



Wrocław, 2016-11-19

Prof. Henryk KOZŁOWSKI, CSci. CChem., FRSC
Wydział Chemii
Uniwersytet Wrocławski
F.Joliot-Curie 14,
50-383 Wrocław
tel. and fax +48-71-3757251
Email : henrykoz@wchuwr.pl

**OPINIA O ROZPRAWIE DOKTORSKIEJ MGR JOANNY DRZEŹDŻON „BADANIA
FIZYKOCHEMICZNE POLIKARBOKSYLANOWYCH ZWIĄZKÓW
KOORDYNACYJNYCH JONÓW METALI PRZEJŚCIOWYCH JAKO
POTENCJALNYCH ANTYOKSYDANTÓW”.**

Marzeniem wielu chemików, szczególnie młodych, jest synteza związków chemicznych, które mogą mieć zastosowanie w medycynie. Szczególnie dużym zainteresowaniem cieszą się potencjalne leki. Problem stresu oksydacyjnego jest istotny w większości patologii i możliwość regulowania procesami powodowanymi rodnikami tlenowymi to wyzwanie bardzo atrakcyjne. Podjęcie takiego wyzwania przez doktorantkę jest więc wyzwaniem ambitnym, chociaż bardzo ryzykownym. Mgr Drzeżdżon otrzymała 38 różnych związków kompleksowych Co(II), Ni(II), Cu(II) i VO^{2+} „binarnych” i „trójskładnikowych” (?). Kompleksy „binarne” zawierały cztery ligandy karboksylanowe (oda, lida, tda i mida). W celu otrzymania układów trójskładnikowych doktorantka dodawała phe, bpy i pochodną dmbpy. Otrzymane kompleksy były badane metodą IR, a w kilku przypadkach (dla związków wanadu) otrzymano struktury krystaliczne. Przeprowadzono też badania potencjometryczne i kinetyczne. Proponowane struktury są wiarygodne. Wyniki badań potencjometrycznych nie do końca są zrozumiałe, np. na str.85 wykres zależności stężeń pokazuje, że forma VOB_2 jest trwała w niższych pH, potem jej ilość maleje by w pH powyżej 8 ponownie wzrosnąć. Myślę, że Pani Mgr wyjaśni ten dziwny przypadek w czasie obrony swojej rozprawy. Pewne niezwykle zależności można też znaleźć np. na stronie 74 i 75. Wątpliwości te mogłyby rozwiązać badania EPR.

Ponieważ sposób koordynacji badanych ligandów jest typowy, to pomimo, że badania kompleksów w niektórych przypadkach mogły być bardziej kompletne, proponowane struktury wydają się być całkiem realne.

Z badaniami „biologicznymi” jest trochę większy kłopot, jako że komórki mają niewiele wspólnego z realiami spotykanymi w całym organizmie. Rozumiem, że chemik nie może robić badań całych organizmów, ale badania z modelem komórkowym mogą wnieść sporo informacji do mechanizmów działania otrzymanych kompleksów. Proponuję więc w przyszłości stawiać pytania np. dlaczego kompleksy wanadu działają bardziej lub mniej efektywnie niż kompleksy miedzi w jakimś konkretnym teście. Wszystkie badane metale są toksyczne, a jony miedzi są znakomitym katalizatorem reakcji Fentona, więc podawanie jej związków w ilościach, w jakich podaje się leki jest zabójcze. Podobnie jest z silnie karcinogennym niklem. Trzeba również pamiętać o tym, że po wprowadzeniu kompleksów miedzi i niklu do organizmu, albumina może efektywnie usunąć metal z kompleksu, co w przypadku kompleksów badanych przez doktorantkę jest bardzo prawdopodobne.

Dobrym przykładem trudności związanych z kompleksami metali i biologią jest przykład cytowany w rozprawie na str. 27. Doktorantka pisze, że „Związki kompleksowe miedzi(II) z peptydami (...) wykazują działanie przeciwutleniające”. Stosowanie peptydów w leczeniu to trudna sprawa, ze względu na szybką ich hydrolizę po wprowadzeniu do organizmu. Natomiast budowanie modeli w oparciu o metalopeptydy (praca 90) może posłużyć do wyjaśnienia mechanizmu działania centrum aktywnego enzymu, np. SOD. Wyniki otrzymane przez mgr Drzeżdżon są bardzo użyteczne, jeżeli zostaną wykorzystane do badań mechanizmów procesów występujących w żywych organizmach, a nie tylko stwierdzenia czy są aktywne czy nie. Historia chromu, a następnie wanadu w „leczeniu” cukrzycy jest bardzo dobrym przykładem na to, że zrozumienie chemii działania takich kompleksów jest bardzo potrzebne i jednocześnie bardzo trudne. Do dzisiaj niektórzy wierzą, że chrom jest „glucose tolerance factor” mimo, że główni autorzy przychylni jeszcze kilka lat temu tej nazwie udowadniają, że to nie jest prawdą. Wanad, który błędnie jest nazywany „insulin mimetic” (nie zastępuje insuliny, być może ją aktywuje) również został opuszczony przez swoich wiernych badaczy, np. Chrisa Orviga, którego związki przestały być chronione patentem po niepowodzeniach w badaniach klinicznych. Recenzent, szczególnie „mocno dojrzały” ma prawo

trochę ponarzekać i uwagi przedstawione powyżej proszę potraktować jako rady, a nie chęć obniżenia wartości pracy.

Mgr Drzeżdżon ma spory dorobek publikacyjny i bogaty udział w konferencjach naukowych. Część prac jest opublikowana w bardzo dobrych czasopismach naukowych, a wyniki badań były prezentowane na wielu konferencjach międzynarodowych i krajowych.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona praca zawiera szereg ciekawych wyników, głównie chemicznych, i spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim. Uwagi krytyczne wynikają z mojego długiego doświadczenia i mam nadzieję, że doktorantka przynajmniej z częścią z nich się zgodzi i uwzględni w dalszych badaniach.

Stawiam wniosek o dopuszczenie mgr Joanny Drzeżdżon do dalszych etapów przewodu do

