w kwasowym zakresie pH, cząsteczka lizyny oddziałuje z jonami Cu(II) w analogiczny sposób jak w układzie binarnym. Stwierdzono jednak, na podstawie analizy wyników badań spektralnych i równowagowych, że wprowadzenie *ATP* do układu Cu(II)-Lys zmienia sposób koordynacji lizyny w zasadowym przedziale pH, gdzie tworzą się kompleksy heteroligandowe Cu(ATP)(Lys) i $\text{Cu(ATP)(Lys)(OH)}_2$. Niespodziewanie, okazało się, że w metalacji oprócz $\alpha\text{-NH}_2$ grupy aminowej lizyny uczestniczy również terminalna $\omega\text{-NH}_2$ grupa tego liganda (udział w koordynacji tej grupy aminowej budzi od lat pewne wątpliwości [63-66]). Ponadto, w całym analizowanym zakresie pH w koordynacji bierze udział P_α grupa fosforanowa *ATP*, podczas gdy β i γ grupy fosforanowe tylko w niskim przedziale pH, *Rysunek 3* [H6]. Stwierdzono również, że wprowadzenie jonów Cu(II) do układu ATP-Lys zmienia charakter niekowalencyjnych interakcji pomiędzy bioligandami (*Rysunek 4*), [H6]. Endocykliczne atomy azotu N(1) i N(7) z nukleotydu są odblokowane, jakkolwiek nie są

włączone w metalację, i mogą być potencjalnymi centrami interakcji z innymi biocząsteczkami obecnymi w układach biologicznych [73].



Rysunek 3. Proponowany sposób koordynacji w kompleksie $\text{Cu}(\text{Lys})_2$ pH=10 i $\text{Cu}(\text{ATP})(\text{Lys})$ pH=9,5.

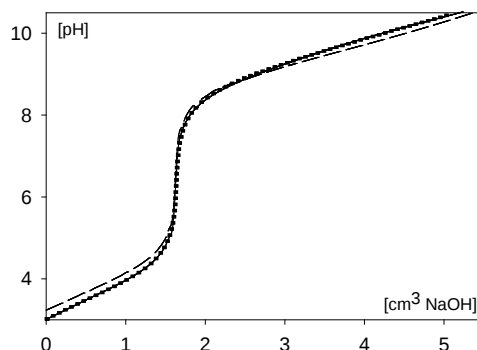


Rysunek 4. Proponowany sposób oddziaływania w addukcie $(\text{ATP})\text{H}_3(\text{Lys})$ pH=6 i w kompleksie $\text{Cu}(\text{ATP})\text{H}(\text{Lys})$ pH=7.

5.3. Badania oddziaływań w układach Asp-PA i reakcji kompleksowania w układach Cu(II)-Asp-PA [H3, H4, H5].

Badano układy kwasu asparaginowego z di-, tri- i tetraminami w których stwierdzono tworzenie się adduktów typu $(\text{Asp})\text{H}_x(\text{PA})$, gdzie $x=6-2$. W żadnym z analizowanych układów nie występują addukty monoprotionowane (przynajmniej w ilości możliwej do wykrycia), co jest zgodne z wcześniej postulowanym wnioskiem, że zwykle co najmniej dwa centra oddziaływań są konieczne dla istnienia trwałego adduktu [74]. Prawidłowość wyboru modeli dla rozpatrywanych układów (podobnie jak dla wszystkich innych badanych układów) potwierdza nakładanie się doświadczalnych krzywych miareczkowania uzyskanych w czasie badań równowagowych z krzywymi symulowanymi komputerowo (program

HALTAFALL [75]) uwzględniającymi tworzące się addukty, jak przedstawiono to przykładowo na *Rysunku 5 [H3]* dla układu Asp-tn. Jeżeli w obliczeniach nie uwzględnia się adduktów to krzywa symulowana i doświadczalna są rozbieżne.

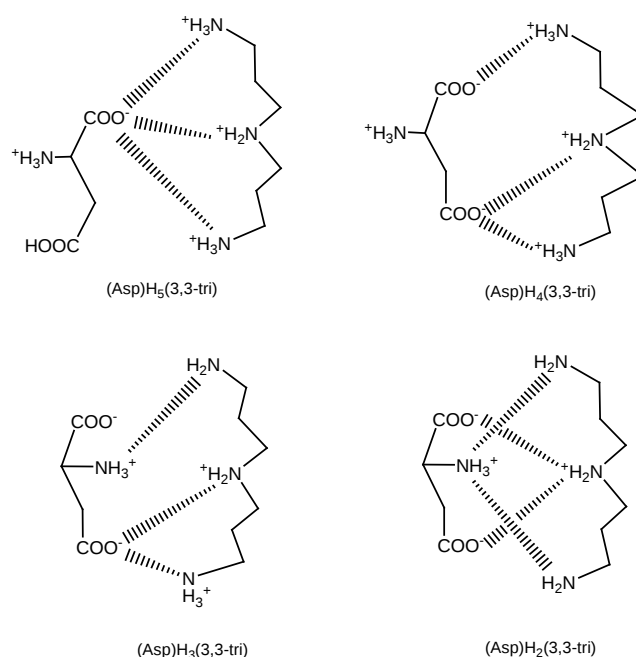


Rysunek 5. Doświadczalna i symulowana komputerowo krzywe miareczkowania w układzie Asp-tn. Linia kropkowana – krzywa doświadczalna; linia ciągła – krzywa symulowana komputerowo uwzględniająca tworzące się addukty; linia przerywana – krzywa symulowana komputerowo nie uwzględniająca tworzących się adduktów

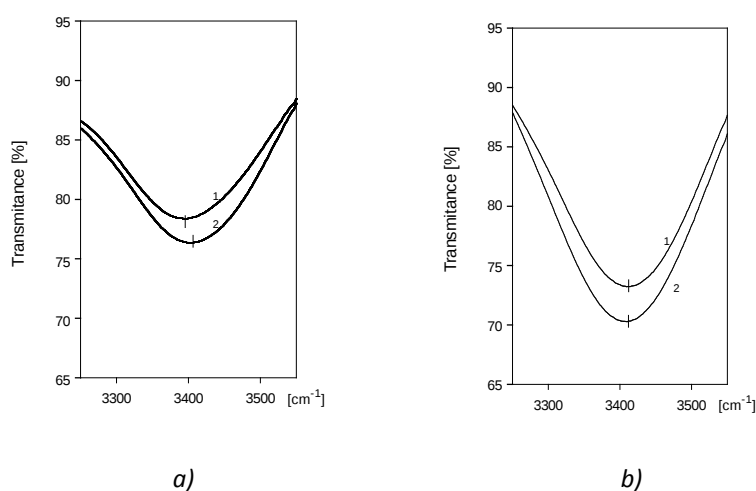
Analiza wartości stałych protonowania Asp i badanych poliamin, przedziały pH występowania tworzących się adduktów w poszczególnych układach oraz wyniki badań ^{13}C NMR pozwoliły określić, że centrami interakcji w cząsteczce trójfunkcyjnego liganda jakim jest Asp są zdeprotonowane grupy karboksylowe i w zależności od pH sprotonowana $-\text{NH}_3^+$ lub zdeprotonowana $-\text{NH}_2$ grupa aminowa, natomiast w cząsteczkach poliamin sprotonowane lub zdeprotonowane grupy aminowe. Liczbę centrów oddziaływań w adduktach określono z wartości K_e stałych równowagi reakcji tworzenia. Przykładowo, włączenie w oddziaływanie drugiej grupy karboksylowej $-\text{C}_{(4)}\text{OO}^-$ aminokwasu w addukcie $(\text{Asp})\text{H}_4(3,3\text{-tri})$ jest potwierdzone przez wyższą wartość stałej równowagi reakcji tworzenia tej formy $\log K_e = \log \theta_{(\text{Asp})\text{H}_4(3,3\text{-tri})} - \log \theta_{\text{HAsp}} - \log \theta_{\text{H}_3(3,3\text{-tri})} = 1.38$ w stosunku do adduktu $(\text{Asp})\text{H}_5(3,3\text{-tri})$, którego $\log K_e$ jest równy tylko 0.95 i w którym tylko jedna grupa karboksylowa $-\text{C}_{(1)}\text{OO}^-$ jest włączona w słabe oddziaływania z triaminą (*Rysunek 6*) [H4]. Z drugiej strony podobne wartości $\log K_e$ formy cztero- i triprotonowej, potwierdzone wynikami analizy widm ^{13}C NMR, wskazują na interakcje w obu adduktach z udziałem tej samej liczby centrów aktywnych.

