

dr Renata Jastrzab
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
Wydział Chemii
Zakład Chemii Koordynacyjnej
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

Rozprawa habilitacyjna:

**ZNACZENIE I WŁAŚCIWOŚCI KOMPLEKSUJĄCE GRUP FOSFORANOWYCH ORAZ
POLIFOSFORANOWYCH ZAWARTYCH W CZĄSTECZKACH WYSTĘPUJĄCYCH W KOMÓRKACH
ŻYWYCH**

**AUTOREFERAT
DO WNIOSKU HABILITACYJNEGO**

Wykształcenie:

- 1986-1990 X Liceum Ogólnokształcące, Poznań, klasa językowa (rozszerzony język rosyjski)
- 1990–1995 Studia magisterskie – Wydział Chemii UAM
Tytuł pracy magisterskiej: *Oddziaływania metal – ligand i ligand - ligand w trójskładnikowych układach miedź (II) / nukleozyd / poliamina*
Promotor: Prof. dr hab. Lechosław Łomozik,
- 1995–2000 Studia doktoranckie – Wydział Chemii UAM
Tytuł pracy doktorskiej: *Potencjometryczne i spektralne badania reakcji kompleksowania w układach nukleozydów i nukleotydów z poliaminami i jonami metali*
Promotor: Prof. dr hab. Lechosław Łomozik,

Kariera zawodowa:

- 1995-2000 Studia doktoranckie – Wydział Chemii UAM
- 2000- Adiunkt – Wydział Chemii UAM, Zakład Chemii Koordynacyjnej (mianowanie)

Działalność naukowa:

- Autorstwo 25 publikacji z listy filadelfijskiej (w tym współautorstwo jednej pracy przeglądowej w *Coordination Chemical Review*) - sumaryczny impact factor według *Journal Citation Report* IF=**54,639** (zgodnie z rokiem opublikowania), średni IF na pracę **2,186**
- Całkowita liczba cytowań 221 według bazy *Web of Science* (bez autocytowań 127)
- *Index Hirscha* = **7** (według *Web of Science*)
- Autorstwo 11 publikacji w czasopismach o obiegu krajowym
- Sumaryczny impact factor publikacji wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej **17,636** (zgodnie z rokiem opublikowania), średni IF na pracę **2,204**, średni udział własny na pracę **88,125%**
- Udział w 11 konferencjach międzynarodowych
 - L. Lomozik, A. Gasowska, R. Bregier-Jarzębowska, **R. Jastrzab** (poster)
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'- monophosphates,
EUROBICS5, Toulouse, Francja, 2000
 - L. Lomozik, A. Gasowska, R. Bregier-Jarzębowska, **R. Jastrzab** (poster)
Non-covalent interactions in the polyamine/nucleic acids systems
27th Meeting of the Federation of European Biochemical Societies, Lizbona, 2001
 - A. Gasowska, L. Lomozik, R. Bregier-Jarzębowska, **R. Jastrzab** (komunikat)
Interfering character of polyamines in Cu(II) complex formation with fragments of nucleic acids

Znaczenie i właściwości kompleksujące grup fosforanowych oraz polifosforanowych zawartych w cząsteczkach występujących w organizmach żywych

- **AsBIC - III**, Nanjing, China 2006
- **R. Jastrzab**, L. Lomozik (poster)
Equilibrium and spectral studies of copper (II) complexes with phosphoserine
- **ICBIC - XIII**, Vienna, Austria 2007
- **R. Jastrzab**, A. Odani, L. Lomozik, R. Bregier-Jarzebowska (poster)
Equilibrium studies of phytic acid interactions with spermine
- **EUROBIC9**, Wrocław, Polska, 2008
- **R. Jastrzab**, L. Lomozik (poster)
Phosphoserine and specific types of its coordination in the copper(II) and adenosine 5'-triphosphate system
- **ICBIC14**, Nagoya, Japan 2009
- **W. Radecka-Paryzek**, M.T. Kaczmarek, **R. Jastrzab**, M. Kubicki (poster)
Self-assembly as a route to dimeric lanthanide salicylaldimines with unusual coordination mode
- **FIGIPAS**, Palermo, Italy, 2009
- **R. Jastrzab**, T. Runka, L. Lomozik (poster)
The effect of spermine concentration on the solution structure of complexes formed in copper(II)/adenosine 5'-triphosphate/phosphoserine system in physiological pH
- **XI International Symposium on Inorganic Biochemistry**, Kudowa Zdrój, Poland 2010
- **M.T. Kaczmarek**, **R. Jastrzab**, M. Kubicki, W. Radecka-Paryzek (poster)
Self-assembly as a route to dimeric lanthanide salicylaldimines with unusual coordination mode
- **3rd International Summer School "Supramolecular Systems in Chemistry and Biology"** Lviv, Ukraine 2010
- **R. Jastrzab**, R. Bregier-Jarzebowska, **L. Lomozik** (poster)
The complex formation in the ternary systems including copper (II) ions, phosphoserine or aspartic acid and biogenic amine
- **ICBIC 15**, Vancouver, Canada 2011
- **Udział w 23 konferencjach krajowych (w tym 3 wygłoszone komunikaty, 1 wykład na zaproszenie i jedno zaproszenie do wygłoszenia wykładu)**
 - **R. Dworzak**, L. Lomozik (poster)
Potencjometryczne i spektralne badania kompleksów miedzi(II) z urydyną
 - **IV Sympozjum Chemii Bionieorganicznej i Biomedycznej**, Karpacz, 1997
 - **R. Bregier-Jarzebowska**, **R. Dworzak**, L. Lomozik (poster)
Badania związków kompleksowych rtęci(II) i kadmu(II) i miedzi(II) z poliaminami oraz nukleozydami
 - **Zjazd Naukowy PTCh i SITPCh**, Gdańsk, 1997
 - **R. Jastrzab**, A. Gąsowska, L. Lomozik (poster)
Kompleksy mieszane miedzi(II), urydyny i cytydyny z poliaminami
 - **Zjazd Naukowy PTCh i SITPCh**, Wrocław, 1998
 - **A. Gąsowska**, **R. Jastrzab**, L. Lomozik (poster)
Niekowalencyjne oddziaływania w układach podwójnych poliamina/nukleozyd(nukleotydy)
 - **VI Środowiskowa Konferencja Naukowa Chemików**, Poznań 1998
 - **L. Lomozik**, A. Gąsowska, R. Bregier-Jarzebowska, **R. Jastrzab** (poster)
Kompleksy jonów metali z poliaminami, nukleotydami i aminokwasami

Znaczenie i właściwości kompleksujące grup fosforanowych oraz polifosforanowych zawartych w cząsteczkach występujących w organizmach żywych

Zjazd Naukowy PTCh i SITPCh, Rzeszów, 1999

- o L. Łomozik, **R. Jastrzab**, R. Bregier-Jarzębowska (komunikat)

Non-covalent interaction in ternary systems: metal ion, fragment of nucleic acid and polyamine

Zjazd Naukowy PTCh i SITPCh, Katowice, 2001

- o R. Bregier-Jarzębowska, E. Bartoszak-Adamska, **R. Jastrzab**, L. Łomozik (poster)

Crystal structure of cadmium(II) nitrate complex with 1,5-diamino-3-azapentane

Zjazd Naukowy PTCh i SITPCh, Katowice, 2001

- o L. Łomozik, R. Bregier-Jarzębowska, **R. Jastrzab**, A. Gąsowska (komunikat)

The effect of polyamines on the coordination activity of phosphate groups of mononucleotides in ternary systems with metal ions

Zjazd Naukowy PTCh i SITPCh, Katowice, 2001

- o L. Łomozik, A. Gąsowska, R. Bregier-Jarzębowska, **R. Jastrzab** (poster)

Wpływ poliamin i jonów metali na efektywność oddziaływań fragmentów kwasów nukleinowych

VIII Konferencja Chemików Nieorganików, Szklarska Poręba, 2002

- o **R. Jastrzab**, L. Łomozik, A. Odani (poster)

Oddziaływania w układach kwasu fitynowego z kationami organicznymi i nieorganicznymi

VII Środowiskowa Konferencja Naukowa Chemików, Poznań, 2002

- o L. Łomozik, A. Gąsowska, R. Bregier-Jarzębowska, **R. Jastrzab** (wykład)

Oddziaływania międzycząsteczkowe i koordynacyjne w układach jonów metali, poliamin i nukleotydów

Zjazd Naukowy PTCh i SITPCh, Kraków, 2002

- o L. Łomozik, A. Gąsowska, R. Bregier-Jarzębowska, **R. Jastrzab** (poster)

Reakcje kompleksowania i oddziaływania niekowalencyjne w układach jonów metali, poliamin i nukleotydów

Zjazd Naukowy PTCh i SITPCh, Kraków, 2002

- o A. Gąsowska, **R. Jastrzab**, L. Łomozik (komunikat)

Komputerowa analiza danych potencjometrycznych w oznaczaniu stałych trwałości w układach koordynacyjnych

Wybrane zagadnienia chemii analitycznej, Poznań, 2003

- o **R. Jastrzab**, L. Łomozik, A. Odani (poster)

Oddziaływania w układach kwasu fitynowego z poliaminami

Zjazd Naukowy PTCh i SITPCh, Lublin, 2003

- o **R. Jastrzab**, R. Bregier-Jarzębowska, L. Łomozik (poster)

Binary complexes of phytic acid with divalent metal cations

Zjazd Naukowy PTCh i SITPCh, Wrocław, 2004

- o L. Łomozik, A. Gąsowska, R. Bregier-Jarzębowska, **R. Jastrzab** (komunikat)

Efektywność grup donorowych nukleotydów, aminokwasów i poliamin w ich oddziaływaniach niekowalencyjnych oraz reakcjach z jonami metali

Zjazd Naukowy PTCh i SITPCh, Wrocław, 2004

- o L. Łomozik, **R. Jastrzab** (poster)

Wpływ jonów Cu^{2+} na oddziaływania w układzie urydyno 5'-monofosforan (UMP) / adenozyno 5'-monofosforan (AMP)

Zjazd Naukowy PTCh i SITPCh, Poznań, 2005

Znaczenie i właściwości kompleksujące grup fosforanowych oraz polifosforanowych zawartych w cząsteczkach występujących w organizmach żywych

- A. Gąsowska, R. Bregier-Jarzębowska, **R. Jastrzab**, L. Łomozik (poster)
Efektywność koordynacyjna donorowych atomów azotu nukleotydu w czteroskładnikowych kompleksach w układzie Cu(II), adenozy-5'-trifosforan (ATP), 1,11-diamono-4,8-diazaundekan (3,3,3-tet) i urydyna (Urd)
VIII Środowiskowa Konferencja Naukowa Chemików, Poznań 2006
 - **R. Jastrzab** (komunikat)
The complexation reactions and weak interactions in the systems of uridine or uridine 5'-monophosphate and cytidine with Cu²⁺ ions
Zjazd Naukowy PTCh i SITPCh, Gdańsk, 2006 (wygłoszony komunikat)
 - R. Bregier-Jarzębowska, A. Gąsowska, **R. Jastrzab**, L. Łomozik (komunikat)
Kompleksy mieszane jonów Cu(II) z kwasem asparaginowym w układach z poliaminami i niekowalencyjne oddziaływania pomiędzy bioligandami
Zjazd Naukowy PTCh i SITPCh, Opole 2008
 - **R. Jastrzab**, L. Łomozik (wykład na zaproszenie)
Właściwości kompleksujące i znaczenie fosforylowanych aminokwasów w procesach w układach żywych
Zjazd Naukowy PTCh i SITPCh, Lublin 2011
 - **R. Jastrzab** (wykład na zaproszenie)
The complexation reactions and weak interactions in the systems of uridine or uridine 5'-monophosphate and cytidine with Cu²⁺ ions
Nauka i Przemysł – Metody Spektroskopowe w Praktyce, Nowe Wyzwania i Możliwości, Lublin, VI 2012
- Członkostwo w Polskim Towarzystwie Chemicznym od 2004 roku
 - Współdział przy organizowaniu XLVIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Poznań 2005
 - Recenzowanie prac w czasopiśmie o obiegu międzynarodowym:
 - Journal of Solution Chemistry (IF=1,335),
 - Inorganica Chimica Acta (IF=1,899),
 - Journal of Molecular Structure (IF=1,599)
 - Wykonanie ekspertyz dla firmy ADOB w zakresie analizy związków wchodzących w skład schelatowanych nawozów mineralnych – lata 2005/2006

