

Warszawa, 6/6/2018

Dr hab. Dariusz Plewczyński, prof. UW  
Laboratorium Genomiki Funkcjonalnej i Strukturalnej  
Centrum Nowych Technologii  
Uniwersytet Warszawski  
Ul. Banacha 2c, 02-097 Warszawa, Polska

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej pani magister Martyny Kutty-Siejkowskiej

**STUDIES ON INTERACTIONS OF PROTOONCOGENIC G-QUADRUPLEXES WITH LIGANDS**

wykonanej na Wydziale Chemii

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

pod kierunkiem promotora

profesora doktora habilitowanego Marcina Hoffmanna

kopromotora dr Shozeba Haidera

i promotor pomocniczego dr Agata Głuszyńska

Przedstawiona mi do recenzji praca jest owocem udanego połączenia starannie przeprowadzonych prac obliczeniowych na poziomie mechaniki molekularnej i kwantowej. Przedmiotem mojej oceny, w myśl wymagań Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. (Dz.U. 2017 poz. 1789, z późn. zm.) oraz Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz.U. 2018 poz. 261), jest oryginalność rozwiązanego problemu naukowego, ogólna wiedza teoretyczna Kandydatki w dziedzinie nauk chemicznych, a także umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Najogólniej charakteryzując liczącą 198 stron dysertację, trzeba zauważyć jej szeroki zakres tematyczny. Rozprawa doktorska ma formę klasyczną: wstęp zajmuje 35 stron, następnie Doktorantka przedstawia cel rozprawy (2 str.), metodologię prowadzonych badań oraz badane układy (16 str.), otrzymane wyniki wraz z ich dyskusją zajmują 93 strony, podsumowanie 3 str.; dalej spis literatury obejmujący 183 pozycje. Całość poprzedzona jest streszczeniem w języku polskim i w języku angielskim a zakończona wykazem rycin i tabel. Rozprawa przygotowana jest w języku angielskim.

Celem rozprawy sformułowanym przez Doktorantkę było zbadanie - z zastosowaniem mechaniki kwantowej oraz modelowania molekularnego - oddziaływań pomiędzy G-kwadrupleksami tworzonymi na odcinkach protoonkogenów (c-KIT, c-MYC, BCL-2) z trzema ligandami karbazolowymi z ugrupowaniem benzotiazoliowym i podstawnikiem na atomie azotu karbazolu. Szczegółowa analiza uzyskanych wyników miała na celu lepsze zrozumienie, prowadzonych w tym samym zakresie, badań eksperymentalnych. Ten cel nadrzędny wymagał przeprowadzenia szeregu starannie zaplanowanych badań obliczeniowych.

Cele rozprawy udało się zrealizować. Należy w pełni zgodzić się z Doktorantką, iż z sukcesem pokazano, że ligand 2 (z podstawnikiem zakończonym pierścieniem triazolowym) najbardziej stabilizuje struktury badanych G-kwadrupleksów w porównaniu z innymi badanymi ligandami i ze strukturami bez ligandów. Przeprowadzone symulacje wskazały na możliwość oddziaływania pomiędzy strukturami G-kwadrupleksów a badanymi ligandami dzięki obecności oddziaływań niepolarnych.

Trochę szkoda, że doktorantka nie pokusiła się o przeprowadzenie badań ilościowej zależności pomiędzy strukturą badanych związków a ich zdolnościami do wiązania do odcinków czteroniciowego DNA. Rozumiem, że wynikać to może z niewielkiej liczby badanych cząsteczek. To jednak skłania do postawienia pytania dlaczego zbadano tylko trzy cząsteczki. Proszę o wyjaśnienie tych wątpliwości w trakcie publicznej obrony rozprawy.