Stwierdzono, że długość łańcucha węglowego poliaminy jest istotnym czynnikiem wpływającym na tworzenie się adduktów. Wzrostowi długości PA towarzyszy zwykle obniżenie efektywności oddziaływań, mimo wyższej zasadowości atomów donorowych [76]. Wraz z deprotonacją pierwszej grupy aminowej w cząsteczce PA zaobserwowano w adduktach $(\text{Asp})\text{H}_2(\text{tn})$, $(\text{Asp})\text{H}_3(3,3\text{-tri})$, $(\text{Asp})\text{H}_3(\text{Spd})$, $(\text{Asp})\text{H}_4(3,3,3\text{-tet})$ i $(\text{Asp})\text{H}_4(\text{Spm})$ efekt inwersji w oddziaływaniach pomiędzy bioligandami. Tak jak wspomniano wyżej efekt ten nie był dotąd opisany w literaturze. Pierwsza zdeprotonowana terminalna $-\text{NH}_2$ grupa aminowa w cząsteczce PA staje się ujemnym centrum reakcji i reaguje ze sprotonowaną jeszcze grupą aminową aminokwasu. Zatem, w zależności od przedziału pH grupa aminowa z poliaminy

stanować może albo dodatnie albo ujemne centrum słabych niekowalencyjnych oddziaływań. Taki sposób interakcji potwierdzają zmiany w widmach NMR, IR i chociaż nie bezpośrednio, wyliczone programem GAUSSIAN [53] ładunki cząstkowe na grupach funkcyjnych ligandów. Np. przy pH=6 w widmie IR adduktu (Asp) H_3 (tn) pasmo przypisane walencyjnym drganiom rozciągającym N-H 1,3-diaminopropanu jest przy 3390cm^{-1} i przesuwa się przy pH=9.5 w widmie (Asp) H_2 (tn) do 3403cm^{-1} . Jednocześnie nie obserwuje się podobnych zmian w układzie Asp-Put, w którym nie stwierdzono oddziaływań z efektem inwersji, (Rysunek 7) [H4].



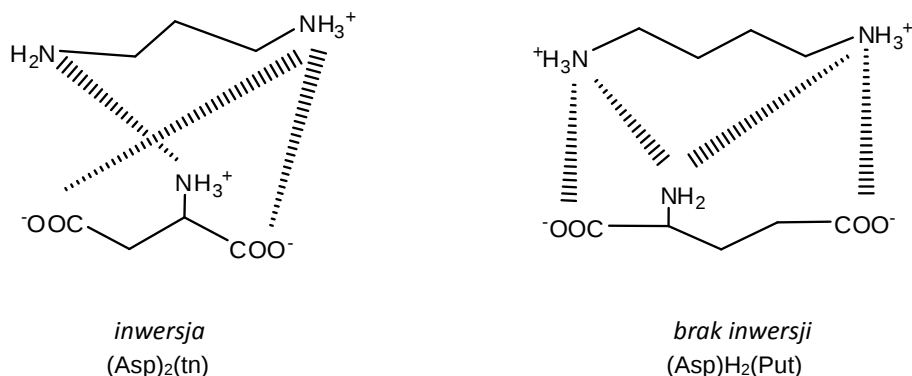
Rysunek 6. Proponowane sposoby interakcji w adduktach w układzie Asp-3,3-tri.
 (Asp) H_5 (3,3-tri) $\log K_e=0.95$; (Asp) H_4 (3,3-tri) $\log K_e=1.38$; (Asp) H_3 (3,3-tri) $\log K_e=1.41$; (Asp) H_2 (3,3-tri) $\log K_e=2.01$



Rysunek 7. Widma IR w układzie Asp-tn i Asp-Put.

- a). układ Asp-tn: 1. (Asp) H_3 (tn), pH=6; 2. (Asp) H_2 (tn), pH=9.5;
 b). układ Asp-Put: 1. (Asp) H_3 (Put), pH=6; 2. (Asp) H_2 (Put), pH=10

Na *Rysunku 8 [H3]* przedstawiono proponowane modele oddziaływań w addukcie $(\text{Asp})\text{H}_2(\text{tn})$ – zgodnie z efektem inwersji i addukcie $(\text{Asp})\text{H}_2(\text{Put})$ – brak efektu inwersji (centra elektrododatnie występują na cząsteczce putrescyny).

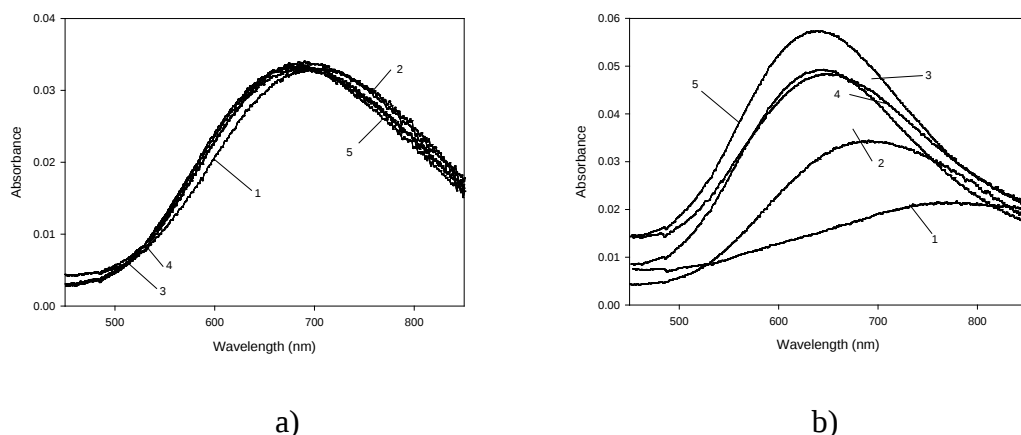


Rysunek 8. Proponowane sposoby oddziaływań w adduktach $(\text{Asp})\text{H}_2(\text{tn})$ i $(\text{Asp})\text{H}_2(\text{Put})$.

Centra słabych niekowalencyjnych oddziaływań ligandów w adduktach to równocześnie potencjalne miejsca koordynacji, stąd też obecne w komórkach żywych jony metalu należy traktować jako czynnik ingerujący w tego typu interakcje. W kompleksach heteroligandowych tworzących się w układach Cu(II) -aminokwas-poliamina centra elektrodonorowe ligandów mogą uczestniczyć zarówno w metalacji jak i w słabych oddziaływaniach.