Udział w krajowych i międzynarodowych projektach badawczych:

- 2000 – 2003 Oddziaływania międzycząsteczkowe i koordynacyjne w układach jonów metali, poliamin i nukleotydów,
KBN, Nr Grantu: **3 T09A 151 19 – wykonawca**,
kierownik projektu: prof. dr hab. Lechosław Łomozik
- 2004 – 2007 Oddziaływania jonów metali w układach małych cząsteczek organicznych i fragmentów kwasów nukleinowych,

KBN, Nr Grantu: **3 T09A 086 27 – główny wykonawca,**

kierownik projektu: prof. dr hab. Lechosław Łomozik

- 2009 – 2012 Reakcje koordynacyjne i oddziaływania niekowalencyjne w układach jonów metali oraz kwasów nukleinowych i ich fragmentów z aminokwasami i poliaminami,

KBN, Nr Grantu: **N N204 001736 – główny wykonawca,**

kierownik projektu: prof. dr hab. Lechosław Łomozik

- 2010 – 2012 Quantification of specificity for non-covalent interaction in biological fluids, PAN-JSPS Bilateral Joint Research Project Nr: **FY2010/PL – wykonawca,** kierownik grantu: prof. dr hab. Lechosław Łomozik (strona polska), prof. Akira Odani (strona japońska)

- 2010 – 2013 Inżynieria supramolekularna kompleksów jonów d- i f-elektronowych prowadząca do samoorganizujących się kryształów, wysokoprzewodzących polimerów i żeli - wyzwanie XXI wieku w kierunku "inteligentnych" materiałów,

KBN, Nr Grantu: **N N204 127039 – wykonawca,**

kierownik grantu: dr Małgorzata Teresa Kaczmarek

- 2012 Spektroskopia SERS w badaniu reakcji kompleksowania w układach jonów metali z substancjami wpływającymi na procesy odnowy komórek wykorzystywanymi w preparatach kosmetycznych, projekt wysłany do NCN w konkursie HARMONIA (marzec 2012)

kierownik grantu: dr Renata Jastrząb

Staż krajowe i zagraniczne:

- Polska, PAN, Instytut Fizyki Molekularnej, prof. Stanisław Hoffman, 1995 – 1996, 8 miesięcy
- Bułgaria, University of Chemical Technology and Metallurgy, prof. Iren Tsibranska, LLP Erasmus, 2010, 1 tydzień
- Japonia, Kanazawa University, prof. Akira Odani, 2010, 3 tygodnie
- Hiszpania, Universitat Rovira i Virgili, prof. Ricard Garcia Valls, LLP Erasmus, 2010, 1 tydzień
- Japonia, Kanazawa University, prof. Akira Odani, 2011, 3 tygodnie
- Hiszpania, Universitat Rovira i Virgili, prof. Marta Giamberini, LLP Erasmus, 2011, 1 tydzień
- Hiszpania, Centro Tecnológico de la Química de Catalunya, – CTQC, dr Bartosz Tylkowski, 2012, 1 tydzień

Współpraca z innymi krajowymi i międzynarodowymi ośrodkami badawczymi:

- Współpraca z prof. Akirą Odani z Faculty of Pharmacy, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japonia
- Współpraca z dr Tomaszem Runka z Wydziału Fizyki Technicznej – Katedry Spektroskopii Optycznej Politechniki Poznańskiej

Działalność dydaktyczna:

- Obciążenia dydaktyczne od 2001 – średnio 225h w każdym roku akademickim (laboratoria, proseminaria oraz ćwiczenia rachunkowe)
- Zajęcia dydaktyczne w Ośrodkach zamiejscowych UAM w Krotoszynie (2002-2005) oraz Śremie (2001-2006) (laboratoria, proseminaria oraz ćwiczenia rachunkowe)
- Zajęcia dydaktyczne na studiach podyplomowych dla nauczycieli drugiego przedmiotu od 2006 (laboratoria, proseminaria oraz ćwiczenia rachunkowe)
- Zajęcia wyrównawcze z Podstaw Chemii dla studentów Wydziału Biologii UAM na kierunkach zamawianych Biotechnologia i Ochrona Środowiska 2011/2012 (wykłady oraz proseminaria)
- Pomoc naukowo-dydaktyczna przy wypromowaniu 10 prac magisterskich
- Współautorstwo dwóch skryptów dla studentów I roku Chemii oraz I roku Biologii
- Redagowanie angielskiej wersji skryptu z Podstaw Chemii dla studentów anglojęzycznych I roku Chemii
- Przygotowywanie obciążeń dydaktycznych dla Zakładu Dydaktyki Chemii Nieorganicznej (2003/2004 oraz 2004/2005)
- Opiekun Roku specjalności Chemia Biologiczna studiów I stopnia w latach 2009-2012
- Udział w Radzie Programowej Wydziału Chemii UAM od 2011, przygotowywanie nowego programu studiów dla kierunku chemia I i II stopnia według Krajowych Ram Kwalifikacji
- Członek Komisji rektorskiej ds. akceptacji efektów kształcenia na studiach I i II stopnia oraz jednolitych studiach magisterskich w obszarze nauk ścisłych od IV 2012

Nagrody, wyróżnienia i certyfikaty:

- Nagroda Rektora UAM w Poznaniu (zespołowa za działalność naukową III stopnia) – 2004
- Nagroda Rektora UAM w Poznaniu (za działalność dydaktyczną II stopnia) – 2011
- Stypendium habilitacyjne UAM, 1 X 2009 – 31 XII 2011
- Egzamin „London Tests of English Level 3” z wynikiem „pass with merit”

DOROBEK NAUKOWY:

Publikacje z listy Filadelfijskiej:

1. L. Lomozik, L. Bolewski, **R. Dworczak**
Complex formation in copper(II) ternary systems involving polyamines and diaminocarboxylates studied by potentiometric and spectroscopic technique
J. Coord. Chem., 41, 261-274, 1997 (IF=0,546) (MNSW=20) (udział własny=20%)
2. L. Lomozik, **R. Jastrzab**, A. Gasowska
Mixed-ligand complexes of copper(II) ions with AMP and CMP in the systems with polyamines and non-covalent interaction between bioligands
J. Inorg. Biochem., 78, 139-147, 2000 (IF=1,460) (MNSW=32) (udział własny=10%)
3. A. Gasowska, L. Lomozik, **R. Jastrzab**
Interactions in binary and ternary systems including Cu(II), uridine, uridine 5'-monophosphate or diamine
Polyhedron, 19, 1145-1154, 2000 (IF=1,036) (MNSW=32) (udział własny=60%)
4. A. Gasowska, **R. Jastrzab**, R. Bregier-Jarzebowska, L. Lomozik
Intermolecular and coordination reactions in the systems of copper(II) with adenosine 5'-monophosphate and triamines
Polyhedron, 20, 2305-2313, 2001 (IF=1,200) (MNSW=32) (udział własny=15%)
5. L. Lomozik, **R. Jastrzab**
Copper(II) complexes with uridine, uridine 5'-monophosphate, spermidine or spermine in aqueous solution
J. Inorg. Biochem., 93, 132-140, 2003 (IF=2,343) (MNSW=32) (udział własny=70%)
6. L. Lomozik, **R. Jastrzab**
Non-covalent and coordination interactions in Cu(II) systems with uridine, uridine 5'-monophosphate and triamine or tetramine as biogenic amine analogues in aqueous solutions
J. Inorg. Biochem., 97, 179-190, 2003 (IF=2,343) (MNSW=32) (udział własny=75%)
7. L. Lomozik, **R. Jastrzab**
Equilibrium and NMR studies of non-covalent interactions in binary systems: uridine, adenosine, cytidine and thymidine and adenosine (or cytidine) 5'-monophosphate in aqueous solution
J. Solution Chem., 33, 1243-1255, 2004 (IF=1,228) (MNSW=20) (udział własny=75%)
8. L. Lomozik, A. Gasowska, R. Bregier-Jarzebowska, **R. Jastrzab**
Coordination chemistry of polyamines and their interactions in ternary systems including metal ions, nucleosides and nucleotides
Coord. Chem. Rev., 249, 2335-2350, 2005 (IF=9,779) (MNSW=32) (udział własny=15%)
9. L. Lomozik, **R. Jastrzab**
Non-covalent interactions of uridine 5'-monophosphate with adenosine, cytidine and thymidine as well as adenosine 5'-monophosphate and cytidine 5'-monophosphate in aqueous solution
J. Solution Chem., 35, 161-177, 2006 (IF=1,026) (MNSW=20) (udział własny=75%)
10. L. Lomozik, **R. Jastrzab**
Interference of copper(II) ions with noncovalent interactions in uridine or uridine 5'-monophosphate systems with adenosine, cytidine, thymidine and their monophosphates in aqueous solution
J. Solution Chem., 36, 357-374, 2007 (IF=1,120) (MNSW=20) (udział własny=80%)

Znaczenie i właściwości kompleksujące grup fosforanowych oraz polifosforanowych zawartych w cząsteczkach występujących w organizmach żywych

