



Prof. dr hab. Małgorzata Jeżowska-Bojczuk

Wrocław, 20. 02. 2014 r.

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ MGR MARII OSZAJCY |
pt.: „METAL COMPLEXES IN THE ACTIVATION OF NITRIC OXIDE AND
DIOXYGEN. MECHANISTIC STUDIES ON MODEL SYSTEMS OF BIOMEDICAL
RELEVANCE”**

Nowa procedura przeprowadzania doktoratów oparta o *Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 22 września 2011 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora* dopuszcza, by rozprawa doktorska mogła mieć m.in. „(...) formę spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych lub przyjętych do druku w czasopiśmie naukowych, określonych przez ministra właściwego ds. nauki na podstawie przepisów dotyczących finansowania nauki (...)”. W ten też sposób skonstruowana została rozprawa doktorska pani mgr Marii Oszajcy, którą miałam przyjemność recenzować.

Rozprawa nosi tytuł “Metal complexes in the activation of nitric oxide and dioxygen. Mechanistic studies on model systems of biomedical relevance” i została zrealizowana w Zespole Fizykochemii Koordynacyjnej i Bionieorganicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Jej promotorem była pani prof. Grażyna Stochel, a pani dr Małgorzata Brindell pełniła funkcję promotora pomocniczego. Projekt ten był realizowany w ramach międzynarodowego programu doktoranckiego „International PhD - Studies Programme at the Faculty of Chemistry Jagiellonian University – New Materials – Modern Technologies – Sustainable Concepts”, a przeprowadzone przez Doktorantkę badania współfinansowane z jego środków.

Badania będące podstawą pracy doktorskiej były wykonywane w dwóch ośrodkach naukowych – na macierzystym Wydziale Doktorantki oraz w Departamencie Chemii i Farmacji Uniwersytetu w Erlangen (Department of Chemistry and Pharmacy, University of

Erlangen-Nurnberg). Efektem tego w trzech „doktorskich” publikacjach przy nazwisku mgr Oszejcy znajduje się afiliacja obu tych jednostek.

Dostarczona mi do oceny dokumentacja oprócz trzech publikacji, których współautorem jest pani mgr Maria Oszejca zawiera także:

- kilkustronicowe streszczenia w języku polskim oraz w angielskim (4-5 stron);
- oświadczenie Doktorantki dotyczące jej udziału w pracach nad tymi publikacjami;
- oświadczenia wszystkich pozostałych autorów, oceniające ich wkład;
- bardzo obszerny, bo 90 stronicowy, napisany po angielsku, „Comments to the Thesis”, komentarz nie wymagany w świetle ministerialnych przepisów przy tej formule doktoratu, będący według mojej opinii wyrazem, sądząc po jego objętości, tęsknoty pani mgr Oszejcy za „tradycyjną” formą rozprawy doktorskiej.

Pewnym ułatwieniem pracy recenzenta byłoby, by wzorem rozpraw habilitacyjnych, zbiór dokumentów zawierał także życiorys naukowy Doktorantki, żeby potrzebne do oceny jej dorobku informacje nie musiały być wyszukiwane w różnych miejscach dokumentacji.

Co do oświadczeń współautorów dotyczących ich udziału w pracach nad publikacjami, to w przypadku Doktorantki polegał on, jak określiła, na „zaprojektowaniu badań, samodzielnym przeprowadzeniu prac eksperymentalnych i pomiarów, analizie i interpretacji wyników, napisaniu tekstu artykułów”. W tym miejscu należy podkreślić, że w publikacjach tych mgr Oszejca jest ich pierwszym autorem, co potwierdza jej wiodącą rolę w prezentowanych w rozprawie badaniach. Pozostali autorzy swój udział ocenili głównie jako: „konsultacje i dyskusje” lub „prowadzenie i analiza obliczeń kwantowo-mechanicznych”. Biorąc to pod uwagę, uważam, że pani mgr Oszejca wniosła bardzo istotny wkład w ich powstanie i tym samym mogą one stanowić podstawę jej rozprawy doktorskiej.