Badano trójskładnikowe układy Cu(II) -Asp-PA w których stwierdzono obecność kompleksów typu $\text{MLL}'\text{H}_x$ (gdzie $\text{L}=\text{Asp}$, $\text{L}'=\text{PA}$, $x=4-1$), formy MLL' i hydroksokompleksów $\text{MLL}'(\text{OH})_2$ i $\text{MLL}'(\text{OH})$. Wśród kompleksów protonowanych w niskim zakresie pH tworzą się heteroligandowe kompleksy Cu(Asp)H_2 (diamina), Cu(Asp)H_3 (triamina) i Cu(Asp)H_4 (tetramina). Stwierdzono, że skład stechiometryczny tych form i przesunięcia sygnałów NMR przypisane atomom węgla sąsiadującym z grupami $-\text{NH}_3^+$ poliaminy sugerują, że są to kompleksy molekularne, w których znajdująca się w zewnętrznej sferze koordynacyjnej całkowicie sprotonowana poliamina bierze udział w słabych niekowalencyjnych oddziaływaniach z kotwicującym połączeniem binarnym jonów Cu(II) z kwasem asparaginowym. Systematyczne przesunięcia, chociaż czasami stosunkowo niewielkie spowodowane są tym, że stężenie kompleksu przy niskim stężeniu metalu jest małe, a przy szybkiej wymianie w skali NMR położenie sygnału jest wartością uśrednioną sygnału wolnego liganda i kompleksu. Taki model oddziaływań w kompleksach molekularnych $\text{ML}^{\cdots}\text{L}'$ potwierdza wyraźnie analiza zmian w widmach Vis. Na przykład, przy $\text{pH}=5,75$, wprowadzenie do układu binarnego Cu(II) -Asp wzrastających ilości *Spd* nie powoduje istotnych zmian energii przejść d-d, co świadczy, że triamina pozostaje w zewnętrznej sferze koordynacyjnej. Z drugiej strony, wprowadzenie Asp do układu binarnego Cu(II) -*Spd* powoduje znaczne przesunięcia położenia pasm d-d przypisanych jonom Cu(II) w kierunku wyższych energii, (*Rysunek 9*) [H4], co informuje o utworzeniu wiązania metal-aminokwas. Jony miedzi(II) są skoordynowane przez donorowe

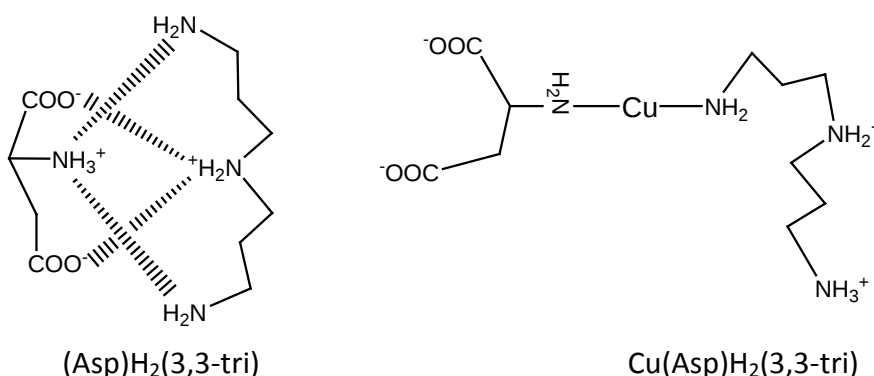
grupy z Asp, podczas gdy PA zlokalizowana jest w zewnętrznej sferze koordynacyjnej i oddziałuje niekowalencyjnie z połączeniem binarnym jonów Cu(II) z aminokwasem.



Rysunek 9. Widma Vis w układzie Cu(II)-Asp-Spd (pH=5.75), zmiany widm w funkcji stężenia ligandów.

(a). 1) Cu(II)/Asp, 2). Cu(II)/Asp/Spd 1:1:1, 3). Cu(II)/Asp/Spd 1:1:2, 4). Cu(II)/Asp/Spd 1:1:3, 5). Cu(II)/Asp/Spd 1:1:5;
(b). 1). Cu(II)/Spd 1:1, 2). Cu(II)/Asp/Spd 1:1:1, 3). Cu(II)/Asp/Spd 1:2:1, 4). Cu(II)/Asp/Spd 1:3:1, 5). Cu(II)/Asp/Spd 1:5:1

Stwierdzono, że obecność jonów Cu(II) w układzie wpływa na charakter niekowalencyjnych reakcji między bioligandami. Np. wprowadzenie jonów miedzi(II) do układu Asp-tn, w którym tworzy się addukt (Asp)₂(tn) powoduje zmianę sposobu oddziaływań intermolekularnych i co ciekawe, nie obserwuje się efektu inwersji w oddziaływaniach pomiędzy bioligandami. Miedź(II) wiąże –NH₂ grupę aminową z aminokwasu i blokuje ją jako centrum niekowalencyjnych oddziaływań. Na Rysunku 10 [H4] przedstawiono przykład wpływu jonów Cu(II) na interakcje pomiędzy ligandami w układzie Asp-3,3-tri.



Rysunek 10. Wpływ jonów metalu na oddziaływania między ligandami w układzie Asp-3,3-tri.

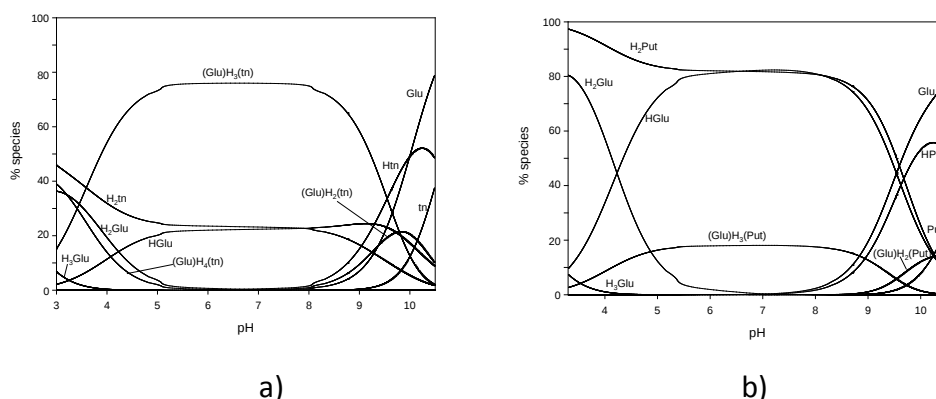
Istotnym potwierdzeniem znaczących różnic w charakterze wiązań w adduktach (oddziaływania słabe, niekowalencyjne) i w kompleksach heteroligandowych jest również porównanie stałych równowagi tych form. Np. stała równowagi $\log K_e = 3.79$ tworzenia kompleksu Cu(Asp)H₃(3,3-tri) jest większa o 3 rzędy wielkości od $\log K_e = 1.41$ adduktu (Asp)₃(3,3-tri).

