



WYDZIAŁ CHEMII	
Wpłynęło	2018 -10- 22
Wysłano	
Nr ewid. 8010	NCH/AH-2124/18
Podpis	<i>[Signature]</i>

Wrocław 15.10.2018 r.

dr hab. Robert Wieczorek, profesor nadzwyczajny  
Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski

Recenzja rozprawy doktorskiej „Od jednordzeniowych kompleksów do kationowych polimerów koordynacyjnych – projektowanie, synteza oraz analiza fizykochemiczna połączeń witaminy B6 z Ni(II) oraz Cu(II) pod kątem zastosowań analitycznych i biologicznych” autorstwa mgr Małgorzaty Biedulskiej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Małgorzaty Biedulskiej została wykonana pod opieką prof. Mariusza Makowskiego oraz dr Agnieszki Chylewskiej, promotora pomocniczego. Dysertacja przedstawia wyniki badań dotyczące charakterystyk równowagowych oraz właściwości strukturalnych, spektralnych i biologicznych związków kompleksowych zawierających kation metalu oraz cząsteczkę witaminy B6 udokumentowane bardzo szeroką, w swojej gamie, analizą doświadczalną. Treść pracy odpowiada jej tytułowi. Praca zawierająca łącznie 215 stron składa się z czterech części: 60 stronicowego wstępu i przeglądu literaturowego, około 15 stron rozważań metodologicznych, ponad 100 stron wyników dotyczących badań izolowanego liganda oraz jego kompleksów z kationami Ni(II) oraz Cu(II). Dysertację zamyka prawie 10 stronicowe podsumowanie wyników.

Przedmiot badań jest starannie wybrany, a podjęte zagadnienia badawcze umożliwiły Autorce zastosowanie wielu metod eksperymentalnych, które dają komplementarne i spójne wyniki. Cytowana literatura obejmuje 547 pozycji.

Warto zauważyć, że na wstępie Autorka wprowadza bardzo przejrzysty i obszerny spis polskich terminów dotyczący metodologii, ponadto zwraca uwagę na konsekwentne stosowanie akronimów zaczerpniętych z języka angielskiego. W pracy można znaleźć niestety również sformułowania takie jak „odmienna geometria” (z treści wynika, że Autorka miała na myśli odmienną strukturę), „geometria bipiramidy trygonalnej” czy „struktura krystalograficzna białka”. Są to jednak wyjątki, które chyba zawsze można odnaleźć w dysertacjach mimo wysiłku promotorów, w tej liczbie posypującego głowę popiołem autora niniejszej recenzji.

Zwyczajowo we wstępie autor powinien uzasadniać potrzebę rozwiązania problemu naukowego podjętego w trakcie przygotowania dysertacji. Autorka dokonuje tego na 60 stronach pracy. Ten obszerny wstęp napisany jest kompetentnie i z dużym wdziękiem. Wstęp dysertacji, w moim odczuciu, po pewnym przereklamowaniu mógłby być wartościowym skryptem dla studentów studiów magisterskich.

*R. Wieczorek*



Z pewnością zmiany albo wyjaśnienia wymagają niektóre fragmenty np. cyt. „...jon Ni(III) uzyskuje geometrię piramidy tetragonalnej z dodatkowym wiązaniem przez azot N $\delta$  histydyny (His1), w której tylko trzy reszty aminokwasowe są zaangażowane w koordynację jonu metalu..”.

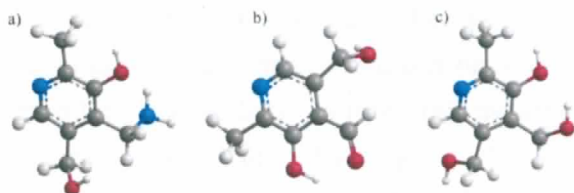
Mimo tych drobnych usterek wstęp stanowi dobre i przekonujące uzasadnienie wyboru przedmiotu badań.

Najbardziej rozbudowaną część pracy stanowią opis i analiza wyników badań eksperymentalnych oraz bardzo nieduża część dotycząca wyników obliczeń wykonanych metodą półempiryczną – PM3. Pozostają pod wrażeniem palety metod użytych przez Doktorantkę. Aby scharakteryzować m.in. równowagi i strukturę badanych związków Doktorantka wykonała ich syntezę, a następnie przeprowadziła pomiary spektrofotometryczne (jako podstawową metodę wyznaczenia wartości stałych trwałości), miareczkowania potencjometryczne, miareczkowania konduktometryczne, badania rentgenostrukturalne, badania termogravimetryczne, badania mikrobiologiczne, analizę elementarną kompleksów oraz zdjęcia mikroskopowe kryształów.

Jako dużą zaletę pracy można uznać fakt, że Doktorantka nie tylko przedstawia wyniki badań własnych, ale również potrafi sięgnąć po uzupełniające badania dodatkowe, przeprowadzone metodami wychodzącymi poza zakres wykształcenia chemika a wykonane w innych ośrodkach. Wspomniane badania mikrobiologiczne (przeciwbakteryjne oraz przeciwgrzybiczne) prowadzone były we współpracy z Zakładem Mikrobiologii Farmaceutycznej Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Instytutem Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk we Wrocławiu.