11. **R. Jastrzab**, L. Lomozik
Coordination and noncovalent interactions in the systems of copper(II), guanosine and biogenic amine
Polish J. Chem., 81, 1289-1302, 2007 (IF=0,480) (MNSW=20) (udział własny=85%)
12. A. Gasowska, **R. Jastrzab**, L. Lomozik
Specific type of interactions in the quaternary system of Cu(II), Adenosine 5'-triphosphate, 1,11-diamino-4,8-diazaundecane and uridine
J. Inorg. Biochem., 101, 1362-1369, 2007 (IF=3,660) (MNSW=32) (udział własny=10%)
13. **R. Jastrzab**, L. Lomozik
Non-covalent interaction in the binary thymidine/polyamine systems in aqueous solution
J. Solution Chem. 37, 1015-1029, 2008 (IF=1,241) (MNSW=20) (udział własny=85%)
- 14(H1). **R. Jastrzab**, L. Lomozik
Coordination mode in the binary systems of copper(II)/O-phospho-L-serine
J. Coord. Chem., 62, 710-720, 2009 (IF=0,825) (MNSW=20) (udział własny=85%)
- 15(H2). **R. Jastrzab**, L. Lomozik
Effectiveness of phosphate groups in non-covalent interactions in binary adenosine nucleotides/phosphoserine systems in aqueous solution
J. Solution Chem., 38, 35-46, 2009 (IF=1,342) (MNSW=20) (udział własny=85%)
- 16(H3). **R. Jastrzab**
Phosphoserine and specific types of its coordination in copper (II) and adenosine nucleotides systems - potentiometric and spectroscopic studies
J. Inorg. Biochem., 103, 766-773, 2009 (IF=3,352) (MNSW=32) (udział własny=100%)
17. M.T. Kaczmarek, **R. Jastrzab**, E. Hołderna-Kędzia, W. Radecka-Paryzek
Self-assembled synthesis, characterization and antimicrobial activity of zinc(II) salicylaldimine complexes
Inorg. Chim. Acta, 362, 3127-3133, 2009 (IF=2,322) (MNSW=27) (udział własny=5%)
- 18(H4). **R. Jastrzab**, L. Lomozik
Estimation of the effectiveness of phosphate group in binary phosphoserine/biogenic amine systems in aqueous solution
J. Solution Chem., 38, 1005-1014, 2009 (IF=1,342) (MNSW=20) (udział własny=85%)
19. R. Bregier-Jarzebowska, A. Gasowska, **R. Jastrzab**, L. Lomozik
Noncovalent interactions and coordination reactions In the systems consisting of copper(II) ions, aspartic acid and diamines
J. Inorg. Biochem., 103, 1228-1235, 2009 (IF=3,252) (MNSW=32) (udział własny=5%)
- 20(H5). **R. Jastrzab**, T. Runka, P. Skowronek, L. Lomozik,
The effect of spermine concentration on the solution structure of complexes formed in copper(II)/adenosine 5'-triphosphate/ phosphoserine system,
J. Inorg. Biochem., 104, 868-876, 2010 (IF=3,317) (MNSW=32) (udział własny=80%)
- 21(H6). **R. Jastrzab**, L. Lomozik
Stability and Coordination Mode of Complexes of Polyphosphates and Polymetaphosphates with Copper(II) Ions in Aqueous Solution - Potentiometric, Spectral and Theoretical Studies
J. Solution Chem., 39, 909-919, 2010 (IF=1,335) (MNSW=20) (udział własny=95%)

22(H7). R. Jastrzab

The influence of copper (II) ions on noncovalent interactions in the systems including phosphoserine and biogenic amines

New J. Chem., 34, 2867-2874, 2010 (IF=2,631) (MNSW=32) (udział własny=100%)

23 R. Jastrzab, Z. Hnatejko, T. Runka, A. Odani, L. Lomozik

Stability and mode of coordination complexes formed in the silver(I)/nucleoside systems

New J. Chem. 35, 1672-1677, 2011 (IF=2,631) (MNSW=32) (udział własny=80%)

24(H8). A. Odani, R. Jastrzab, L. Lomozik

Equilibrium and NMR studies on the interaction of phytic acid with polyamines and metal ions

Metallomics 3, 735-743, 2011 (IF=3,592) (MNSW=---) (udział własny=75%)

25. M.T. Kaczmarek, R. Jastrzab, W. Radecka-Paryzek

Self-assembly as a route to dimeric lanthanide salicylaldimines with a unique coordination mode

J. Solution Chem., accepted for publication (IF=1,335) (MNSW=20) (udział własny=10%)

Publikacje w czasopismach o obiegu krajowym:

1. L. Łomozik, R. Jastrzab, R. Bregier-Jarzębowska

Non-covalent interaction in ternary systems: metal ion, fragment of nucleic acid and polyamine

Ann. Pol. Chem. Soc., 154-155, 2001

2. R. Bregier-Jarzębowska, E. Bartoszak-Adamska, R. Jastrzab, L. Lomozik

Crystal structure of cadmium(II) nitrate complex with 1,5-diamino-3-azapentane

Ann. Pol. Chem. Soc., 155-156, 2001

3. L. Łomozik, R. Bregier-Jarzębowska, R. Jastrzab, A. Gąsowska

The effect of polyamines on the coordination activity of phosphate groups of mononucleotides in ternary systems with metal ions

Ann. Pol. Chem. Soc., 156-157, 2001

4. R. Jastrzab, L. Lomozik, A. Odani

Interactions in the systems of phytic acid and polyamines

Ann. Pol. Chem. Soc., 2, 476-479, 2003

5. R. Jastrzab, R. Bregier-Jarzębowska, L. Łomozik

Binary complexes of phytic acid with divalent metal cations

Ann. Pol. Chem. Soc., 3, 268-271, 2004

6. R. Jastrzab, L. Łomozik, R. Bregier-Jarzębowska

Podstawy chemii nieorganicznej - ćwiczenia laboratoryjne

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

7. R. Bregier-Jarzębowska, R. Jastrzab, L. Łomozik, A. Gąsowska

Podstawy chemii ogólnej - ćwiczenia laboratoryjne

Wydział Chemii UAM, 2004

8. A. Gąsowska, R. Jastrzab, L. Łomozik

Wybrane zagadnienia chemii analitycznej - Komputerowa analiza danych potencjometrycznych w oznaczaniu stałych trwałości w układach koordynacyjnych, 23-32

Wyd. Naukowe UAM, ISBN: 83-918771-8-5, 2004

9. **R. Jastrzab**, L. Łomozik
The effect of Cu(II) ion on the interactions in UMP/AMP system
Ann. Pol. Chem. Soc., 4, 331-335, 2005
10. L. Łomozik, A. Gąsowska, R. Bregier-Jarzębowska, **R. Jastrzab**, G. Krzyśko
Na pograniczu chemii i biologii tom XII - Niekowalencyjne oddziaływania poliamin z nukleotydami i jonami metali, 453-476
Wyd. Naukowe UAM, ISBN: 83-232-1624-X, 2005
11. L. Łomozik, **R. Jastrzab**, R. Bregier-Jarzębowska, A. Gąsowska
Na pograniczu chemii i biologii tom XV - Kompleksy poliamin, nukleozydów i nukleotydów z jonami metali, 75-98
Wyd. Naukowe UAM, ISBN: 83-232-1729-7, 2006

Publikacje wchodzące w skład rozprawy habilitacyjnej (sumaryczny IF=17,636):

H1. R. Jastrzab, L. Lomozik

Coordination mode in the binary systems of copper(II)/O-phospho-L-serine
J. Coord. Chem., 62, 710-720, 2009
(IF=0,825) (udział własny=85%)

H2. R. Jastrzab, L. Lomozik

Effectiveness of phosphate groups in non-covalent interactions in binary adenosine nucleotides/phosphoserine systems in aqueous solution
J. Solution Chem., 38, 35-46, 2009
(IF=1,342) (udział własny=85%)

H3. R. Jastrzab

Phosphoserine and specific types of its coordination in copper (II) and adenosine nucleotides systems - potentiometric and spectroscopic studies
J. Inorg. Biochem., 103, 766-773, 2009
(IF=3,252) (udział własny=100%)

H4. R. Jastrzab, L. Lomozik

Estimation of the effectiveness of phosphate group in binary phosphoserine/biogenic amine systems in aqueous solution
J. Solution Chem., 38, 1005-1014, 2009
(IF=1,342) (udział własny=85%)

H5. R. Jastrzab, T. Runka, P. Skowronek, L. Lomozik

The effect of spermine concentration on the solution structure of complexes formed in copper(II)/adenosine 5'-triphosphate / phosphoserine system
J. Inorg. Biochem., 104, 868-876, 2010
(IF=3,317) (udział własny=80%)

H6. R. Jastrzab, L. Lomozik

Stability and Coordination Mode of Complexes of Polyphosphates and Polymetaphosphates with Copper(II) Ions in Aqueous Solution—Potentiometric, Spectral and Theoretical Studies

J. Solution Chem., 39, 909-919, 2010

(IF=1,335) (udział własny=95%)

H7. R. Jastrzab

The influence of copper (II) ions on noncovalent interactions in the systems including phosphoserine and biogenic amines,

New J. Chem., 34, 2867-2874, 2010

(IF=2,631) (udział własny=100%)

H8. A. Odani, R. Jastrzab, L. Lomozik

Equilibrium and NMR studies on the interaction of phytic acid with polyamines and metal ions,

Metallomics 3, 735-743, 2011

(IF=3,592) (udział własny=75%)

Konspekt:

1. WPROWADZENIE I CEL ROZPRAWY HABILITACYJNEJ

Podstawowym celem pracy habilitacyjnej jest określenie aktywności grup fosforanowych występujących w układach biologicznych w zależności od wartości pH ze szczególnym uwzględnieniem pH fizjologicznego. Grupa fosforanowa występująca powszechnie w organizmach żywych oprócz swych właściwości budulcowych kości wchodzi w skład fragmentów kwasów nukleinowych a także fosforylowanych białek. Bierze ona czynny udział w podziale i różnicowaniu komórek, w utrzymaniu równowagi kwasowo-zasadowej, w metabolizmie węglowodanów i tłuszczów, w stabilizacji membran, replikacji DNA, syntezie białek jak również w procesach magazynowania i przekazywania energii [1,2]. Fosforylacja i defosforylacja to jedne z najważniejszych procesów zachodzących w organizmach żywych, w których główną rolę odgrywają właśnie fosforany. Procesy te regulują praktycznie każdy aspekt działania komórek, a zwłaszcza modyfikują funkcjonowanie białek. Zakłada się, że około 30% białek kodowanych przez ludzki genom zawiera kowalencyjnie związany fosforan. Do najczęściej fosforylowanych reszt aminokwasowych należą seryna i treonina [3,4].

Jednym z głównych źródeł fosforanów w roślinach jest kwas fitynowy (IP6). Jest on składnikiem orzechów i zbóż - zwłaszcza ryżu, co powoduje, że stanowi on ważny komponent diety człowieka. Kwas fitynowy w roztworze zawiera sześć grup fosforanowych i występuje w dwóch