Stwierdzono w układzie Cu(II)-Asp-3,3,3-tet, że w konkurencyjnej reakcji wraz z deprotonacją PA obserwuje się wyłączenie z metalacji $-NH_2$ grupy aminowej Asp. W kompleksie Cu(Asp)H₃(3,3,3-tet) przy pH = 5 wartości $\lambda_{max}=708$ nm i parametrów EPR: $g_{||}=2,258$ i $A_{||}=178$ wskazują na chromofor {N,O_x}. Dodatkowo, stała równowagi reakcji tworzenia tej formy $\log K_e=7,23$ (obrazująca energię z jaką H₃(3,3,3-tet) oddziałuje z Cu(Asp)) jest wyższa od $\log K_e=5,08$ dla kompleksu CuH(tn) i $\log K_e=5,0$ dla formy CuH(Put) chromofor {N} [77], co wskazuje niespodziewanie na występowanie dodatkowej stabilizacji w kompleksie Cu(Asp)H₃(3,3,3-tet). Koordynacja jonów miedzi(II), jak to stwierdzono na podstawie analizy widm ¹³C NMR, następuje przez atom azotu z $-NH_2$ grupy aminowej PA i atomy tlenu z obu grup karboksylowych aminokwasu, podczas gdy zdeprotonowana grupa aminowa Asp i trzy sprotonowane grupy aminowe tetraminy biorą udział w słabych niekowalencyjnych oddziaływaniach ligand-ligand, które dodatkowo stabilizują kompleks. W analogicznym układzie ze sperminą tj. Cu(II)-Asp-Spm, grupa aminowa $-NH_2$ kwasu asparaginowego bierze udział w koordynacji w całym zakresie pH. Stwierdzono jednak, że nie wszystkie dostępne centra koordynacji w cząsteczce sperminy uczestniczą bezpośrednio w metalacji w tworzących się kompleksach. Oddziaływania z dodatkową stabilizacją obserwowano także w kompleksach Cu(Asp)H₂(Spd) i Cu(Asp)H(tn).

5.4. Badania oddziaływań w układach Glu-PA i reakcji kompleksowania w układach Cu(II)-Glu-PA [H7, H8].

W układach nie zawierających jonów metalu tj. kwas glutaminowy-diamina tworzą się addukty typu (Glu)H_x(PA), gdzie dla *tn* $x=4-2$, a dla *Put* $x=3-2$. Podobnie jak w analogicznych układach z Asp, nie stwierdzono tworzenia się monoprotionowanych form, co potwierdza stwierdzenie, że do utworzenia się trwałego kompleksu konieczne są dwa centra reakcji. Stwierdzono, że zarówno długość łańcucha węglowego aminokwasu, jak i poliaminy ma znaczący wpływ na tworzenie się aduktów. 1,3-diaminopropan wykazuje większą zdolność do tworzenia trwalszych adduktów z kwasem glutaminowym niż dłuższa o jedną grupę metylenową putrescyna ($\log K_e=3,23$ dla adduktu (Glu)H₃(tn) i $\log K_e=1,60$ dla adduktu (Glu)H₃(Put)). Ponadto stężenia adduktów tworzących się pomiędzy Glu i Put są dużo niższe niż te korespondujące z *tn* (Rysunek 11) [H8], co jest w dobrej zgodności z różnicami w wartościach $\log K_e$.

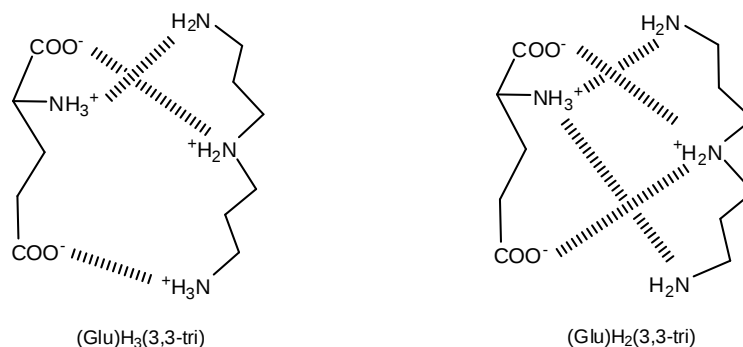
Stwierdzono także, że kwas glutaminowy tworzy trwalsze addukty z diaminami niż kwas asparaginowy [H3], np. $\log K_e=3,23$ dla (Glu)H₃(tn) i $\log K_e=1,87$ dla (Asp)H₃(tn) czy $\log K_e=2,29$ dla (Glu)H₂(Put) i $\log K_e=1,33$ dla (Asp)H₂(Put). Analogicznie jak w odpowiednim układzie Asp-diamina [H3] w oddziaływaniach Glu z 1,3-diaminopropanem zaobserwowano również występowanie efektu inwersji. W addukcie (Glu)H₂(tn) zdeprotonowana grupa aminowa diamininy pełni rolę ujemnego centrum interakcji i oddziałuje ze sprotonowaną grupą aminową $-NH_3^+$ aminokwasu, podczas gdy sprotonowana jeszcze grupa $-NH_3^+$ z *tn* oddziałuje z dwoma grupami karboksylowymi Glu.



Rysunek 11. Diagram dystrybucji form w układach Glu-tn i Glu-Put.

(a) Glu-tn: $C_{Glu} = 1 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $C_{tn} = 1 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$
 (b) Glu-Put: $C_{Glu} = 1 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; $C_{Put} = 1 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$

Zatem w zależności od przedziału pH, grupa aminowa diaminy może zachowywać się jako ujemne lub jako dodatnie centrum interakcji. Efekt ten nie występuje w układzie z Put, podobnie jak to stwierdzono wcześniej w układzie Asp-Put [H3], co jest związane z różnicami w stałych protonowania tych dwóch diamin. Interesujące jest to, że inaczej niż z kwasem asparaginowym w układzie Glu-triamina przy niższych wartościach pH w słabych niekowalencyjnych oddziaływaniach pomiędzy ligandami nie uczestniczą terminalne grupy aminowe obu badanych triamin oraz atomy tlenu grupy $-C(5)OO^-$ i grupa aminowa z cząsteczki Glu. Zatem nie tylko długość łańcucha węglowego poliaminy, ale również długość łańcucha węglowego aminokwasu wpływa w istotny sposób na oddziaływania pomiędzy biocząsteczkami. Analiza wyników badań ^{13}C NMR wskazuje, że powyżej pH 7, w tworzących się adduktach w interakcję włączone są wszystkie dostępne centra aktywne ligandów i obserwuje się występowanie omówionej wcześniej inwersji w oddziaływaniach pomiędzy ligandami np. w adduktach $(\text{Glu})\text{H}_3(3,3\text{-tri})$ i $(\text{Glu})\text{H}_2(3,3\text{-tri})$, Rysunek 12 [H7], oraz $(\text{Glu})\text{H}_3(\text{Spd})$.

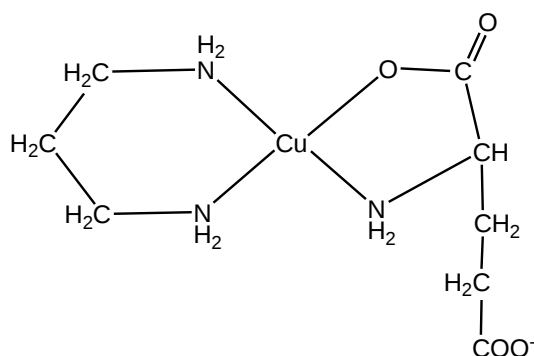


Rysunek 12. Proponowany model interakcji z efektem inwersji w układzie Glu-3,3-tri.

Zaobserwowano także, że aminy biogenne putrescyna i spermidyna w interakcji z kwasem glutaminowym tworzą mniej trwałe formy niż ich strukturalne homologu tn i 3,3-tri, odpowiednio.

