



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Submikronowe materiały hybrydowe oparte na funkcjonalizowanych tyminą polimerach syntetycznych i naturalnych

mgr Agnieszka Gut

Promotor: prof. dr hab. Krzysztof Szczubiałka

*Praca została wykonana
w Zespole Nanotechnologii Polimerów i Biomateriałów, Zakładu Chemii
Fizycznej i Elektrochemii, Wydziału Chemii UJ*

Badania opisane w przedstawionej pracy doktorskiej wpisują się w trend poszukiwań nad zaawansowanymi funkcjonalnymi materiałami polimerowymi stosowanymi zarówno w chemii analitycznej, medycynie bądź w ochronie środowiska.

W ramach niniejszej pracy otrzymano polimery funkcjonalizowane grupami tyminy. Zbadano ich właściwości fizykochemiczne i fotochemiczne. Otrzymano z nich materiały hybrydowe, w których składnikiem nieorganicznym były:

- submikronowe rozmiary cząstki krzemionki (SiO_2)

- kropki kwantowe tellurku kadmu (CdTe).

Przedmiotem badań były funkcjonalizowane tyminą polimery zarówno całkowicie syntetyczne (np. polialliloamina, PAA), jak i podstawione tyminą polimery naturalne (polisacharydy) - chitozan i heparyna. Wybór tyminy został podyktowany jej specyficznymi właściwościami, tj. zdolnością do:

- kompleksowania adeniny i jej związków,
- ulegania reakcji fotodimeryzacji pod wpływem naświetlania promieniowaniem o długości fali w zakresie od 260 do 280 nm,
- tworzenia kompleksów z jonami Hg^{2+} .

W ramach pierwszego etapu badań otrzymano i scharakteryzowano materiały hybrydowe poprzez pokrycie cząstek krzemionki o rozmiarach około 700 nm polimerami funkcjonalizowanymi tyminą. Wykazano, że materiały te posiadają zdolność do selektywnej adsorpcji związków zawierających w swojej strukturze adeninę, m.in. zmodyfikowane związki adenozyne, tj. 2'-deoksyadenozyne (2'-dA) i 5'-deoksy-5'-(metylotio)adenozyne (MTA). Związki te są szczególnie ważne w punkcie widzenia potencjalnych zastosowań biomedycznych otrzymanych materiałów. Są one biomarkerami wielu groźnych chorób, w tym nowotworów (występują w zwiększonym stężeniu w moczu pacjentów onkologicznych), choroby Alzheimera, niedoboru deaminazy adenozyne (ang. ADA) oraz alkoholowego zespołu płodowego (ang. FASD). Zdolność tyminy do ulegania reakcji fotodimeryzacji została wykorzystana do otrzymania szeregu drukowanych molekularnie adsorbentów. Zastosowanie drukowania molekularnego poprawiło zdolności adsorpcyjne otrzymanych materiałów oraz ich selektywność względem pozostałych nukleozydów. Wykazano, że adsorbenty na bazie naturalnych polimerów, to jest SP-Chit-T / Hep-T, najskuteczniej adsorbują cząsteczki 2'-dA i MTA. W formie zarówno drukowanych jak i niedrukowanych molekularnie materiałów, posiadają wysoką selektywność wobec pozostałych zasad azotowych i ich związków. **W porównaniu z wcześniejszymi badaniami, nowością było z jednej strony zastosowanie podstawionych tyminą polimerów naturalnych do otrzymania hybrydowych adsorbentów adeniny i jej związków, a z drugiej wykorzystanie ich do selektywnej adsorpcji zmodyfikowanych związków adenozyne będących markerami procesów nowotworowych 2'-dA oraz MTA.**

W kolejnym etapie badań zbadano wpływ jonów Hg^{2+} na właściwości fizykochemiczne i fotochemiczne właściwości polialliloaminy podstawionymi grupami tyminowymi (PAA-T41). Wykazano, że jony Hg^{2+} kompleksują polimerowe grupy tyminowe, czemu towarzyszy powstanie kompleksów tymina- Hg^{2+} -tymina. W celu maksymalizacji wydajności tworzenia tych kompleksów w badaniach wykorzystywano syntetyczny polimer o wyjątkowo wysokim stopniu podstawienia

grup aminowych tyminą. Przeprowadzone badania wykazały znaczne przyśpieszenie fotodimeryzacji chromoforów tyminy w obecności jonów Hg^{2+} . **Fotodimeryzacja grup tyminowych w takim polimerze może stanowić użyteczny model dla reakcji fotodimeryzacji, której ulega cząsteczka tyminy w strukturze DNA w obecności jonów Hg^{2+} . Zbadano również wpływ stosunku molowego jonów Hg^{2+} i polimerowych grup tyminowych (T_p) ($[\text{Hg}^{2+}]/[T_p]$) na wydajność reakcji fotodimeryzacji tyminy w polimerze.** Wykazano, że szybkość fotodimeryzacji tyminy w obecności jonów Hg^{2+} uległa znacznemu zwiększeniu dla wartości stosunku stężeń $[\text{Hg}^{2+}]/[T_p]$ wynoszącej co najmniej 1. **Zbadano zależność szybkości fotoreakcji PAA-T41podstawionego tyminą w obecności jonów Hg^{2+} od czynników zewnętrznych, takich jak pH oraz siła jonowa.** Wykazano, że fotodimeryzacja tyminy przyłączonej do polimeru w obecności jonów Hg^{2+} zachodzi najwydajniej w $\text{pH} = 9$. Ponadto wykazano, że zwiększenie siły jonowej roztworu powoduje jedynie niewielkie zwiększenie efektywności fotodimeryzacji tyminy. **Wykorzystanie metody dynamicznego rozpraszania światła (DLS) pozwoliło na scharakteryzowanie struktur tworzonych przez polimer w roztworach wodnych w obecności Hg^{2+} .** Otrzymane wyniki badań wskazują, że kompleksowaniu jonów Hg^{2+} przez polimerowe grupy tyminowe w PAA-T41 towarzyszy sieciowanie fizyczne polimeru i powstanie agregatów o rozmiarze mikrometrycznym. Możliwe zatem wydaje się wykorzystanie tego typu polimerów funkcjonalizowanych tyminą do oczyszczania wody z jonów rtęci.