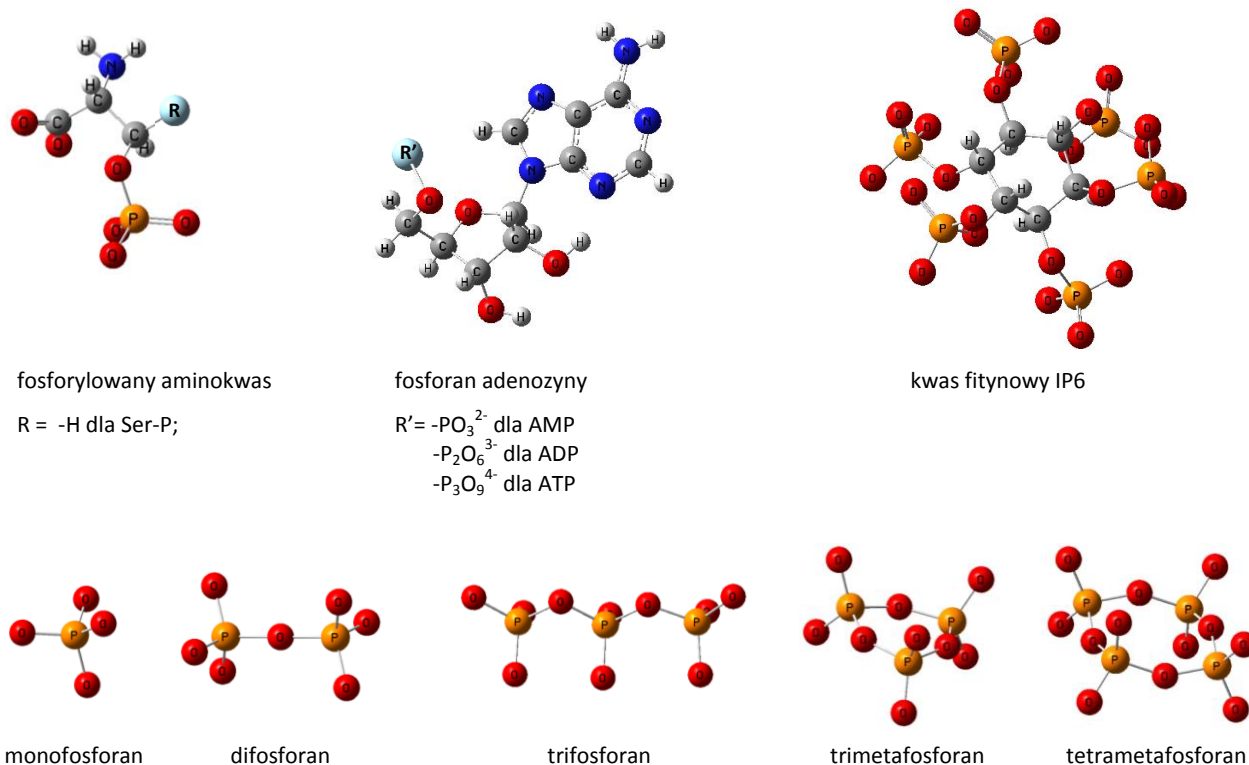
konformacjach, aksjalnej (pięć grup fosforanowych w pozycji aksjalnej i jedna w ekwatorialnej – konformacja 5ax/1eq) i ekwatorialnej (pięć grup fosforanowych w pozycji ekwatorialnej i jedna w aksjalnej – konformacja 5eq/1ax) [5]. Tak duża ilość grup fosforanowych w IP6 powoduje, że związek ten wykazuje dużą reaktywność z jonami metali np. Ca(II), Na(I), Fe(III), Mg(II), Cu(II), Zn(II) oraz powoduje, że w roślinach kwas fitynowy jest ich magazynem. Jego zdolności do tworzenia kompleksów z jonami metali oraz oddziaływania z kationami organicznymi wpływa na specyficzne właściwości produktów żywnościowych, w których znajduje się kwas fitynowy [6,7]. Zarówno badania in vitro jak i in vivo wskazują, że kwas fitynowy jest bardzo ważnym antyoksydantem, a jego obecność w komórkach żywych wspomaga procesy ochrony przeciwnowotworowej, ochrony przed chorobami serca, cukrzycy czy kamicy nerkowej. Oddziaływania IP6 z poliaminami są rozważane również jako czynnik terapeutyczny przy zakażeniu wirusem HIV [8,9].

Najprostszymi ligandami fosforanowymi obecnymi w płynach ustrojowych są wolne fosforany. Oddziałują one z jonami metali zawartymi w organizmie i biorą czynny udział w wielu procesach biologicznych [2]. Co ważne estry polifosforanów odgrywają niezaprzeczalnie istotną rolę w funkcjonowaniu organizmów. Do najbardziej znanych estrów fosforanowych należą nukleotydy, które oprócz właściwości budulcowych DNA czynnie uczestniczą, tak jak adenodyno 5'-trifosforan, w procesach energetycznych uwalniając fosforany (w środowisku kwaśnym następuje odłączenie ortofosforanów, natomiast w zasadowym pirofosforanów) [10,11]. Zdolności kompleksujące wolnych pirofosforanów mogą stanowić odwzorowanie zachowania się większych cząsteczek takich jak nukleotydy, co w znacznym stopniu jest pomocne w opisywaniu bardziej złożonych układów.

Nie ulega wątpliwości, że obecność jonów metali w organizmie żywym ma istotny wpływ na procesy biochemiczne, jednakże mechanizmy ich działania jak dotąd są dalekie od dokładnego poznania. Jony miedzi (II), które są jednym z mikroelementów zostały zidentyfikowane w wielu enzymach, które np. odpowiadają za transport tlenu i procesy antyoksydacyjne oraz procesy zapobiegające chorobom kardiologicznymi takim jak np. miażdżyca [12,13]. W ilościach śladowych jony miedzi (II) są niezbędne do życia, jednak ich akumulacja w organizmie powoduje wiele groźnych schorzeń jak np. chorobę Wilsona i Menkesa [12]. Większość jonów Cu(II) w organizmach występuje w postaci kompleksów z aminokwasami, peptydami czy innymi biocząsteczkami, stąd zainteresowanie powstawaniem tych związków [14]. Zrozumienie procesu kompleksowania Cu(II) z aminokwasami i ich naturalnymi pochodnymi może stanowić model odwzorowujący procesy biologiczne zachodzące na poziomie molekularnym, co stanowi istotny krok na drodze do dogłębnego zrozumienia roli metali w procesach biologicznych. Wiązanie koordynacyjne tworzące się między metalem a bioligandem należy do bardzo mocnych, co powoduje, że jon metalu staje się konkurencyjny dla innych biocząsteczek, które tworzą tylko słabe oddziaływania. Należy brać pod

uwagę fakt, że obecność metali zasadniczo zmienia charakter procesów, w których istotną rolę odgrywają wiązania niekowalencyjne występujące pomiędzy biocząsteczkami.

Przedstawiona rozprawa habilitacyjna obejmuje 8 publikacji prezentujących badania nad efektywnością grup fosforanowych wchodzących w skład biocząsteczek takich jak – fosforylowane aminokwasy, nukleotydy adenozyne czy kwas fitynowy, Rysunek 1. W pracy wykorzystano badania potencjometryczne połączone z komputerową analizą danych, badania spektralne takie jak Vis, EPR, NMR, IR, Raman, CD, a także obliczenia teoretyczne DFT. Zastosowanie różnych technik badawczych oraz zbieżność uzyskanych wyników pomimo złożoności układów pozwala na bardzo precyzyjne i jednoznaczne określenie sposobu koordynacji oraz miejsc oddziaływań bioligandów w roztworze wodnym.

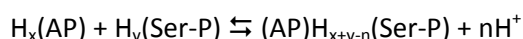


Rysunek 1. Wzory przestrzenne badanych ligandów – forma całkowicie zdeprotonowana

2. UDZIAŁ GRUP FOSFORANOWYCH W ODDZIAŁYWANIACH NIEKOWALENCYJNYCH [H2, H4, H8]

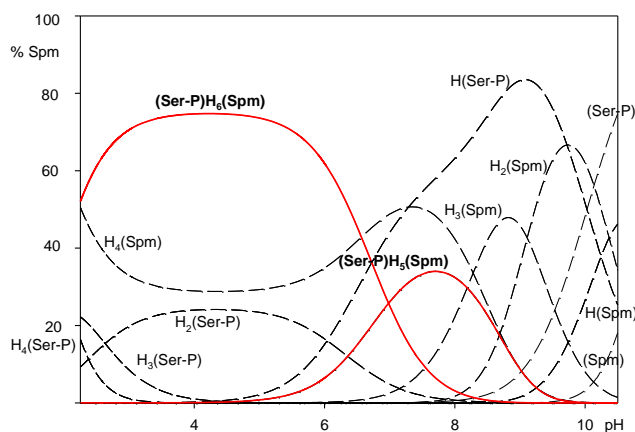
Przeprowadzone badania wykazały, że grupa fosforanowa nukleotydów, fosfoaminokwasów czy też kwasu fitynowego uczestniczy w tworzeniu wiązań niekowalencyjnych z innymi biocząsteczkami występującymi w roztworze. Reakcjom tworzenia kompleksów molekularnych towarzyszy przesunięcie równowagi kwasowo-zasadowej reagentów, w konsekwencji czego następuje wydzielenie protonu z cząsteczki liganda. Zmiana stężenia kationów wodorowych

umożliwia badania z zastosowaniem techniki pH-metrycznej oraz oznaczenie trwałości termodynamicznej powstających w danym układzie kompleksów molekularnych, np.:



dla klarowności w przedstawionej reakcji ładunki ligandów i adduktów zostały pominięte

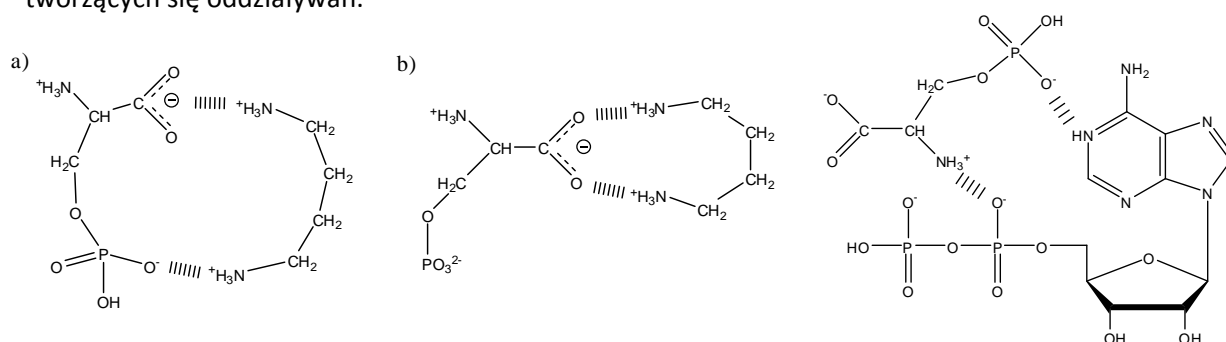
Badania spektralne wykazały, że w połączeniach typu jon-jon, jon-dipol grupa fosforanowa stanowi ujemne centrum reakcji z małymi polikationami organicznymi występującymi w organizmie żywym. Dodatnimi centrami w tego typu oddziaływaniach są między innymi: grupa aminowa amin biogennych (putrescyny, spermidyny, sperminy) oraz fosfoseryny czy też endocykliczny atom azotu pierścienia purynowego nukleotydu. Obok grupy fosforanowej również grupa karboksylowa fosfoseryny uczestniczy w tworzeniu wiązań niekowalencyjnych będąc ujemnym centrum reakcji. Charakter jonowy oddziaływań niekowalencyjnych występujących pomiędzy bioligandami potwierdza zanik form molekularnych w układzie wraz z całkowitą deprotonacją np. poliamin czyli zanikiem dodatnich centrów oddziaływań (pH około 9,0), Rysunek 2. W układach fosfoseryna/amina biogenna (putrescyna, spermidyna, spermina) stwierdzono powstawanie szeregu kompleksów molekularnych o składzie $(Ser-P)H_x(PA)$. Badania dowodzą, że najtrwalsze połączenia tego typu występują przy pH fizjologicznym, gdzie fosforan jest całkowicie zdeprotonowany natomiast np. grupa aminowa pozostaje sprotonowana.