Moja merytoryczna ocena tych publikacji jest właściwie zbyteczna. One już przeszły bowiem przez sito oceny recenzentów czasopism, przez które zostały zaakceptowane. Są to prestiżowe czasopisma z tzw. „wyższej półki” o wysokich impact factorach – dwukrotnie jest to *Inorganic Chemistry* (IF 2012 – 4.593) oraz *Chemistry - A European Journal* (IF 2012 - 5.831). Uważam więc, że restrykcyjne wymogi recenzentów czasopism o tak wysokim współczynniku wpływu, zwalniają mnie z oceny wartości merytorycznej pracy doktorskiej, czyli publikacji pani mgr Marii Oszejcy. Zaś o uznaniu ich jakości przez edytora może świadczyć fakt, że rysunek ilustrujący zawartość jednej z nich został wybrany na okładkę *Inorganic Chemistry* (issue 6, 2014). Wśród publikujących słusznie traktuje się to jako wyróżnienie.

Oprócz prac przedstawionych jako rozprawa doktorska, pani mgr Oszajca jest także współautorką dwóch innych publikacji zaakceptowanych do druku przez *Dalton Transactions* oraz *European Journal of Inorganic Chemistry*, tematycznie nie związanych z tematem dysertacji. Gdyby policzyć sumaryczny impact factor jej wydanych i zaakceptowanych publikacji to wyniósłby on bez mała 22 (15.02 dla publikacji „doktorskich”). Jest to jak na tak młodego naukowca bardzo ładny i imponujący wynik. Aktywność naukowa Doktorantki znalazła też wyraz w czynnym udziale w jedenastu konferencjach.

Tematyka badawcza spójnego tematycznie cyklu publikacji „doktorskich” doskonale zawiera się w zakresie zainteresowań naukowych zespołu pani Profesor Stochel, a jej aktualność i znaczenie dla pełniejszego poznania mechanizmów procesów biologicznych są bezsprzeczne. Problemy podjęte i rozwiązane przez Doktorantkę dotyczą bowiem zagadnień z obszaru chemii bionieorganicznej i koordynacyjnej związków kompleksowych jonów żelaza oraz małych endogennych cząsteczek takich jak ditlen, czy tlenek azotu. Dotyczą też mechanizmów oraz aspektów kinetycznych i termodynamicznych przebiegu badanych reakcji, a także relacji struktura-aktywność.

O roli i funkcji cząsteczek tlenu w organizmie wiadomo jest wiele. Natomiast kariera tlenku azotu i zainteresowanie nim badaczy jest pochodną jego właściwości chemicznych i reaktywności oraz jego wszechobecności. W organizmie zaangażowany jest bowiem w regulację na poziomie komórkowym funkcji wielu narządów i procesów fizjologicznych. Ważne jest też jego znaczenie w patomechanizmie niektórych chorób.

Podstawowym zamierzeniem badawczym recenzowanej rozprawy było, jak to jednoznacznie sformułowała jej Autorka - „pogłębienie wiedzy z zakresu mechanizmów aktywacji biologicznie ważnych cząsteczek z zastosowaniem modelowych kompleksów żelazo(III) porfiryny”. To „pogłębienie wiedzy” zostało oparte na rozwiązaniu istotnych i ważnych poznawczo problemów z zakresu chemii bionieorganicznej. Są one sprecyzowane, jako poznanie kinetycznych i mechanistycznych aspektów oddziaływania małych cząsteczek, takich jak NO, czy O₂ z centrum metalicznym porfirynowego kompleksu żelaza(III). W trakcie przebiegu wielu procesów biologicznych, czy też metabolicznych dochodzi bowiem do aktywacji tego typu cząsteczek, a proces ten jest najczęściej wynikiem ich koordynacji do jonu metalu. Jednym z głównych bohaterów dysertacji jest w związku z tym kompleks żelaza(III) - [Fe^{III}(TMPS)]³⁻ ([*mezo*-terakis(2,4,6-trimetylo-3-sulfonianofenylo)porfiryno]żelazian(III)), stanowiący m.in. model enzymatycznych centrów aktywnych. Jego dobra rozpuszczalność w wodzie umożliwiła Doktorantce badania

tworzenia się krótko żyjących form katalizatora, którymi są kationorodnik oksoporfirynożelaza(IV) i oksoporfirynożelazo(IV) (tzw. związek I i związek II) w funkcji pH.