W ramach ostatniego etapu badań w ramach przygotowanej rozprawy przeprowadzono syntezę fluoryzujących kropek kwantowych tellurku kadmu (CdTe), które pokryto następnie PAA funkcjonalizowaną tyminą ($\text{QD}_{\text{CdTe}} / \text{PAA-T41}$). Wykazano, że fluorescencja tego hybrydowego materiału **nieoczekiwanie ulega znacznemu wzmocnieniu** w obecności nawet bardzo niskich (poniżej 10^{-15} M) stężeń jonów Hg^{2+} . Efekt wzmocnienia fluorescencji $\text{QD}_{\text{CdTe}} / \text{PAA-T41}$ jest zależny od stężenia jonów Hg^{2+} . Natomiast w obecności jonów innych metali, np. Mg^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , następuje wygaszenie fluorescencji $\text{QD}_{\text{CdTe}} / \text{PAA-T41}$ lub jej intensywność się nie zmienia, **zatem otrzymany materiał hybrydowy może stanowić podstawę niezwykle czułego i selektywnego czujnika jonów Hg^{2+} w roztworach wodnych.** Przeprowadzono optymalizację syntezy czujnika jonów Hg^{2+} , a następnie zbadano wpływ pH i siły jonowej na zależność fluorescencji $\text{QD}_{\text{CdTe}} / \text{PAA-T41}$ od stężenia jonów Hg^{2+} . **Wyniki badań wskazują na możliwość zastosowania układu $\text{QD}_{\text{CdTe}} / \text{PAA-T41}$ do wykrywania śladowych stężeń jonów Hg^{2+} .**

Otrzymane w ramach niniejszej pracy doktorskiej nowe materiały hybrydowe oparte na syntetycznych i zmodyfikowanych polimerach naturalnych funkcjonalizowanych tyminą

posiadają zatem potencjał aplikacyjny w wielu zastosowaniach analitycznych, biomedycznych i środowiskowych.

Część wyników przedstawionych w niniejszej rozprawie doktorskiej została opublikowana w czasopiśmie i są podstawą zgłoszenia patentowego. Artykuły stanowią część całkowitego dorobku naukowego zawierającego 2 publikacje o zasięgu międzynarodowym (łącznie IF = 6,218).

1. **A. Iwanowska**, S. Yusa, M. Nowakowska, K. Szczubiałka, Selective adsorption of modified nucleoside cancer biomarkers by hybrid molecularly imprinted adsorbents, *Journal of Separation Science*, 39 (2016), 3072-3080, 10.1002/jssc.201600132
2. A. Mikulska, M. Inoue, K. Kuroda, **A. Iwanowska**, S. Yusa, M. Nowakowska, K. Szczubiałka, Polymeric/silicagel hybrid molecularly photoimprinted adsorbents for adenosine and its derivatives, *European Polymer Journal*, 59 (2014), 230-238, doi: 10.1016/j.eurpolymj.2014.07.029 (08.08.2014)
3. **Zgłoszenie patentowe:** „Nanorozmiarowy czujnik jonów rtęci i sposób jego otrzymywania oraz sposób wykrywania jonów Hg^{2+} ”, Krzysztof Szczubiałka, Maria Nowakowska, Joanna Lewandowska-Łańcucka, Agnieszka Iwanowska, Magdalena Wytrwał-Sarna, Łucja Rodzik, Wydział Chemii UJ, UPRP, 10 października 2017, zgłoszenie nr P423126.

Wyniki opisane w niniejszej pracy zaprezentowano na 15 konferencjach naukowych zarówno krajowych oraz zagranicznych, w formie posterów i komunikatów ustnych między innymi: w Jenie (Niemcy), Dreźnie (Niemcy), Münster (Niemcy), Kilonii (Niemcy), Połdze (Litwa), Łodzi i Krakowie.

Ponadto manuskrypt poświęcony czujnikowi jonów rtęci Hg^{2+} pt. „Fluorescent „turn on” hybrid sensor of Hg^{2+} ions based on CdTe quantum dots”, Agnieszka Gut (Iwanowska), Łucja Rodzik, Magdalena Wytrwał-Sarna, Joanna Lewandowska-Łańcucka, Krzysztof Szczubiałka, Maria Nowakowska, jest obecnie w trakcie redakcji.