Rysunek 2. Krzywe dystrybucji form dla układu Ser-P/Spm: 1 – $(Ser-P)H_6(Spm)$, 2 – $(Ser-P)H_5(Spm)$, 3 – $H_4(Spm)$, 4 – $H_4(Ser-P)$, 5 – $H_3(Ser-P)$, 6 – $H_2(Ser-P)$, 7 – $H(Ser-P)$, 8 – $H_3(Spm)$, 9 – $H_2(Spm)$, 10 – $H(Spm)$, 11 – $(Ser-P)$, 12 – (Spm) ; $C_{Spm} = C_{Ser-P} = 0,002M$

Przy pH poniżej fizjologicznego dodatnie centra to sprotonowane grupy aminowe poliamin Put, Spd – oddzielone od siebie łańcuchem tetrametylenowym, podczas gdy centrami ujemnymi są grupa fosforanowa oraz karboksylowa Ser-P, Rysunek 3a. W wysokich wartościach pH, obie grupy terminalne PA oddziałują tylko z grupą karboksylową fosfoseryny, natomiast grupa fosforanowa jest nieaktywna, Rysunek 3b. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że z najdłuższą poliaminą – sperminą,

grupa fosforanowa Ser-P zachowują się nietypowo. Stwierdzono, że sprotonowane II rzędowe grupy aminowe Spm w pH powyżej fizjologicznego oddziałują z grupą fosforanową Ser-P. Jest to jedyny przypadek, gdzie grupa fosforanowa fosforylowanego aminokwasu w wysokich wartościach pH wykazuje zdolność do tworzenia połączeń niekowalencyjnych. Potwierdza to fakt, że spermina w grupie amin biogennych zachowuje się odmiennie od reszty poliamin, a także od innych tetraminowych analogów. Rezultaty badań ze sperminą jednoznacznie potwierdzają fakt, że obok ładunku liganda również jego struktura (długość cząsteczki) ma zasadniczy wpływ na charakter tworzących się oddziaływań.



Rysunek 3. Sposób oddziaływania w adduktach a) (Ser-P)₄(Put), b) (Ser-P)₃(Put) oraz c) (ADP)₄(Ser-P)

Stwierdzono, że podobnie jak to ma miejsce w układach z poliaminami tak i z nukleotydami adenozyne najtrwalsze połączenia niekowalencyjne, w których czynnie uczestniczy grupa fosforanowa, występują przy pH fizjologicznym, gdzie fosforan jest całkowicie zdeprotonowany a inne grupy, takie jak np heterocykliczny atom azotu są sprotonowane.

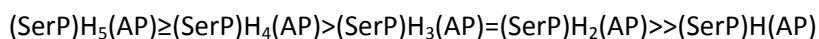
Zaobserwowano, że w układach bez metalu Ser-P / nukleotyd adenozyne efektywność połączeń niekowalencyjnych jest uzależniona od ilości grup fosforanowych w cząsteczce nukleotydu i wzrasta w kolejności ATP > ADP > AMP, Tabela 1.

Tabela 1. Stałe równowagi reakcji kompleksów powstających w układzie Ser-P/AP

Addukt	AMP	ADP	ATP
Ser-PHAP	3,01	3,16	3,45
Ser-PH ₂ AP	4,64	5,33	6,10
Ser-PH ₃ AP	4,40	5,41	6,28
Ser-PH ₄ AP	5,05	6,27	7,23
Ser-PH ₅ AP	---	6,87	7,45

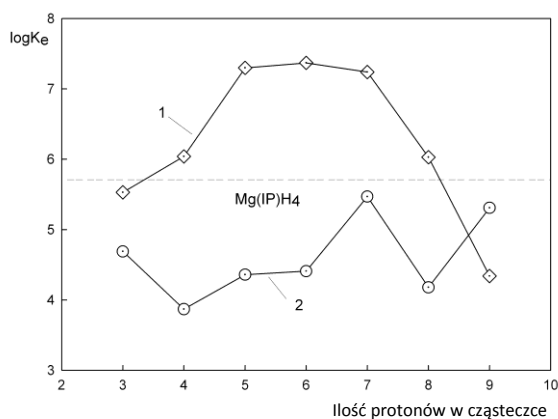
Dodatkowo biorąc pod uwagę ilość atomów wodoru w cząsteczce adduktu zaobserwowano również spadek logK_e wraz ze zmniejszeniem ilości H⁺, co koresponduje ze zmniejszeniem ilości ładunków

dotadnich oddziaływających z ujemnymi centrami



W większości zbadanych kompleksach molekularnych w układach Ser-P/ATP lub ADP terminalna grupa fosforanowa nukleotydu jest wyłączona z oddziaływania. Poniżej pH fizjologicznego głównym centrum reakcji w nukleotydzie obok grupy fosforanowej jest sprotonowany atom azotu N(1). Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że heterocykliczny atom N(1) może odgrywać zarówno rolę centrum dodatniego jak i ujemnego w zależności od pH. Grupa aminowa SerP w całym zakresie pH stanowi centrum dodatnie słabych oddziaływań. Grupa fosforanowa fosforylowanego aminokwasu, która jest ujemnym centrum oddziaływania podobnie jak to miało miejsce z putrescyną i spermidyną wraz ze wzrostem pH traci swą efektywność.

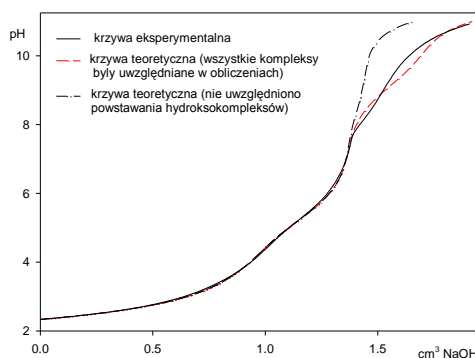
Badano również reakcje tworzenia słabych oddziaływań kwasu fitynowego (związku, który w swej strukturze zawiera 6 grup fosforanowych) z poliaminami. Deprotonacja IP6 zachodzi stopniowo co powoduje, że nie wszystkie grupy fosforanowe IP6 są równocenne. Stwierdzono, że najstabilniejszą formą kwasu fitynowego jest H_4IP_6 , która to forma oddziałuje ze sprotonowaną aminą dając najstabilniejsze addukty. Porównanie stałych równowagi reakcji tworzenia adduktów w układach IP6/PA z tymi w układach metal/IP6 wskazuje, że oddziaływania niekowalencyjne z poliaminami mają charakter oddziaływań przez kilka grup fosforanowych. Ten typ oddziaływań podobnie jak efekt chelatowania powodują, że słabe oddziaływania stają efektywniejsze (analogicznie jak to ma miejsce w cząsteczkach DNA i RNA, gdzie system słabych wiązań wodorowych stabilizuje strukturę kwasu nukleinowego). Powoduje to, że oddziaływania z poliaminami (np. sperminą 4N) są termodynamicznie stabilniejsze niż analogiczne z jonem metalu. Stwierdzono, że tetraminy wykazują wyższą wartość stałej równowagi reakcji tworzenia adduktów $\log K_e$ niż analogiczna wartość $\log K_e$ dla reakcji tworzenia związku kompleksowego z jonem magnezowym, $\text{Mg}(\text{IP}_6)\text{H}_4$, Rysunek 4.



Rysunek 4. Porównanie stałych równowagi reakcji dla adduktów tworzących się w układach 1 - IP/Spm, 2 - IP/Spd ze stałą równowagi kompleksu $\text{Mg}(\text{IP})\text{H}_4$

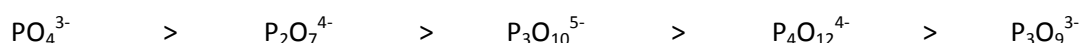
3. REAKCJE KOMPLEKSOWANIA GRUP FOSFORANOWYCH Z Cu(II) W UKŁADACH PODWÓJNYCH [H1, H6]

Chcąc zobrazować procesy biochemiczne na poziomie molekularnym należy brać pod uwagę fakt, że grupa fosforanowa stanowi również centrum reakcji wiązania jonów metali obecnych w organizmie. Istotne zagadnienie stanowią tutaj oddziaływania prostych polifosforanów łańcuchowych oraz cyklicznych, które można traktować jako podjednostki fosforanowe wchodzące w skład bardziej skomplikowanych cząsteczek takich jak np. nukleotydy czy fosforylowane białka. Stwierdzono, że w układach podwójnych polifosforanów lub polimetafosforanów z jonem miedzi (II) powstają kompleksy typu MHL, ML oraz niedyskutowane wcześniej w literaturze kompleksy typu $ML(OH)_x$ [15,16]. Rysunek 5 porównujący krzywe miareczkowania doświadczalną z teoretycznymi wygenerowanymi przy pomocy programu HALTAFALL, potwierdza słuszność wyboru z uwzględnieniem powstawania form hydroksylowych.



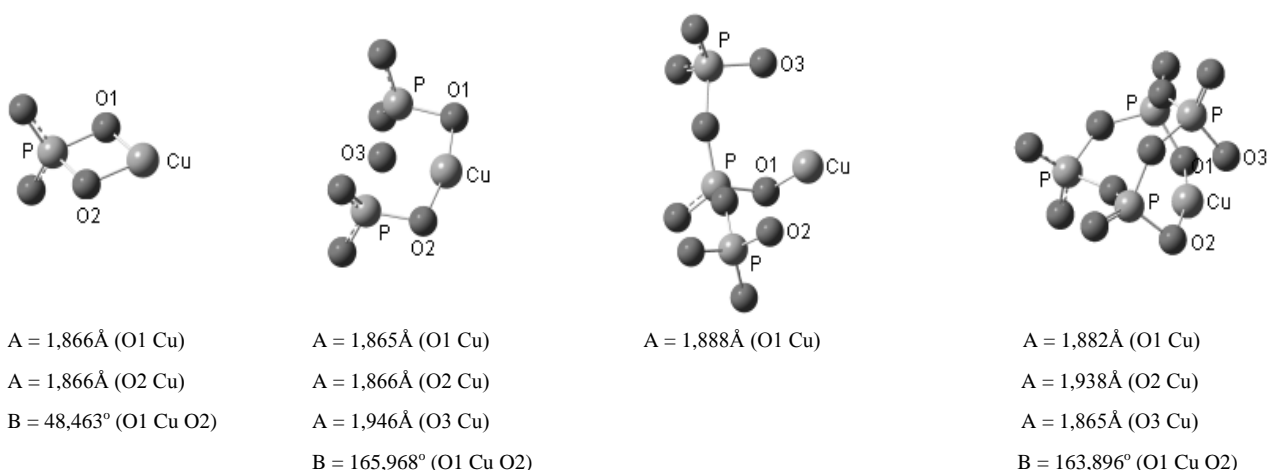
Rysunek 5 . Porównanie krzywych miareczkowania potencjometrycznego – doświadczalnej i teoretycznej dla układu Cu/diP

Porównanie stałych równowagi kompleksów ML powstających w badanych układach z polifosforanami wykazało, że wraz ze wzrostem długości łańcucha fosforanu oraz ze zmniejszeniem długości wiązania $-O-P$ i ładunku atomu tlenu w grupie fosforanowej maleje efektywność wiązania jonu metalu do grupy fosforanowej – wartość $\log K_e$ kompleksu obniża się ($\log K_e = 10,59$ dla $Cu(monoP)$, $\log K_e = 8,46$ dla $Cu(diP)$ oraz $\log K_e = 7,80$ dla $Cu(triP)$):



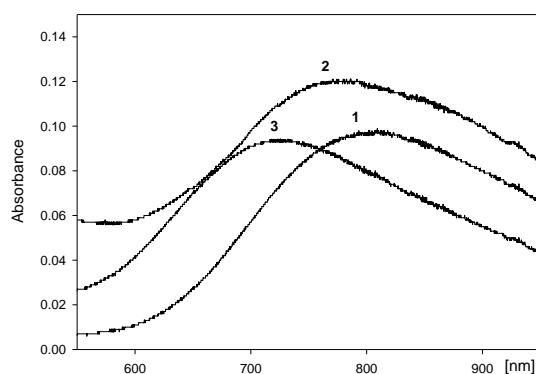
Dodatkowo stwierdzono, że łańcuchowe polifosforany wykazują znacznie wyższą stałą równowagi reakcji niż polimetafosforany pomimo analogicznego składu atomów w wewnętrznej sferze koordynacyjnej (np. $\log K_e = 8,46$ dla $Cu(diP)$ oraz $\log K_e = 3,34$ dla $Cu(tetrametaP)$, chromofor dla obu kompleksów wynosi $\{2O\}$). Potwierdza to fakt, że czynnik strukturalny ma istotny wpływ na efektywność tworzenia kompleksów. Model koordynacji wyznaczony na podstawie badań potencjometrycznych i spektralnych został potwierdzony obliczeniami teoretycznymi DFT, Rysunek 6.

