

Prof. dr hab. Piotr Koczoń
Instytut Nauk o Żywności
SGGW w Warszawie

Warszawa, 06 października 2025

Recenzja

pracy doktorskiej mgr inż. **Aleksandry Golonko** pt. „Wpływ modyfikacji struktury na właściwości fizykochemiczne i biologiczne wybranych naturalnych bioaktywnych związków fenolowych mających znaczenie w żywieniu człowieka”, przedłożonej Radzie Naukowej Instytutu Biotechnologii Przemysłu Rolno - Spożywczego im. Profesora Wacława Dąbrowskiego - Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie, w ramach przewodu doktorskiego.

Promotorzy rozprawy:

Promotor - prof. dr hab. Włodzimierz Lewandowski - IBPRS-PIB, Katedra Chemii, Biologii i Biotechnologii - Politechnika Białostocka

Promotor pomocniczy: dr inż. Katarzyna Kycia, IBPRS-PIB w Warszawie

Wstęp

W przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej oceniono szereg różnych właściwości fizykochemicznych i biologicznych generowanych i skorelowanych ze zmienną strukturą cząsteczkową fenolowych związków chemicznych, takich jak resweratrol, kaempferol, kwercetyna, chryzyna, apigenina i mirycetyna, występujących w przyrodzie w postaci naturalnej. Wprowadzane w budowie cząsteczek zmiany strukturalne, między innymi poprzez tworzenie kompleksów z różnymi metalami, miały na celu poprawę funkcjonalności badanych związków w kontekście żywienia człowieka oraz terapii nowotworowej. Wprowadzane intencyjnie modyfikacje, skutkujące zmianą rozkładu ładunku elektronowego w cząsteczce kompleksu w porównaniu z cząsteczką wolnego ligandu, były nakierowane na doświadczalnie mierzalne zwiększenie biodostępności oraz właściwości redoks badanych związków, a głównie zwiększenie ich właściwości przeciwutleniających. Podjęty przez Kandydatkę temat badawczy, jak również selekcja związków poddawanych doświadczeniom, jest złożony i trudny, a jednocześnie niezwykle ciekawy.

W ramach rozprawy wprowadzone zostało odniesienie do zagadnienia ilościowych relacji struktury chemicznej - elektronowej z właściwościami makroskopowymi danego związku, obecne w międzynarodowej literaturze naukowej (głównie czasopisma oznaczone jako Q1), pod skrótem QSAR – quantitative structure activity relationship (ang). Do ustalenia struktury elektronowej badanych związków i ich właściwości użyto szeregu różnych technik pomiarowych, takich jak metody obliczeniowe, spektralne i testy cytostatyczności, czy pomiary DPPH. Stosowane przez Kandydatkę metody pomiarowe używane są przez wielu badaczy w różnych doświadczeniach, a następnie, ze względu na wysoką jakość wyników, przedstawiane w różnego rodzaju opracowaniach akademickich, jako metody zaawansowane naukowo,

P.K.

rzetelne, wiarygodne i obiektywne, które służą do wyciągania miarodajnych wniosków. Nie sposób podważyć jakości uzyskiwanych przy ich pomocy wyników, zgodnie z najnowszymi informacjami naukowymi, metody te stanowią najbardziej zaawansowane narzędzia badawcze. Są one komplementarne, to znaczy informacje uzyskane z poszczególnych metod uzupełniają się wzajemnie, potwierdzając uzyskane wyniki. Są to metody powszechnie stosowane w międzynarodowych badaniach naukowych. Metody obliczeniowe w zestawieniu z danymi eksperymentalnymi (chemometria) są nowoczesnym i ciągle rozwijającym się narzędziem pomiarowym. Świadczy o tym chociażby warsztaty organizowane na całym świecie na taki sam lub podobny temat. Przykładem mogą być warsztaty QSAR Model to Predict Biological Activity Using ML przeprowadzone on-line w dniach 06 X 2025 – 09 X 2025. Zastosowanie uczących się maszyn jest już obecnie wysoko rozwinięte, ale również bardzo przyszłościowe, niosące ze sobą wielki możliwości badawcze. Dlatego sposób realizacji podjętego przez Kandydatkę naukowo wysoce zaawansowanego tematu jest uzasadniony zarówno z naukowego jak i praktycznego punktu widzenia.