Wątpliwości te nie umniejszają w niczym ocenie rozprawy doktorskiej przedstawionej przez mgr Martynę Kuta-Siejkowską. Rozprawa doktorska przedstawiona przez Doktorantkę, pomimo pewnych usterek, napisana jest dość interesująco i świadczy o zrozumieniu stawianych zadań badawczych. Doktorantka pokazała, że rozumie i umiejętnie używa różne metody obliczeniowe, potrafi formułować hipotezy badawcze i je następnie weryfikować, tak więc ogólną wiedzę teoretyczną Doktorantki w dziedzinie nauk chemicznych

należy ocenić wysoko. Nie sposób nie zauważyć, że wyniki badań Doktorantki (nie tylko te z niniejszej rozprawy) były poddane szczegółowej ocenie przez recenzentów wybranych przez edytorów poszczególnych czasopism. Jest ona bowiem współautorką pięciu publikacji naukowych i jednego rozdziału w książce.

Lista prac naukowych opublikowanych przez Doktorantkę w trakcie pracy nad doktoratem obejmuje następujące pozycje:

(1) Głuszyńska, A.; Juskowiak, B.; Kuta-Siejkowska, M.; Hoffmann, M.; Haider, S. Carbazole Ligands as C-Myc G-Quadruplex Binders. *International Journal of Biological Macromolecules* 2018, 114, 479–490.

(2) Głuszyńska, A.; Juskowiak, B.; Kuta-Siejkowska, M.; Hoffmann, M.; Haider, S. Carbazole Derivatives' Binding to c-KIT G-Quadruplex DNA. *Molecules* 2018, 23 (5), 1134.

(3) Sun, G.; de Resende, P. E.; Stapleton, P.; Kuta, M.; Wang, X.; Haider, S.; Yang, M. Regioselective Glycosylation of Novobiocin Alters Activity. *Carbohydrate Research* 2017, 452, 116–121.

(4) Noureini, S. K.; Esmaili, H.; Abachi, F.; Khiali, S.; Islam, B.; Kuta, M.; Saboury, A. A.; Hoffmann, M.; Sponer, J.; Parkinson, G.; et al. Selectivity of Major Isoquinoline Alkaloids from *Chelidonium Majus* towards Telomeric G-Quadruplex: A Study Using a Transition-FRET (t-FRET) Assay. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 2017, 1861 (8), 2020–2030.

(5) Pluskota-Karwatka, D.; Muńko, M.; Hoffmann, M.; Kuta, M.; Kronberg, L. Studies on the Reactions between the DNA Bases and a Model  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Oxaldehyde. *New Journal of Chemistry* 2015, 39 (12), 9171–9180.

(6) Kuta, M.; Głuszyńska, A.; Hoffmann, M. Carbazole ligands. Potential inhibitors of telomerase in antitumor therapy. In *Na pograniczu chemii i biologii XXXIII*; Koroniak, H., Barciszewski, J., Eds.; Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza: Poznań, 2014; Vol. 33, pp 361–370.



W renomowanych czasopismach, o wysokim współczynniku wpływu (IF) są to zwykle bardzo rygorystyczne oceny. Tak więc włączony do rozprawy dorobek naukowy magister Martyny Kuta-Siejkowskiej został już oceniony przez wielu ekspertów.

### **Ocena końcowa**

W podsumowaniu mojej oceny rozprawy doktorskiej pani magister Martyny Kuta-Siejkowskiej stwierdzam, że prezentowany dorobek naukowy rozprawy oceniam wysoko. Biorąc pod uwagę niewątpliwe walory rozprawy doktorskiej, udane połączenie starannie przeprowadzonych prac obliczeniowych na poziomie mechaniki molekularnej i kwantowej oraz walory aplikacyjne oceniam rozprawę doktorską mgr M.Kuta-Siejkowskiej jako ważny wkład do naszej wiedzy o chemii. Oceniam, że rozprawa ta spełnia zwyczajowe i ustawowe wymogi, stawiane rozprawom doktorskim, stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, unaocznia ogólną wiedzę teoretyczną kandydatki w chemii oraz pokazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Wnoszę zatem do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie pani magister Martyny Kuta-Siejkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

**Dr hab. Dariusz Plewczynski, prof. UW**