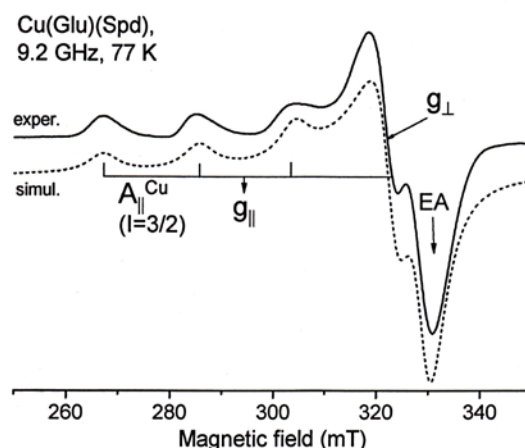
W badanym układzie binarnym Cu(II)-Glu uzyskane wartości $\log\beta$ są zgodne z literaturowymi [60,78,79]. W kompleksie CuH(Glu) w koordynacji uczestniczą tylko atomy tlenu ze zdeprotonowanych grup karboksylowych aminokwasu, podczas gdy $-\text{NH}_3^+$ grupa aminowa zablokowana jest do metalacji. Wzrost wartości stałej równowagi tworzenia kompleksu Cu(Glu) o 5,01 jednostek $\log K_e$ w stosunku do wartości otrzymanej dla formy CuH(Glu) ($\log K_e=3,51$) jasno wskazuje na włączenie w sferę koordynacyjną jonów Cu(II) kolejnego centrum reakcji tj. zdeprotonowanej grupy aminowej $-\text{NH}_2$ z Glu, (chromofor {N,O_x}. Taki sam sposób koordynacji występuje w kompleksie Cu(Asp) [H3], jednak stała równowagi tworzenia tego kompleksu $\log\beta=\log K_e=8,76$, jest wyższa od uzyskanej dla Cu(Glu) $\log\beta=\log K_e=8,52$ co może być konsekwencją tego, że w formie Cu(Glu) tworzy się mniej korzystny siedmio-członowy pierścień chelatowy, podczas gdy w Cu(Asp) korzystniejszy pierścień sześcioczłonowy. Natomiast w formie Cu(Glu)₂ atomy donorowe zajmują 5 miejsc koordynacyjnych jonów Cu(II), co jest spójne z modelem zaproponowanym przez Nagypala [60]. Druga cząsteczka aminokwasu koordynuje do kotwiczącego Cu(Glu) tylko przez dwie grupy funkcyjne tj. $-\text{C}_{(5)}\text{OO}^-$ i $-\text{NH}_2$ grupy – koordynacja „glycine-like”.

Jak wspomniano wcześniej, centra niekowalencyjnych oddziaływań w układach aminokwas-poliamina są równocześnie potencjalnymi miejscami koordynacji jonów metalu. Wprowadzenie jonów metalu do takiego układu zmienia charakter interakcji pomiędzy bioligandami i nie obserwuje się tworzenia kompleksów molekularnych w układach potrójnych Cu(II)-Glu-PA, w odróżnieniu od odpowiednich układów z kwasem L-asparaginowym [H3-H5]. Zatem potwierdza to wniosek, że również długość łańcucha węglowego w cząsteczce aminokwasu ma wpływ na typ tworzących się form. W układach Cu(II)-Glu-diamina tworzą się tylko kompleksy Cu(Glu)(diamina) i Cu(Glu)(diamina)(OH) podczas gdy w odpowiednich układach z badanymi triaminami dodatkowo jeszcze formy monoprotionowane Cu(Glu)H(triamina). W analizowanych układach z diaminami parametry spektralne jednoznacznie wskazują na koordynację z udziałem trzech atomów azotu i atomów tlenu w kompleksach MLL' (dwa atomy azotu z diaminy i koordynacja „glycine-like” cząsteczki aminokwasu (tylko przez dwie grupy funkcyjne tj. $-\text{NH}_2$ i $-\text{C}_{(1)}\text{OO}^-$, jak to przedstawiono przykładowo dla kompleksu Cu(Glu)(tn) na Rysunku 13 [H8]).



Rysunek 13. Proponowany model koordynacji w kompleksie Cu(Glu)(tn).

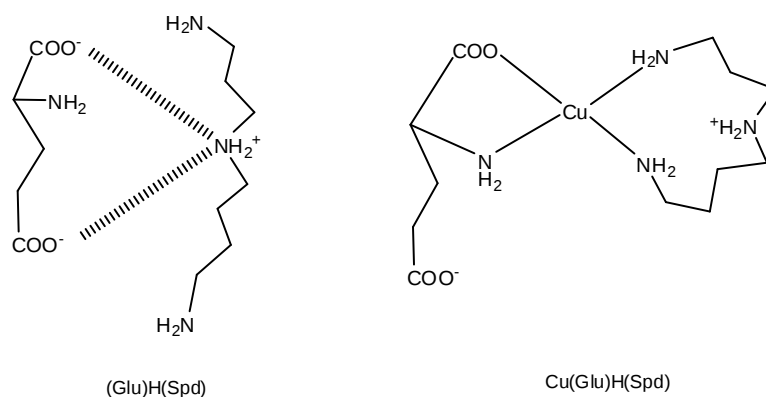
Natomiast w heteroligandowych kompleksach $\text{Cu}(\text{Glu})\text{H}(3,3\text{-tri})$, $\text{Cu}(\text{Glu})(3,3\text{-tri})$ i $\text{Cu}(\text{Glu})(3,3\text{-tri})(\text{OH})$ stwierdzono podobny sposób koordynacji triaminy, tj. przez dwa atomy azotu z grup aminowych z utworzeniem sześciocząłowego pierścienia. Taki model metalacji określono również, na podstawie analizy parametrów Vis i EPR, w monoprotionowanej formie $\text{Cu}(\text{Glu})\text{H}(\text{Spd})$ i kompleksie $\text{Cu}(\text{Glu})(\text{Spd})$, chromofor $\{3\text{N},\text{Ox}\}$. Na *Rysunku 14 [H7]* przedstawiono przykładowe widmo EPR w $\text{pH}=9,5$ dla kompleksu $\text{Cu}(\text{Glu})(\text{Spd})$.



Rysunek 14. Widmo EPR kompleksu $\text{Cu}(\text{Glu})(\text{Spd})$ $\text{pH}=9,5$.

linia ciągła – widmo doświadczalne; linia przerywana – widmo symulowane komputerowo

Zaproponowany sposób oddziaływania w kompleksie $\text{Cu}(\text{Glu})\text{H}(\text{Spd})$, *Rysunek 15 [H7]*, pokazuje, że wprowadzenie jonów metalu do układu Glu-Spd wyklucza interakcję pomiędzy bioligandami i co ciekawe zamianę centrów oddziaływań w heteroligandowym związku koordynacyjnym w stosunku do adduktu $(\text{Glu})\text{H}(\text{Spd})$.



Rysunek. 15. Proponowany sposób interakcji w addukcie $(\text{Glu})\text{H}(\text{Spd})$ i kompleksie $\text{Cu}(\text{Glu})\text{H}(\text{Spd})$.