Znaczenie i właściwości kompleksujące grup fosforanowych oraz polifosforanowych zawartych w cząsteczkach występujących w organizmach żywych



Rysunek 6. Zoptymalizowana struktura kompleksów typu ML w układach z fosforanami liniowymi i cyklicznymi

Na podstawie badań spektralnych ustalono sposób koordynacji w kompleksach typu ML: {2O} dla Cu(monoP), {2O} dla Cu(diP), {1O} dla Cu(triP) oraz {2O} dla Cu(tetrametaP). Stwierdzono również, że wraz ze wzrostem ilości atomów tlenu w wewnętrznej sferze koordynacyjnej następuje charakterystyczne przesunięcie pasma d-d w widmach Vis w kierunku wyższych energii: dla chromoforu {1O} położenie pasma około 800nm, dla {2O} około 775-750nm oraz dla {3O} około 720nm sprecyzowano, że przyłączenie kolejnego atomu tlenu pochodzącego z grupy fosforanowej powoduje przesunięcie maksimum pasma absorpcji w kierunku niższych wartości o około 30nm, Rysunek 7. Pomimo badań nad układami z ligandami zawierającymi grupy fosforanowe tego typu zależność jak dotąd nie została udokumentowana w literaturze. Podobną tendencję opisano wcześniej, ale dla koordynacji azotowej, gdzie wielkość przesunięć pasma d-d związana z przyłączeniem kolejnego atomu azotu pochodzącego z grupy aminowej wynosi około 50nm [17-19].



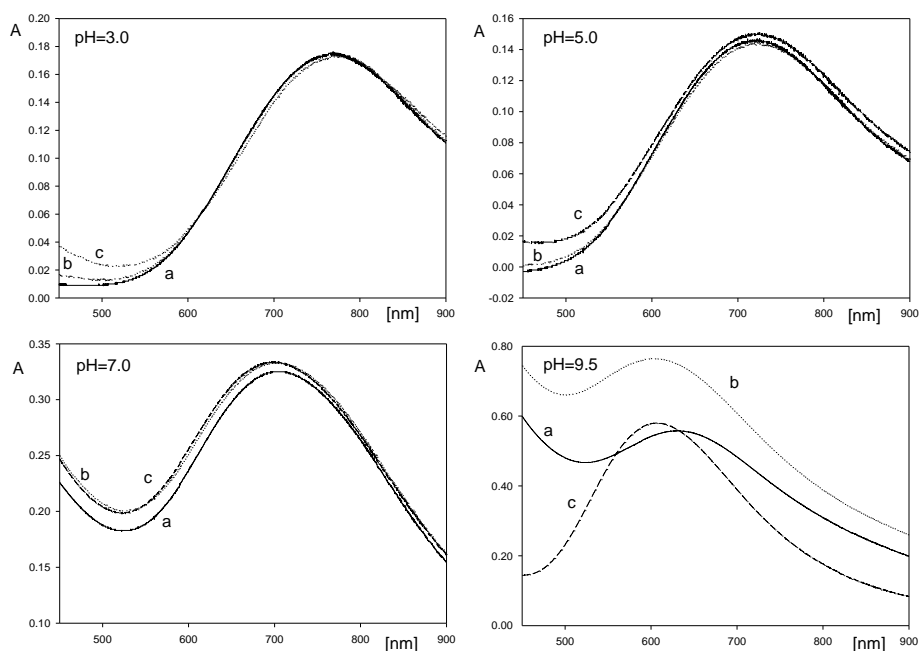
Rysunek 7. Widma Vis układu: 1 –Cu(II)/triP (pH = 4,0) – sposób koordynacji {1O}, 2 – Cu(II)/monoP (pH = 4,5) – sposób koordynacji {2O} oraz 3 – Cu(II)/triP (pH = 10,5) – sposób koordynacji {3O}; $c_{Cu(II)}=0,005M$

W układach miedzi (II) z fosforylowanymi aminokwasami kompleksy występujące w niskich wartościach pH CuHSerP oraz CuSerP wykazują koordynację tlenową czyli jon metalu związany jest z

grupą fosforanową, która stanowi główne centrum reakcji (udział grupy karboksylowej został wykluczony na podstawie badań spektralnych). Fosforylacja endogenego aminokwasu – seryny, która koordynuje z udziałem grupy aminowej i karboksylowej zmienia miejsce przyłączenia metalu. Przy pH fizjologicznym następuje przeorganizowanie miejsca koordynacji i głównym miejscem wiązania Cu(II) (dla kompleksu $\text{Cu}(\text{Ser-P})_2$ występującego w tym pH) staje się grupa aminowa i karboksylowa, analogicznie jak to ma miejsce w przypadku kompleksu $\text{Cu}(\text{Ser})_2$ [20,21]. Bierność grupy fosforanowej Ser-P w wysokich wartościach pH powoduje, że fosforylowany aminokwas zachowuje się jak jego prosty aminokwasowy odpowiednik – seryna. Z drugiej strony ujemnie naładowana grupa fosforanowa wyłączona z tworzenia kompleksu może oddziaływać niekowalencyjnie z cząsteczkami występującymi w organizmie żywym lub stanowić miejsce koordynacji innych metali preferujących koordynację tlenową jak np. jonu Mg(II).

4. REAKCJE KOMPLEKSOWANIA GRUP FOSFORANOWYCH Z Cu(II) W UKŁADACH POTRÓJNYCH [H3,H7]

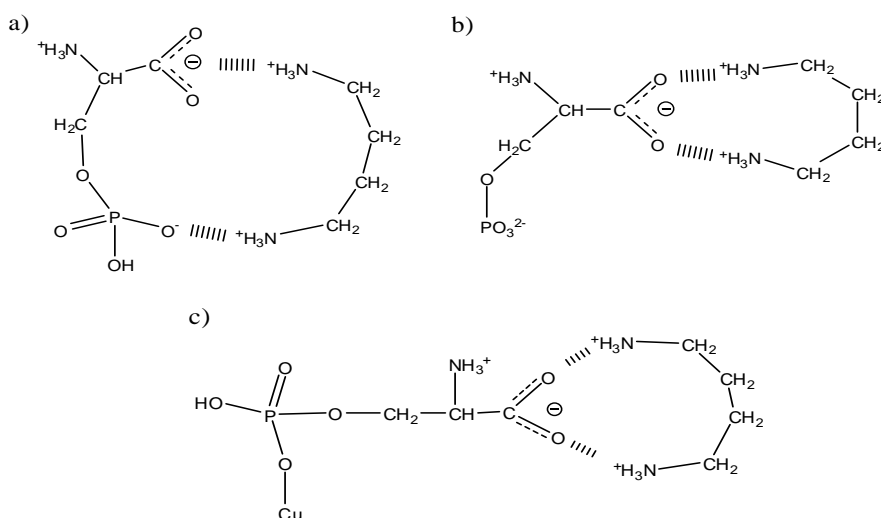
Rozszerzenie układu podwójnego Cu(II)/Ser-P o kolejny składnik poliaminę, powoduje znaczne zmiany zarówno w sposobie koordynacji jak i w systemie wiązań niekowalencyjnych powstających między ligandami. We wszystkich przebadanych układach z Put, Spd oraz Spm stwierdzono powstawanie kompleksów potrójnych. Głównymi centrami reakcji są atomy tlenu pochodzące z grupy karboksylowej i fosforanowej oraz atomy azotu z grup aminowych fosfoseryny i poliaminy. Podobnie jak w układach podwójnych centra reakcji kompleksowania ściśle uzależnione są od wartości pH. Wykazano, że w pH poniżej fizjologicznego w układzie Cu/Ser-P/PA (PA=putrescyna, spermidyna lub spermina) poliaminy uczestniczą tylko w tworzeniu połączeń niekowalencyjnych z kotwicującym kompleksem CuHL lub CuL. Analiza parametrów spektralnych Vis oraz EPR jednoznacznie wykazała, że we wszystkich układach w pH poniżej fizjologicznego amina znajduje się poza wewnętrzną sferą koordynacyjną i jest zaangażowana w tworzenie połączeń niekowalencyjnych z ujemnie naładowaną grupą karboksylową lub fosforanową kotwicującego kompleksu $\text{Cu}(\text{HSer-P})\text{ML}^{\text{VIII}}\text{L}'$ (VIII oznacza wiązanie niekowalencyjne). Skład wewnętrznej sfery koordynacyjnej układu podwójnego Cu/Ser-P, a także potrójnego Cu/Ser-P/PA w przedziale pH 3,0 – 7,0 jest analogiczny. Brak przesunięć λ_{max} po dodaniu do układu podwójnego Cu/Ser-P poliaminy jednoznacznie wskazuje, że pozostaje ona poza wewnętrzną sferą koordynacyjną Rysunek 8 a,b,c. Powyżej pH fizjologicznego poliamina, która ulega częściowej deprotonacji, zaczyna uczestniczyć również w tworzeniu wiązania koordynacyjnego, co zostaje odnotowane w zmianie położenia maksimum absorpcji, Rysunek 8 d.



Rysunek 8. Widma Vis wykonane w pH dominacji kompleksów w układzie Cu/Ser-P/Put $C_{Cu(II)}=0,01M$: (a) Cu:Ser-P:Put (stosunek molowy 1:1:0), (b) Cu:Ser-P:Put (stosunek molowy 1:1:1), (c) Cu:Ser-P:Put (stosunek molowy 1:1:5)

Można zaobserwować, że w układach z fosforylowanymi aminokwasami zarówno w układach podwójnych jak również potrójnych tendencja do tworzenia połączeń koordynacyjnych z udziałem $-OPO_3^{2-}$ maleje ze wzrostem pH. Zmiana centrum reakcji w przypadku fosfoseryny następuje przy pH fizjologicznym.

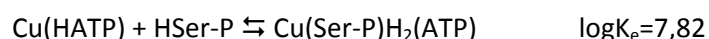
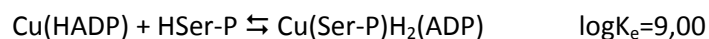
Stwierdzono również ingerujący wpływ jonów $Cu(II)$, które zostają wprowadzone do układu podwójnego Ser-P/PA, na charakter połączeń niekwalencyjnych występujących między bioligandami, Rysunek 9.