Pozytywna korelacja danych otrzymanych za pomocą badań spektrofotometrycznych, kinetycznych i termodynamicznych umożliwiła mgr Oszejcy uzyskanie szeregu wartościowych wyników. Do najważniejszych jej osiągnięć należy zaliczyć:

- ocenę efektów podstawienia jonu cyjankowego przez tlenek azotu i dokładny opis dysocjacyjnego mechanizmu procesu nitrozylacji;
- określenie wpływu jaki na mechanizm aktywacji cząsteczek ditlenu i tlenku azotu oraz oksoporfirynożelaza(IV) ma charakter ligandów aksjalnie skoordynowanych z jonem centralnym;
- wykazanie, że ligandy takie jak N-metyloimidazol i OH⁻ prowadzą poprzez koordynację do modelowej porfiryny, do powstania odpowiedników związku II;
- opis mechanizmu aktywacji nadtlenu wodoru przez modelowy kompleks porfirynowy i zastosowanie obejścia nadtlenkowego (peroxo-shunt);
- wykazanie, w procesie badania zależności szybkości reakcji od temperatury, że utlenianie pochodnej alkoholu 4-metoksybenzylowego oraz aldehydu 4-metoksybenzoesowego jest przez kompleks modelowy I – kontrolowane entropowo, a przez kompleks modelowy II – entalpowo, a w przypadku trzeciego substratu - fenyletanolu reakcje z udziałem obu związków modelowych są kontrolowane entalpowo, o czym świadczą uzyskane wartości parametrów termodynamicznych.

Dostarczona dokumentacja zawiera także, jak wspomniałam powyżej, bardzo obszerny komentarz zatytułowany „Comments to the Thesis”. Czyta się go z dużą przyjemnością, bo jest przejrzyste skonstruowany, dobrze napisany i nieprzegadany. Autorka dołożyła wszelkich starań, by stanowił on uzupełnienie publikacji i swoisty rodzaj przewodnika po nich. Komentarz ten ma konstrukcję tradycyjnej pracy doktorskiej. Całość kończy rozdział zatytułowany „Appendix”. Aneks ten zawiera omówienie bardzo ciekawego artykułu wysłanego do recenzji do *New Journal of Chemistry* oraz jego manuskrypt, a Doktorantka anonsuje go jako „przykład rozszerzenia tematyki pracy doktorskiej na kompleksy metali egzogennych o znaczeniu biomedycznym”. Zagadnienia z obszaru chemii biomedycznej także bowiem od wielu lat znajdują się w kręgu zainteresowań badawczych grupy pani Profesor Stochel. W tym nurcie badawczym doskonale mieści się wspomniany artykuł poświęcony

oddziaływaniom tlenu azotu z jedynym znanym inhibitorem metastazy kompleksowym związkiem rutenu NAMI-A.

Lektura „Comments to the Thesis” potwierdza świetne przygotowanie teoretyczne Autorki, znajomość bieżącej literatury tematu (bibliografia zawiera 152 pozycje) oraz umiejętność zastosowania doskonale dobranych metod eksperymentalnych takich jak: umożliwiające badania kinetyki reakcji chemicznych w roztworach technika stopped-flow, wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC), która służyła jako metoda do rozdzielenia i identyfikacji oraz spektroskopia UV-Vis. Właściwie to „Comments to the Thesis” mogłyby stanowić bazę do napisania artykułu przeglądowego.

Uważam, że Autorka rozprawy wykazała umiejętność rozwiązywania problemów naukowych i uzyskała cechujące się wysoką wartością naukową wyniki. Oprócz biegłej i dogłębnej znajomości metodyki badawczej, Doktorantka posiadała również umiejętność analizy uzyskanych wyników, ich interpretacji i wyciągania wniosków z danych eksperymentalnych, a także doskonałą orientację w uprawianej przez siebie dziedzinie.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska spełnia kryteria stawiane rozprawom doktorskim i wymogi Ustawy o Stopniach i Tytułach Naukowych. Stawiam wniosek o dopuszczenie pani magister Marii Oszejcy do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Mając na uwadze wysokie walory poznawcze i biegłość realizacji zamierzonego programu badawczego, wnoszę także o wyróżnienie rozprawy odpowiednią nagrodą.

Margoneta Jezawska-Bojczak