5.5. Główne osiągnięcia pracy habilitacyjnej

- Stwierdzono, że we wszystkich układach badanych bioligandów bez jonów miedzi(II), w wyniku słabych niekowalencyjnych oddziaływań jon-jon i jon–dipol tworzą się addukty typu (aminokwas) H_x (nukleotyd) lub (aminokwas) H_x (poliamina). Na podstawie badań NMR określono główne centra interakcji pomiędzy ligandami i zaproponowano modele oddziaływań. Ustalono, że zarówno długość łańcucha węglowego poliaminy jak i aminokwasu jest ważnym czynnikiem wpływającym na tworzenie się i trwałość adduktów [H1-H8].
- Stwierdzono w układach aminokwas-nukleotyd i aminokwas-poliamina (z wyjątkiem układów z putrescyną) nieoczekiwany i jednocześnie nie opisany wcześniej w literaturze efekt inwersji w oddziaływaniach między badanymi bioligandami. W zależności od wartości pH grupy donorowe ligandów mogą stanowić albo dodatnie albo ujemne centra oddziaływań [H1-H8].
- Stwierdzono, że wzajemne dopasowanie reagujących cząsteczek, zasadowość PA i liczba, a także charakter centrów oddziaływań oraz ich ładunek są czynnikami decydującymi o efektywności interakcji [H3-H5,H7,H8].
- Zaobserwowano, że kwas asparaginowy w układach z jonami miedzi(II) i poliaminami wykazuje, w przeciwieństwie do kwasu glutaminowego, tendencję do tworzenia kompleksów molekularnych $ML^{\cdots}L'$, w których całkowicie sprotonowana poliamina znajduje się poza wewnętrzną sferą koordynacyjną i oddziałuje niekowalencyjnie z kotwicującym połączeniem binarnym jonów Cu(II) z Asp [H3-H5,H7,H8].
- Stwierdzono, że wśród badanych amin biogennych putrescyna w heteroligandowych kompleksach z kwasem asparaginowym wiąże jony miedzi(II) mniej efektywnie niż spermidyna i spermina, które tworzą trwalsze termodynamicznie pierścienie sześciocłonowe [H3-H5]. Stwierdzono również różnice w sposobie koordynacji w kompleksach ze sperminą i jej krótszym homologiem 3,3,3-*tet*. Zgodnie z wynikami badań równowagowych 3,3,3-*tet* tworzy trwalsze kompleksy z jonami Cu(II) i Asp niż Spm, co wynika z faktu, że w przeciwieństwie do sperminy, wszystkie donorowe atomy azotu grup aminowych z cząsteczki 3,3,3-*tet* są włączone w koordynację [H5].
- Stwierdzono na poziomie molekularnym, że sposób wiązania lizyny z jonami Cu(II) w kompleksach binarnych jest odmienny niż w heteroligandowych kompleksach jonów Cu(II) z lizyną i ATP. Wraz ze wzrostem pH obserwuje się włączenie w metalację zarówno α -NH₂ jak i ω -NH₂ grup aminowych lizyny, podczas gdy endocykliczne atomy azotu N(1) i N(7) z ATP nie uczestniczą w wiązaniu jonów Cu(II). Atomy te stanowią

potencjalne centra oddziaływać z innymi biocząsteczkami obecnymi w układach biologicznych [H6].

- Wprowadzenie drugiego liganda do układu binarnego powoduje relatywny wzrost trwałości kompleksu, co jest w znacznym stopniu wynikiem intramolekularnych, niekowalencyjnych oddziaływań ligandów, które dodatkowo stabilizują kompleks [H1, H5].
- Ustalono, że wprowadzenie jonów metalu do układu aminokwas-nukleotyd lub aminokwas-poliamina zmienia charakter interakcji w relacji do tych w układzie bez metalu. Przykładowo, w układach potrójnych obserwuje się wzrost efektywności grup donorowych nie biorących udziału w interakcji pomiędzy bioligandami w adduktach i odwrotnie centra aktywne w słabych niekowalencyjnych oddziaływaniach nie uczestniczą w metalacji [H1-H8].
- Chociaż otrzymane wyniki nie dostarczają bezpośrednich informacji o mechanizmie procesów *in vivo*, wnioski z badań układów modelowych, odnośnie roli jonów metalu w układach z aminokwasami, nukleotydami lub PA występującymi w każdej komórce, mogą być rozpatrywane w opisywaniu reakcji zachodzących w organizmach żywych [H1-H8].

5.6. Cytowana literatura

- [1] P. Cocetta, S. Deiana, L. Erre, G. Micera, P. Piu, J. Coord. Chem., 12, 213 (1983).
- [2] K. Prasad, A.K. Rao, M.S. Mohan, J. Coord. Chem., 16, 251 (1987).
- [3] M.P. Latha, V.M. Rao, T.S. Rao, G.N. Rao, Acta Chim. Slov., 55, 248 (2008).
- [4] L.D. Pinto, P.A.L. Puppim, V.M. Behring, O.C. Alves, N.A. Rey, J. Felcman, Inorg. Chim. Acta, 386, 60 (2012).
- [5] T. Sakurai, O. Yamauchi, A. Nakahara, Bull. Chem. Soc. Jpn., 51, 3203 (1978).
- [6] M.M. Shoukry, E.M. Khiiry, A.A. El-Sherif, Transition Metal Chemistry, 27, 656 (2002).
- [7] A.M. Silva, A.L.R. Mercê, A.S. Mangrich, C.A.T. Souto, J. Felcman, Polyhedron, 25, 1319 (2006).
- [8] V. Sauvinet, S. Parrot, N. Benturquia, E. Bravo-Morton, B. Renaud, L. Denoroy, Electrophoresis, 24, 3187 (2003).
- [9] K. Ajito, C. Han, K. Torimitsu, Anal. Chem., 76, 2506 (2004).
- [10] R. Dingleline, K. Borges, D. Bowie, S.F. Traynelis, Pharmacol. Rev., 51, 7 (1999).
- [11] A. Ozawa, H. Kamiya, K. Tsuzuki, Prog. Neurobiol., 54, 581 (1998).
- [12] Y. Shigeri, R.P. Seal, K. Shimamoto, Brain Research Reviews, 45, 250 (2004).
- [13] M.R. Bennett, V.J. Balcar, Neurochem. Int., 35, 269 (1999).
- [14] M. Monda, A. Viggiano, A. Sullo, V. De Luca, Neuroscience, 83, 1239 (1998).
- [15] E.R. Kandel, Science, 294, 1030 (2001).
- [16] W.J. McEntee, T.H. Crook, Psychopharmacology, 111, 391 (1993).
- [17] A. Naidja, B. Siffert, Clay Minerals, 24, 649 (1989).
- [18] J.D. Rothstein, Neurol, 47, S19 (1996).
- [19] M.R. Hynd, H.L. Scott, P.R. Dodd, Neurochem. Int., 45, 583 (2004).
- [20] G. Fisher, N. Lorenzo, H. Abe, E. Fujita, W.H. Frey, C. Emory, M.M. Di Fiore, A. D'Aniello, Amino Acids, 15, 263 (1998).
- [21] C.C.T. Smith, D.M. Bowen, P.T. Francis, J.S. Snowden, D. Neary, J. Neurol. Neurosurgery and Psychiatry, 48, 469 (1985).
- [22] A. D'Aniello, G. Fisher, N. Migliaccio, G. Cammisa, E. D'Aniello, P. Spinelli, Neuroscience Letters, 388, 49 (2005).
- [23] M. Monda, A. Viggiano, S. Sullo, V. de Luca, Neuroscience, 83, 1239 (1998).
- [24] R.S. Griffith, A.L. Norins, Ch. Kagan. Dermatologica, 156, 257 (1978).
- [25] M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinowsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. In Vivo, 19, 184 (2005).
- [26] H. Kusakabe, K. Kodama, A. Kuninaka, H. Yoshino. J. Biol. Chem., 255, 976 (1980).
- [27] B. Szende, G. Szökán, E. Tyihá, K. Pál, R. Gáborjányi, M. Almás, A.R. Khlafula. Cancer Cell Int., 2, 4 (2002).
- [28] H.M. Treshalina, E.V. Lukasheva, L.A. Sedakova, G.A. Firsova, G.K. Guerassimova, N.V. Gogichaeva, T.T. Berezov. Appl. Biochem. Biotechnol., 88, 267 (2000).
- [29] A. Nottke, M. P. Colaiácovo, Y. Shi, Development, 136, 879 (2009).
- [30] C. Martin, Y. Zhang, Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 6, 838 (2005).
- [31] R. Margueron, P. Trojer, D. Reinberg, Curr. Opin. Genet. Dev., 15, 163 (2005).
- [32] L. Lomozik, In Handbook of Metal-Ligand Interactions in Biological Fluids, Guy Berthon ed., Marcel Dekker Inc., N.Y. p. 686.
- [33] A.A. Ouameur, P. Bourassa, H. Tajmir-Riahi, RNA, 16, 1968 (2010).
- [34] A.E. Pegg, Biochem. J., 243, 249 (1986).
- [35] K. Igarshi, K. Kashiwagi, Biochem. Biophys. Res. Commun., 271, 559 (2000).
- [36] T. Thomas, T.J. Thomas, Cell Mol. Life Sci., 58, 244 (2001).
- [37] T. Kusano, K. Yamaguchi, T. Berberich, Y. Takahashi, J. Plant. Res., 120, 345 (2007).
- [38] L. Banci, I. Bertini, S. Ciofi-Baffoni, T. Kozyreva, K. Zovo, P. Palumaa, Nature, 465, 645 (2010).
- [39] S.A. James, I. Volitakis, P.A. Adlard, J.A. Duce, C.L. Masters, Free Radical Biology & Medicine, 52, 298 (2012).
- [40] J. Duce, A.I. Bush, Prog. Neurobiol., 92, 1 (2010).
- [41] A.I. Bush, Curr. Opin. Chem. Biol., 4, 184 (2000).
- [42] D. Strozyk, A.I. Bush, Met. Ions Life Sci., 1, 1 (2006).
- [43] W. Kaim, J. Rall, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 35, 43 (1996).
- [44] H. Tapiero, D.M. Townsend, K.D. Tew, Biomedicine & Pharmacotherapy, 57, 386 (2003).
- [45] J. Sabolović, K.R. Liedl, Inorg. Chem., 38, 2764 (1999).
- [46] J.R.J. Sorenson, Prog. Med. Chem., 26, 437 (1989).
- [47] S. Regupathy, M. S. Nair, Spectrochim. Acta, Part A, 75, 656 (2010).
- [48] M.M. Khail, A.M. Radalla, Talanta, 46, 53 (1998).