Rysunek 9. Sposób oddziaływania w adduktach : a) $(Ser-P)_4(Put)$ pH=4,0, b) $(Ser-P)_3(Put)$ pH=8,5 oraz sposób koordynacji w kompleksie c) $Cu(Ser-P)_4(Put)$ pH=3,0 (|||||) oznacza wiązanie niekwalencyjne)

Jon miedzi koordynując do grupy fosforanowej, powoduje jej zablokowanie uniemożliwiając tworzenie słabych oddziaływań z tą grupą. Z drugiej strony całkowicie sprotonowana poliamina posiada zablokowanie miejsca metalacji, co obniża efektywność koordynacji i prowadzi do tworzenia połączeń niekowalencyjnych z kompleksem Cu(HSer-P) i pozostanie poza wewnętrzną sferą koordynacyjną, stąd grupa karboksylowa staje się jedynym ujemnym centrum oddziaływania niekowalencyjnego. System wiązań niekowalencyjnych w układzie z metalem przy niskich wartościach pH jest analogiczny jak w układzie bez metalu przy wysokich wartościach pH, Rysunek 9.

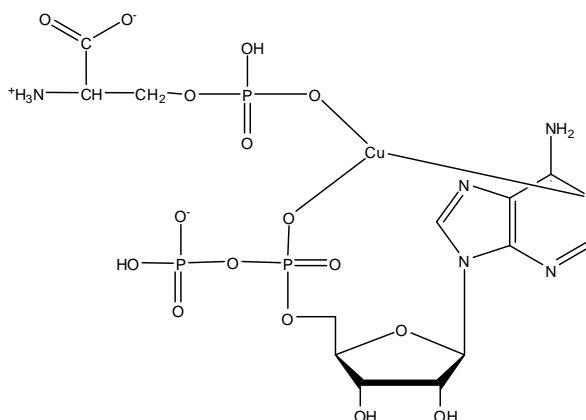
Podobnie jak to miało miejsce w układach podwójnym Cu/Ser-P jak i potrójnym Cu/Ser-P/PA, także w układach Cu(II)/Ser-P/nukleotyd adenozyne (AMP, ADP lub ATP) badania doświadczalne jednoznacznie wskazują, że centra reakcji ściśle zależą od wartości pH. Poniżej pH fizjologicznego niezależnie od nukleotydu występującego w układzie fosfoseryna koordynuje tylko przez grupę fosforanową, a wraz ze wzrostem pH efektywność tego wiązania maleje na korzyść grupy aminowej i karboksylowej. W układach Cu/Ser-P/ATP i Cu/Ser-P/ADP fosfoseryna przy pH zasadowym koordynuje z udziałem grup $-NH_2$ i $-COO^-$ i charakter tego oddziaływania jest analogiczny jak seryny w układzie podwójnym Cu/Ser, potrójnym Cu/Ser/ATP oraz fosfoseryny w układzie Cu/Ser-P/PA w wysokich wartościach pH [20,21]. W układzie z adenozyne 5'-monofosforanem Cu/Ser-P/AMP fosfoseryna niespodziewanie koordynuje tylko przez grupę aminową nie tworząc charakterystycznego dla aminokwasów termodynamiczne trwałego pierścienia 5-członowego. Dodatkowo stwierdzono w układzie z ADP występowanie oddziaływań niekowalencyjnych pomiędzy skompleksowanymi ligandami. Biorąc pod uwagę fakt, że miejsca przyłączenia metalu są identyczne w kompleksach $Cu(Ser-P)H_2(ADP)$ oraz $Cu(Ser-P)H_2(ATP)$ zaobserwowany wzrost wartości stałej trwałości równowagi reakcji tworzenia dla $Cu(Ser-P)H_2(ADP)$, potwierdza fakt występowania dodatkowych oddziaływań niekowalencyjnych pomiędzy skoordynowanymi ligandami.



W układzie Cu/Ser-P/ADP w kompleksach $Cu(Ser-P)H_5(ADP)$, $Cu(Ser-P)H_2(ADP)$ oraz $Cu(Ser-P)H(ADP)$ pomimo skompleksowania grupy fosforanowej niespodziewanie stwierdzono oddziaływania niekowalencyjne tej właśnie grupy z dodatnio naładowaną grupą aminową Ser-P. Wynika z tego, że skoordynowany jon miedzi (II) nie powoduje całkowitego zablokowania tej grupy umożliwiając tworzenie dodatkowo słabych oddziaływań. Podobny system oddziaływań skompleksowanej grupy fosforanowej z innymi biocząsteczkami został po raz pierwszy zaobserwowany w układzie

Cu/UMP/Spm, jednakże praca ta nie została włączona do dorobku habilitacyjnego ze względu na fakt, że część materiału w niej zawartego była włączony w rozprawę doktorską.

W układzie Cu/Ser-P/ATP również stwierdzono występowanie dodatkowych stabilizujących oddziaływań niekwalencyjnych, gdzie sprotonowany heterocykliczny atom azotu N(1) z nukleotydu stanowiący dodatnie centrum reakcji, oddziałuje ze zdeprotonowaną, ujemnie naładowaną grupą fosforanową. Występująca w układzie podwójnym Cu/ATP dychotomia koordynacyjna N(1)/N(7) [22,23], po wprowadzeniu do układu trzeciego składnika jakim jest fosfoseryna nie jest obserwowana, Rysunek 10, podobnie jak to ma miejsce w układach po wprowadzeniu poliamin [24]. Można zakładać, że efekt ten jest wynikiem udziału atomu N(1) ATP w tworzeniu połączeń niekwalencyjnych z Ser-P. W układach potrójnych Cu/ADP/Ser-P oraz Cu/AMP/Ser-P fosfoseryna również wpływa na zakres dychotomii koordynacyjnej, powodując znaczne zawężenie zakresu pH jej występowania.

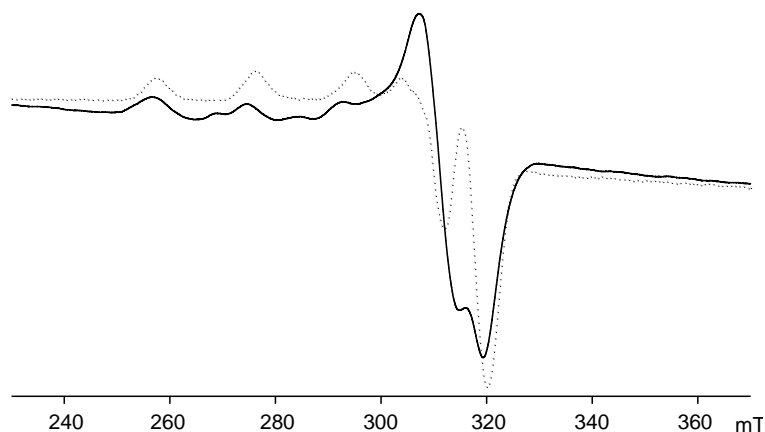


Rysunek 10 . Sposób koordynacji w kompleksie Cu(ATP)₃(Ser-P)

5. WPŁYW NADMIARU POLIAMINY NA SPOSÓB KOORDYNACJI BIOLIGANDÓW W pH FIZJOLOGICZNYM [H8]

Wzrost poziomu stężenia poliamin w szybko dzielących się komórkach np. w szybko namnażających się komórkach nowotworowych stanowi powszechnie znany fakt. Wnioski z prac mających na celu określenie wpływu stężenia aminy na inne białeczki znajdujące się w komórce, może prowadzić do hipotezy, że manipulacja metabolizmem poliamin stanowi istotną drogę w leczeniu czy zapobieganiu niektórym chorobom np. chorobom nowotworowym. Stwierdzono, że w zależności od stężenia sperminy sposób koordynacji bioligandów w układzie Cu(II)/Ser-P/ATP/Spm, zwłaszcza przy pH fizjologicznym różni się diametralnie. Zaobserwowano występowanie kompleksów typu Cu(ATP)(Ser-P)(Spm)H₀₋₆ w układzie 1:1:1:1 oraz Cu(ATP)(Ser-P)(Spm)H₃₋₆ w układzie 1:1:1:10. Formą dominującą przy pH fizjologicznym w obu układach jest kompleks Cu(ATP)(Ser-P)H₃(Spm),

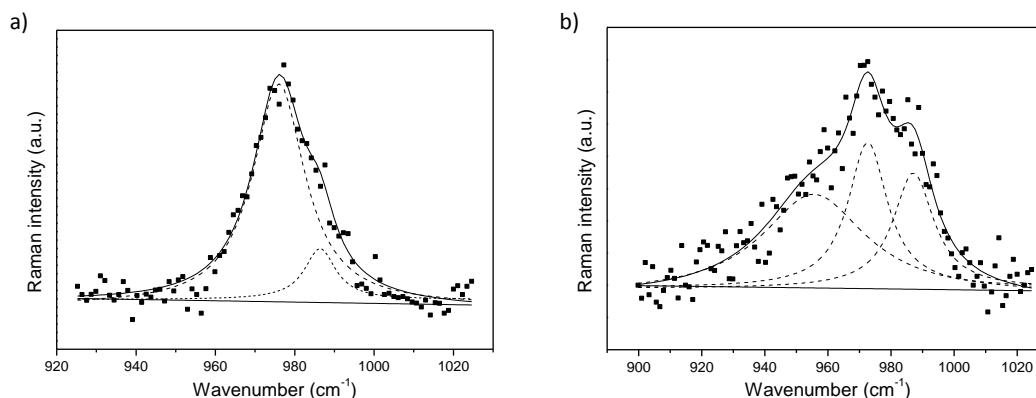
którego wartość stałej trwałości wynosi $\log\beta$: 56,42 i 57,49 w zależności od stężenia sperminy w układzie. Na podstawie analizy badań potencjometrycznych oraz spektralnych stwierdzono powstawanie dwóch izomerów o różnym składzie wewnętrznej sfery koordynacyjnej. Analiza widm NMR, IR, Raman, vis, CD oraz EPR jednoznacznie wykazała, że w układzie 1:1:1:1 oraz 1:1:1:10 (nadmiar sperminy) powstają kompleksy o takim samym składzie stechiometrycznym ale różnym sposobie koordynacji ligandów, Rysunek 11, 12.



Rysunek 11. Widma EPR przy pH=7,5 układu Cu/ATP/Ser-P/Spm (układ równomolowy - linia ciągła; układ z nadmiarem poliaminy - linia kropkowana) ; $c_{Cu}=0,005$ M

Stwierdzono, że wzrost stężenia poliaminy wpływa na zmianę chromoforu w kompleksie z $\{2N,xO\}$ obserwowanego w izomerze I powstającym w układzie równomolowym do $\{3N,Ox\}$ w izomerze II w układzie 1:1:1:10 (nadmiar sperminy). Przejście z koordynacji monofunkcyjnej sperminy w izomerze I do połączenia chelatowego w izomerze II ma niezaprzeczalny wpływ na przestrzenną reorganizację pozostałych bioligandów: ATP i Ser-P. Włączenie drugiego atomu azotu sperminy w wewnętrzną sferę koordynacyjną wpływa na przekonfigurowanie koordynacyjne ligandów (podobnie do efektu cynglowego w hemoglobinie), co w konsekwencji zmienia centra metalacji. Kluczowej zmianie ulega zwłaszcza charakter oddziaływań z udziałem grupy fosforanowej Ser-P. Zwiększenie stężenia PA powoduje, że grupa fosforanowa fosfoseryny, która uczestniczyła w tworzeniu połączenia koordynacyjnego zostaje wypchnięta poza wewnętrzną sferę koordynacyjną i bierze udział w tworzeniu słabych połączeń niekwalencyjnych. Do określenia rodzaju wiązań, w których bierze udział grupa fosforanowa Ser-P wykorzystano w znacznym stopniu spektroskopię Ramana w połączeniu z obliczeniami teoretycznymi widm DFT wykonywanymi dla małych cząsteczek obrazujących tego typu oddziaływania. Obraz spektroskopowy dla kompleksu, w którym grupa fosforanowa Ser-P uczestniczy w tworzeniu oddziaływania niekwalencyjnego charakteryzuje się dwoma nałożonymi pasmami, natomiast w konsekwencji utworzenie wiązania koordynacyjnego z tą

grupą w widmie Ramana obserwowane są trzy nakładające się pasma, Rysunek 12.