Przy wyznaczaniu stałych trwałości kompleksów kationów niklu i miedzi z wybranymi izomerami witaminy B6 w roztworze wodnym bardzo starannie uwzględniano równowagi w konkurencyjnych kompleksach zawierających koordynowane cząsteczki wody. Jest to zestaw równowag, w przejrzysty i pełny sposób opisujący tworzenie kompleksów. Takie podejście, jako bardzo pracochłonne, jest często nadmiernie upraszczane w literaturze naukowej.

Korzystając z okazji chciałbym zapytać Doktorantkę o powód odmiennej prezentacji atomów wodoru na rysunkach dotyczących izomerów witaminy B6 (Rys. 55), oraz o brak konsekwencji w stechiometrii na niektórych rysunkach przedstawiających równowagi (np. na stronie 85).



Rys. 55. Wybrane do badań ligandy – izomery witaminy B<sub>6</sub>: a) pirydoksamina, b) pirydoksal, c) pirydoksyna

*P. Wiercok*





Jednym z najciekawszych wyników dysertacji jest zestawienie uzyskanych stałych równowag kompleksów niklu i miedzi z witaminą B6. Wnioski płynące z tego zestawienia nie są trywialne i pozwalają na głębokie uzasadnienie wymienialności metod w obszarach badawczych, gdzie nie wszystkie z nich są dostępne. Być może przedstawiony w dysertacji dowód na tą niewielką fluktuację wartości stałej równowagi w obrębie prezentowanych metod będzie można zaliczyć długoterminowo jako najważniejszy.

Struktura kompleksów została uzyskana w sposób eksperymentalny oraz teoretyczny, na poziomie półempirycznej metody PM3. Chciałbym skorzystać z możliwości zadania pytania o wybór tak prostej metody dla stosunkowo niewielkiego układu oraz o kryteria według których Autorce udało się określić globalne minimum dla kompleksów, prezentowane na Rys. 82?

Autorka sprawdza również tezę postawianą w literaturze o przydatności związków koordynacyjnych niklu i miedzi z witaminą B6 jako jednobarwnych wskaźników kwasowo-zasadowych. Autorka konkluduje: cyt. „...proponowane połączenia koordynacyjne Ni(II) z witaminą B6 mogą w zasadzie spełniać rolę jednobarwnych wskaźników kwasowo zasadowych...” oraz dalej „Trudności w jednoznacznym określeniu punktów końcowych miareczkowań skłaniają do dalszych poszukiwań...”. Ta konkluzja jest chyba zbyt „miękką” ponieważ brak stabilności indykatora okraszony symboliczną zamianą koloru (a w zasadzie zmianą jego intensywności, którą widać na bardzo starannie wykonanych zdjęciach) dyskwalifikuje badane związki jako indykatory.

Kompleksy kationów miedzi i niklu z witaminą B6 oddziałują z DNA. Badania wskazują, że nie są to oddziaływania kowalencyjne. Chciałbym poprosić Doktorantkę o próbę oszacowania wkładów nieaddytywnych wiązań wodorowych na siłę tych oddziaływań. Take rozważania, w mojej ocenie, mogą być pomocne w określaniu charakteru stabilizacji układu DNA – kompleks metalu.

W podsumowaniu i wnioskach Autorka zbiera i systematyzuje najważniejsze wyniki płynące z pracy. Przedstawione w dysertacji wyniki są, w mojej ocenie, rezultatem dobrze przemyślanej, przysłowiowo mrówczej pracy, którą wykonała Autorka. Przedstawione wyniki są nie tylko rzetelnie udokumentowane ale również ciekawe z naukowego punktu widzenia na co doskonałym dowodem jest ich publikacja w czterech artykułach naukowych. Autorka daje się poznać jako wszechstronny chemik o olbrzymiej pracowitości. Wyniki tej dysertacji z pewnością będą stanowić solidny fundament dla dalszych badań dla Niej i dla innych.

Głównym celem pracy było określenie optymalnych warunków tworzenia, stabilności termodynamicznej oraz profilu fizykochemicznego połączeń koordynacyjnych wybranych izomerów witaminy B6 z jonami Ni(II) i Cu(II). Z satysfakcją odnotowuję, że cel został osiągnięty.

*P. Węccorek*



Mgr Małgorzata Biedulska jest właścicielką bogatego portfolio prac, wystąpień konferencyjnych projektów badawczych oraz książek. Niech przemówią liczby:  
opublikowanych prac – 8,  
wystąpień na konferencjach posterowych – 23, ustnych – 7,  
projektów badawczych – 8 (w ponad połowie w roli kierownika),  
rozdziały w książkach – 2.

### WNIOSEK O WYRÓŻNIENIE DYSERTACJI

Wobec powyższego składam wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Małgorzaty Biedulskiej.

### KONKLUZJA RECENZJI

Przedłożona mi do oceny rozprawa spełnia wszystkie wymagania stawiane ustawą o tytule i stopniach naukowych z dnia 14 marca 2003 r. (Dz. Ust. nr 65, poz. 595) oraz Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz.U. nr 204, poz. 1200, z dnia 22 września 2011 r.), a także, z dużym naddatkiem, zwyczajowe kryteria stawiane rozprawom doktorskim. **Wnoszę o dopuszczenie rozprawy mgr Małgorzaty Biedulskiej do etapu publicznej obrony jej tezy.**