- [49] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 1195 (1985).
- [50] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, Talanta, 43, 1739 (1996).
- [51] A. Gasowska, L. Lomozik, R. Jastrzab, J. Inorg. Biochem., 78, 139 (2000).
- [52] L. Lomozik, A. Gasowska, J. Inorg. Biochem., 72, 37 (1998).
- [53] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, M., X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, J.J., V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, S.S. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople, *Gaussian 03*, revision C.02; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2004.
- [54] B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J.D. Watson, *Molecular Biology of the Cell*, Garland, New York, 3rd eds., 89 (1984).
- [55] L. Lomozik, A. Gasowska, L. Bolewski, J. Inorg. Biochem., 63, 191 (1996).
- [56] A. Gasowska, J. Inorg. Biochem., 99, 1698 (2005).
- [57] A. Gasowska, J. Inorg. Biochem., 96, 346 (2003).
- [58] L. Lomozik, A. Gasowska, J. Inorg. Biochem., 72, 37 (1998).
- [59] S. Chaberek Jr., A. E. Martell, J. Am. Chem. Soc., 74, 6021 (1952).
- [60] I. Nagypál, A. Gergely, and E. Farkas, J. Inorg. Nuc. Chem. 36, 699 (1974).
- [61] A. Wojciechowska, L. Lomozik, S. Zielinski, Monatsh. Chem., 118, 1317 (1987).
- [62] L. Lomozik, A. Wojciechowska, M. Jaskolski, Monatsh. Chem., 114, 1185 (1983).
- [63] Ch. Conato, A. Contino, G. Maccarrone, A. Magri, M. Remelli, Thermochim. Acta, 362, 13 (2000).
- [64] A. Gergely, E. Farkas, I. Nagypál, E. Kas. Inorg. Nucl. Chem., 40, 1709 (1978).
- [65] O. Yamauchi, A. Odani. Pure Appl. Chem., 68, 469 (1996).
- [66] T. Sakurai, O. Yamauchi, A. Nakahara. Bull. Soc. Jpn., 51, 3203 (1978).
- [67] S.H. Kim, R.B. Martin, Inorg. Chim. Acta, 91, 19 (1984).
- [68] R.B. Martin, Acc. Chem. Res., 18, 32 (1985).
- [69] L. Lomozik, A. Gasowska, J. Inorg. Biochem., 62, 103 (1996).
- [70] R. B. Martin, w: *Metal ions in biological systems*, red. A. Sigel, H. Sigel, Marcel Dekker Inc., New York, vol. 32.
- [71] S.S. Massoud, H. Sigel, Inorg. Chem. 27, 1447 (1988).
- [72] H. Sigel, S.S. Massoud, R. Tribolet, J. Am. Chem. Soc., 110, 6857 (1988).
- [73] A. Gasowska, R. Jastrzab, L. Lomozik. J. Inorg. Biochem., 101, 1362 (2007).
- [74] L. Lomozik, A. Gasowska, L. Bolewski, J. Chem. Soc. Perkin Trans.. 2 1161 (1997).
- [75] 27. Ingri N., Kakolowicz W., Sillen L.G. and Warqwis B., *Talanta*, 14, 1261 (1967).
- [76] A. Gasowska, L. Lomozik, R. Jastrzab, J. Inorg. Biochem., 78, 139 (2000).
- [77] A. Wojciechowska, L. Bolewski, L. Lomozik, Monatsh. Chem., 122, 131 (1991).
- [78] S.A.A. Sajadi, Natural Science, 2, 85 (2010) .
- [79] A.S. Bastug, S.E. Goz, Y. Talman, S. Gokturk, E. Asil, E., Caliskan, J. Coord. Chem. 64, 281 (2011).

6. Aktualnie prowadzone badania naukowe i plany dalszej pracy badawczej.

1. Jako uzupełnienie tematyki badań prowadziłam również prace nad w układami Glu-tetramina i Cu(II)-Glu-tetramina. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdziłam mniejszą trwałość adduktów tworzących się z aminą biogenną sperminą w stosunku do jej strukturalnego homologu 3,3,3-*tet*. Podobną zależność obserwowano w badanych wcześniej układach *Glu* z aminami biogennymi *Put* oraz *Spd* i ich strukturalnymi homologami, odpowiednio, *tn* oraz 3,3-*tri* [H8]. Zatem, w analogicznych warunkach aminy biogenne *Put*, *Spd* i *Spm* w reakcji z kwasem glutaminowym (odmiennie niż z krótszym o jedną grupę metylową w łańcuchu węglowym, kwasem asparaginowym (*Asp*) [H3-H5]) tworzą mniej trwałe formy niż ich strukturalne homologi. W badanych układach z jonami metalu tylko z 3,3,3-*tet* tworzy się kompleks molekularny $ML^{III}L'$, w którym tetramina znajduje się w zewnętrznej sferze koordynacyjnej. W układzie Cu(II)-Glu-3,3,3-*tet*, w całym analizowanym zakresie pH w koordynacji uczestniczą atomy tlenu z obu grup karboksylowych aminokwasu, podczas gdy grupa aminowa tego liganda tylko do pH 7. W kompleksach Cu(Glu)H(3,3,3-*tet*) i Cu(Glu)(3,3,3-*tet*) stwierdzono podobny sposób koordynacji PA tj. z udziałem trzech atomów azotu, co wskazuje że zdeprotonowana grupa $-NH_2$ poliaminy, która nie bierze udziału w koordynacji z jonami metalu, może stanowić wolne centrum do interakcji z innymi bioligandami występującymi w organizmach żywych. Odmienny sposób oddziaływań stwierdzono w układzie z Cu(II)-Glu-Spm, gdzie w tworzących się formach w metalacji, w całym zakresie pH, uczestniczą wszystkie centra aktywne *Glu* i wszystkie dostępne wraz z deprotonacją grupy $-NH_x^+$ sperminy.