Rysunek 12. Widma Ramana układu Cu/ATP/Ser-P/Spm: a) układ równomolowy 1:1:1:1 oraz b) układ z nadmiarem poliaminy 1:1:1:10 przy pH=7,5; $c_{Cu}=0,005$ M

4. PODSUMOWANIE

Jak stwierdzono we wszystkich badanych układach zarówno bez metalu jak i z jonami Cu^{2+} , efektywnym miejscem tworzenia wiązań i oddziaływań niekowalencyjnych w niskich wartościach pH jest grupa fosforanowa. Stanowi ona na tyle konkurencyjne centrum reakcji, że grupy, które normalnie tworzą wiązania np. w cząsteczce aminokwasu, gdzie grupa fosforanowa nie występuje (w serynie) są nieaktywne. Efektywność udziału tej grupy w tworzeniu połączenia koordynacyjnego z jodem Cu (II) znacząco maleje wraz ze wzrostem wartości pH przy jednoczesnym wzroście udziału innych grup obecnych w cząsteczce np. grupy karboksylowej i aminowej fosforylowanych aminokwasów. W wysokich wartościach pH fosforylowane aminokwasy koordynują analogicznie jak ich aminokwasowe odpowiedniki z udziałem grup aminowej i karboksylowej tworząc pierścień 5-członowy. Tylko w układzie Cu/ATP/Ser-P w wysokich wartościach pH fosfoseryna nie tworzy chelatu, a w koordynacji uczestniczy tylko zdeprotonowana grupa aminowa. Skompleksowanie grupy fosforanowej powoduje w konsekwencji zablokowanie jej dla ewentualnego tworzenia słabych oddziaływań. Tylko w układzie Cu/Ser-P/ADP zaobserwowano, że grupa fosforanowa uczestniczy zarówno w tworzeniu wiązania koordynacyjnego jak również słabych oddziaływań, zarówno przy pH poniżej 2,0 dla kompleksu $Cu(ADP)H_5(Ser-P)$ jak również przy pH fizjologicznym dla kompleksu $Cu(ADP)H_2(Ser-P)$.

5. LITERATURA

- [1] P. Cohen, The origins of protein phosphorylation, *Nat. Cell Biol.* 2002, **4**, E127-E130.
- [2] S.J. Omelon, M.D. Grynias, Relationships between Polyphosphate Chemistry, Biochemistry and Apatite Biomineralization, *Chem. Rev.* 2008, **108**, 4694-4715.
- [3] S. Yarligana, A.K. Füzeryb, C. Öğretira, I.G. Csizmadia, Deciphering the 'biological morse-code': a preliminary ab initio study of phosphoserine, *J. Mol. Struct., Theochem.* 2003 **666-667**, 269-271.

- [4] J.D. Nardozi, K. Lott, G. Cingolani, Phosphorylation meets nuclear import: a review, *J. Cell Commun. Signal.* 2010 **8:32** 1-17.
- [5] C. Brigando, J.C. Mossoyan, F. Favier, D. Benlian, Conformational preferences and protonation sequence of myo-inositol hexaphosphate in aqueous solution; potentiometric and multinuclear magnetic resonance studies, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1995, 575-578.
- [6] F. Grases, B.M. Simonet, I. Vucenik, R.M. Prieto, A. Costa-Bauzá, J.G. March, Shamsuddin AM: Absorption and excretion of orally administered inositol hexaphosphate (IP(6) or phytate) in humans., *BioFactors* 2001 **15**, 53-61.
- [7] L. Oatway, T. Vasanthan, J. H. Helm, Phytic Acid, *Food Rev. Int.* 2001 **17**, 419-431.
- [8] V. Chukkappalli, I.B. Hogue, V. Boyko, W.S. Hu, A. Ono, Interaction between the human immunodeficiency virus type 1 Gag matrix domain and phosphatidylinositol-(4,5)-bisphosphate is essential for efficient gag membrane binding, *J. Virol.* 2008 **82**, 2405-2417.
- [9] M. D. Resh, A myristoyl switch regulates membrane binding of HIV-1 Gag, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004 **101**, 417-418.
- [10] D.L. Miller, F.H. Westheimer, The hydrolysis of γ -phenylpropyl pi- and triphosphates, *J. Am. Chem. Soc.* 1966 **88**, 1507-1511.
- [11] Y. Sang, O. Prakash, P.A. Seib, Characterization of phosphorylated cross-linked resistant starch by ^{31}P nuclear magnetic resonance (^{31}P NMR) spectroscopy, *Carbohydrate Polym.* 2007 **67**, 201-212.
- [12] M. Di Donato, B. Sarkar, Copper transport and its alterations in Menkes and Wilson diseases., *Biochim. Biophys. Acta* 1997 **1360**, 3-16.
- [13] M. Zadrozna, M. Gawlik, B. Nowak, A. Marcinek, H. Mrowiec, S. Walas, R. Wietecha-Posluszny, P. Zagrodzki, Antioxidants activities and concentration of selenium, zinc and copper in preterm and IUGR human placentas, *J. Trace Elem. Med. Bio* 2009 **23**, 144-148.
- [14] L. W. J. Klomp, S. J. Lin, D. S. Yuan, R. D. Klausner, V. C. Culotta, J. D. Gitlin, Identification and functional expression of HAH1, a novel human gene involved in copper homeostasis, *J. Biol. Chem.* 1997 **272**, 9221-9226.
- [15] C.W. Childs, A potentiometric study of equilibria in aqueous divalent metal orthophosphate solutions, *Inorg. Chem.* 1970 **9**, 2465-2469.
- [16] O.E. Schupp, P.E. Sturrock, J.I. Watters, A study of the stability and basicity of the copper(II) pyrophosphate complexes using the dropping amalgam electrode, *Inorg. Chem.* 1963 **2**, 106-112.
- [17] S. de Moraes, A.L.R. Merce, A.S. Margrich, A.A. Tellez Souto, J. Felcman, Potentiometric and spectroscopic study of mixed copper(II) complexes with amino acids and either adenosine 5' triphosphate or phosphocreatine, *Polyhedron* 2006 **25**, 1319-1326.
- [18] L. Lomozik, L. Bolewski, R. Dworzak, Complex formation in copper(II) ternary systems involving polyamines and diaminocarboxylates studied by potentiometric and spectroscopic technique, *J. Coord. Chem.* 1997 **41**, 261-274.
- [19] H. Gamp, H. Sigel, A.D. Zuberbuehler, Apical Interactions in Copper(II) Complexes. Stability and Structure of the Binary and Ternary Copper(II) Complexes Formed with L-Alaninamide and Diethylenetriamine in Aqueous Solution, *Inorg. Chem.* 1982 **21**, 1190-1195.
- [20] A. Stanila, A. Marcu, D. Rusu, M. Rusu, L. David, Spectroscopic studies of some copper(II) complexes with amino acids, *J. Mol. Struct.* 2007 **834-836**, 364-368.
- [21] P. Buglyo, T. Kiss, M. Dyba, M. Jezowska-Bojczuk, H. Kozlowski, S. Bouhsina, Complexes of aminophosphonates -10. Copper(II) complexes of phosphonic derivatives of iminodiacetate and nitrilotriacetate, *Polyhedron* 1997 **16**, 3447-3454.
- [22] A. Gasowska, L. Lomozik, Cobalt(II), Nickel(II) and Copper(II) complexes with adenosine 5'-monophosphate and cytidine 5'-monophosphate in aqueous solutions and in solids, *Polish J. Chem.* 1999 **73**, 465-474.
- [23] L. Lomozik, A. Gasowska, R. Bregier-Jarzebowska, Reactions of Complexation of Co(II), Ni(II), Cu(II), Cd(II) and Hg(II) Ions with Adenosine 5'-Diphosphate, *Polish J. Chem.* 2004 **78**, 2023-2035.
- [24] L. Lomozik, A. Gasowska, R. Bregier-Jarzebowska, R. Jastrzab, Coordination chemistry of polyamines and their interactions in ternary systems including metal ions, nucleosides and nucleotides, *Coord. Chem. Rev.* 2005 **249**, 2335-2350.

Główne osiągnięcia pracy habilitacyjnej:

- Określono efektywność grupy fosforanowej w połączeniach molekularnych w układach fosfoseryny z aminami biogennymi i nukleotydami adenozy, stwierdzając, że grupa ta jest aktywna tylko przy pH poniżej fizjologicznego, gdzie oddziałuje z dodatnio naładowanymi grupami aminowymi $-\text{NH}_x^+$ poliamin lub ze sprotonowanym endocyklicznym atomem azotu HN(1) pierścienia purynowego [H1,H2].

- Na podstawie analizy danych potencjometrycznych i spektralnych stwierdzono, że grupa fosforanowa stanowi główne miejsce koordynacji jonów Cu^{2+} przy pH poniżej fizjologicznego [H1,H3,H6,H7].
- Wyznaczono niepodawane dotąd w literaturze wartości przesunięcia d-d związane z przyłączeniem do wewnętrznej sfery koordynacyjnej jonu miedzi (II) kolejnego atomu tlenu pochodzącego od grupy fosforanowej [H6].
- Udokumentowano spadek efektywności grupy fosforanowej zarówno w połączeniach molekularnych jak i w tworzeniu wiązań koordynacyjnych wraz ze wzrostem pH. Zaobserwowano, że pH, w którym obserwuje się zmianę aktywności przypada na pH fizjologiczne, co stanowi ważną informację mogącą prowadzić do rozwikłania wielu problemów związanych z procesami zachodzącymi na poziomie molekularnym w organizmie [H1-H4,H7,H8].
- Odkryto znaczący wpływ jonów miedzi (II) na system wiązań niekowalencyjnych występujących w układach bez metalu. Zaobserwowano zmianę centrów ujemnych w fosfoserynie z grupą fosforanową (do której przyłączył się jon metalu) na grupę karboksylową, a także zanik tego typu połączeń po dodaniu do układów jonów metali [H2-H4,H7].
- Niespodziewanie zaobserwowano, że grupa fosforanowa adenozylo 5'-difosforanu, do której skoordynował jon metalu równocześnie uczestniczy w tworzeniu oddziaływania niekowalencyjnego z dodatnio naładowaną grupą aminową fosfoseryny [H3].
- Odkryto nieoczekiwanie, że stała trwałości tworzących się w układzie kwas fitynowy / spermina kompleksów molekularnych jest wyższa niż stała trwałości kompleksu MgH_4IP_6 – najtrwalszej formie kompleksowej z jonem magnezowym [H8].
- Odnotowano wpływ fosfoseryny jako czynnika ingerującego w oddziaływanie Cu/AP. We wszystkich przebadanych układach stwierdzono, że fosforylowany aminokwas zawęża zakres występowania dychotomii koordynacyjnej N(1)/N(7) lub jak w przypadku układu z ATP powoduje jej całkowity zanik [H3].
- Udokumentowano wpływ nadmiaru poliamin (które jak wiadomo powstają między innymi przy chorobach nowotworowych) na charakter koordynacyjny biocząsteczek zawierających grupę fosforanową tj. np. fosfoseryny i adenozylo 5'-trifosforanu [H5].