Wyniki z powyższych badań zostały opracowane i wysłane do opublikowania.

2. Obecnie prowadzę badania reakcji kompleksowania w roztworach wodnych w układach histydyna-poliamina i Cu(II)-histydyna-poliamina oraz lizyna-poliamina i Cu(II)-lizyna-poliamina, gdzie badane poliaminy to: *tn*, *Put*, 3,3-*tri*, *Spd*, 3,3,3-*tet* i *Spm*. Wyznaczono ogólne stałe trwałości ($\log \beta$) tworzących się form, zaproponowano reakcje ich tworzenia i wyliczono wartości stałych równowagi reakcji ($\log K_e$). Stwierdzono, między innymi, że kompleksy molekularne histydyny z aminami biogennymi są mniej trwałe niż kompleksy z homologami amin. Określono centra oddziaływań ligandów w tworzących się adduktach. Stwierdzono, że różnica w zasadowości poliamin wpływa na tworzenie się adduktów, jak to zaobserwowano np. w układach histydyny z di- i tetraminami. W oparciu o analizę danych spektralnych EPR i UV-Vis dla heteroligandowych kompleksów określono typ chromoforu i zaproponowano modele oddziaływań. Stwierdzono również, że wprowadzenie jonów metalu do analizowanych układów zmienia sposób oddziaływań pomiędzy ligandami.

3. Kolejny podjęty temat to badania reakcji kompleksowania w roztworach wodnych w trójskładnikowych układach nie zawierających jonów metalu: ATP-Lizyna-*tn*, ATP-Lizyna-*Put*, AMP-Dapa-Spm, AMP-Daba-Spm gdzie: Dapa- kwas 2,3-diaminopropanowy, Daba – kwas 2,4-diaminobutanowy. Określono główne centra interakcji pomiędzy bioligandami i

zaproponowano modele oddziaływań w tworzących się adduktach. Stwierdzono między innymi efektywniejsze oddziaływania w układzie z Daba w stosunku do Dapa oraz potwierdzono wcześniejsze wnioski, że długość łańcucha węglowego PA wpływa na trwałość tworzących się kompleksów molekularnych.

4. W Zakładzie Chemii Związków Heterocyklicznych Wydziału Chemii UAM zsyntetyzowano nowy kompleks stały N-alkylcarboxybenzimidazolu z jonami Cu(II) $[Cu(MBImAcO)_2Br_2]$ (MBImAcO = 1-metylo-3-(karboksymetylo)benzimidazol betaina). Kompleks ten otrzymano w postaci monokryształu, a strukturę rozwiązano metodami rentgenowskimi, analizą elementarną i spektroskopowymi. W ramach współpracy i kontynuując prace na wyjaśnieniu roli metali w układach biologicznych w roztworze wodnym prowadziłam badania w układzie Cu(II)-Betaina, gdzie stwierdziłam tworzenie się tylko hydroksokompleksu - $Cu(Betaina)_2(OH)_2$. Analiza wyników badań spektroskopowych wskazuje na taki sam sposób koordynacji zarówno w roztworze jak i fazie stałej tj. z udziałem w metalacji w obu formach tych samych atomów donorowych betainy - atomów tlenu grupy karboksylowej.

5. Od 2012 roku we współpracy z grupą badawczą prof. UAM dr hab. Beaty Jasiewicz rozszerzyłam spektrum moich zainteresowań o nowe związki chemiczne w tym o anabazynę i nikotynę. Anabazyna [3-(2'-piperydylo)-pirydyna] nazywana neonikotyną to alkaloid z grupy alkaloidów tytoniowych (izomer nikotyny). Nikotyna i anabazyna są produktami naturalnymi oddziałującymi na centralny układ nerwowy. Anabazyna między innymi pełni rolę antagonistów nikotynowego receptora acetylocholinowego nAChR, które mają zastosowanie w leczeniu chorób Alzheimera, Parkinsona czy schizofrenii. Badania nad anabazyną i jej pochodnymi są ważne ze względu na możliwość ich stosowania jako modeli przy projektowaniu leków. W tym aspekcie badałam reakcje kompleksowania jonów Cu(II) i Zn(II) w układach binarnych z anabazyną w roztworach wodnych i w ciele stałym. Stwierdziłam, że kompleksy jonów Cu(II) z anabazyną są termodynamicznie bardziej trwałe niż te z jonami Zn(II). Głównymi centrami koordynacji jest atom azotu reszty piperydynowej, chociaż w kompleksach z cynkiem w metalacji bierze również udział atom azotu z reszty pirydynowej. Ten model koordynacji jest odmienny w stosunku do układów z nikotyną, gdzie w kompleksach z jonami Cu(II) w metalacji uczestniczy pirydynowy atom azotu nikotyny. Różnice we właściwościach koordynacyjnych obu związków potencjalnie mogą tłumaczyć ich odmienne oddziaływania z neurotransmiterami. W kolejnym etapie badania rozszerzyłam o wprowadzenie do układu binarnego Cu(II)-nikotyna drugiego liganda: nukleotydu (AMP lub ATP), aminokwasu (Asp lub Glu), aminy biogennej (Put, Spd lub Spm). Interesujące okazały się też badania nad oddziaływaniami nikotyny z wymienionymi powyżej ligandami w układach bez jonów metalu. Również powyższa tematyka wpisuje się w obszar moich zainteresowań dotyczących reakcji jonów metali z bioligandami.

6. Aktualnie rozpoczęłam również badania reakcji kompleksowania w układzie podwójnym jonów Cu(II) z tionikotyną. Tionikotyna to alkaloid purynowy będący pochodną nikotyny. W odróżnieniu od nikotyny, w pierścieniu pirolidynowym zawiera atom siarki. Stwierdziłam, że wprowadzenie do reszty pirolidynowej cząsteczki nikotyny atomu siarki, powoduje zmianę własności kwasowo-zasadowych cząsteczki i tionikotyna wykazuje znacznie mniejsze właściwości kompleksotwórcze niż nikotyna.

7. W najbliższych planach naukowych mam prowadzenie badań w roztworze wodnym i cieple stałym w układach jonów metali z kofeiną w układach podwójnych i potrójnych z drugim ligandem aminą biogenną czy fragmentem kwasów nukleinowych. Wiadomo, że kofeina zaliczana jest do środków stymulujących ośrodkowy układ nerwowy, działa głównie jako antagonist receptorów adenozynowych, może usuwać zmęczenie, polepszać nastrój i koncentrację. Ma jednak również działanie negatywne. Np. ujemnie wpływa na długotrwałą pamięć, zwiększa uczucie niepokoju i lęku, zmniejsza napięcie mięśni gładkich naczyń krwionośnych i pobudza wydzielanie soku żołądkowego. Stosowana jest w medycynie jako lek pomocniczy w silnym zatruciu alkoholem, atropiną, niedociśnieniu, stanach wyczerpania fizycznego i umysłowego. Biorąc po uwagę, że działanie kofeiny jest wielokierunkowe i nadal nie do końca poznane stąd związek ten jest ciekawy z naukowego punktu widzenia i wart zainteresowania.

Tak jak już podkreśliłam powyżej, główny kierunek moich prac dotyczących układów jony metali-bioligandy pozwoli niewątpliwie rozszerzyć dotychczasową wiedzę o oddziaływaniach i roli metali w układach biologicznych szczególnie w tematyce dotyczącej alkaloidów.