Ocena dorobku naukowego

Kandydatka przystępuje do procesu oceny z wyróżniająco dobrym, jak na tą fazę kariery naukowej dorobkiem naukowym. 17 publikacji, z indeksem Hirsha 11 i liczbą cytowań 518 (na dzień przygotowania przez Kandydatkę niniejszego opracowania), stawia Kandydatkę w gronie osób o bardzo dobrym, a raczej wybitnym dorobku naukowym - przede wszystkim publikacyjnym. Ilość prac opublikowanych przez Kandydatkę jest znaczna, a co ważniejsze są one doceniane w środowisku naukowym, na co wskazuje powoływanie się przez innych autorów na przedstawione przez Kandydatkę opisy, wyniki i sugestie czy wnioski. O zaangażowaniu i roli Kandydatki w procesie publikowania, prowadzeniu badań, ich opisu, wyciąganiu wniosków świadczy w sposób jednoznaczny 6 prac, tworzących jednotematyczny cykl, w których jest Ona pierwszym autorem. Wymienione powyżej najważniejsze liczby naukowo-metryczne wskazują w sposób jednoznaczny na bardzo wysoką jakość działalności naukowej prowadzonej przez Kandydatkę. Wszystkim zaliczonym do doktorskiego cyklu publikacyjnego pracom, MNiSW przypisuje 140 punktów. Jest to bardzo wysoka wartość, a publikowanie w takich czasopismach wymaga doskonałości jakościowej prezentowanych i analizowanych danych oraz wyników. Pozostałe publikacje naukowe niewchodzące w skład rozprawy (11 publikacji) też są wysoko punktowane, mają co najmniej 100 punktów ministerialnych. Dodatkowo Kandydatka publikuje w czasopismach z poza JCR (10 prac). Należy zwrócić uwagę na uczestnictwo Kandydatki w konferencjach naukowych, krajowych i zagranicznych, w formie referatów i plakatów. Kandydatka uczestniczyła jako współautor w wielu finansowanych projektach badawczych, będąc kierownikiem tzw. diamentowego grantu, co wskazuje na niecodzienne, wybitne umiejętności Kandydatki. Odbyte staże naukowe oraz uzyskane nagrody uzupełniają nietuzinkowy charakter osiągnięć Kandydatki. W związku z przedstawionymi powyżej informacjami i danymi, oceniam ogólny dorobek naukowy Kandydatki bardzo wysoko. Uważam, że jest on wystarczający, a nawet znacznie przewyższający wymagania potrzebne do uzyskania stopnia naukowego doktora i jest to

A. R.

pierwszy z elementów, przekonujący i upewniający mnie w rekomendowaniu Wysokiej Radzie przyjęcia i wyróżnienia ocenianej pracy doktorskiej.

Ocena wstępu i przeglądu literaturowego pracy

We wstępie pracy przeprowadzona jest dogłębna analiza danych literaturowych obecnych w postaci licznych publikacji zamieszczanych w czasopismach o światowym zasięgu, na które powołuje się Autorka rozprawy. W sposób przejrzysty, logiczny i przekonujący wskazuje najważniejsze aspekty związane z planowanymi, a następnie przeprowadzonymi przez siebie badaniami, skrupulatnie i szczegółowo opisując obecny stan wiedzy, a jednocześnie wskazując luki, sprzeczności, czy obszary jeszcze nie zbadane. W ten sposób prezentuje czytelnikowi zagadnienia i problemy związane z prowadzonymi przez siebie pracami.

Na początku wprowadzany jest opis związków fenolowych w tym flawonoidów, ze wskazaniem na ich zdolności do ulegania reakcjom redoks czyli wymiany elektronów, ze zmianą stopnia utlenienia i wskazaniem możliwości pełnienia różnych funkcji w tym ochronnych, przeciwtleniających, czy sygnalizacyjnych.

W tej części pracy wskazana jest grupa flawonoidów oraz metali, z którymi w ramach prowadzonych prac tworzą kompleksy. Metale są w sposób naukowo bardzo interesujący podzielone na trzy grupy. Pierwsza z nich to sód, potas, magnez i wapń, makroelementy, które pełnią istotne funkcje w organizmach żywych, a ich interakcje z flawonoidami mogą wpływać na różne równowagi konieczne dla prawidłowego funkcjonowania organizmu w tym równowagę elektrolitową i równowagowe procesy metaboliczne.

Druga grupa to metale obecne w produktach spożywczych pochodzenia zarówno roślinnego jak i zwierzęcego, takie jak żelazo, mangan, cynk i miedź - metale zaangażowane w reakcje chemiczne obecne na różnych odcinkach procesów metabolicznych, biorących udział w enzymatycznych reakcjach oksydacyjno - redukcyjnych i metabolizmie komórkowym.

Trzecia grupa to metale, których obecność jest niepożądana w żywności, a może wynikać z różnego rodzaju zanieczyszczeń. Mają one zdolność do tworzenia kompleksów z badanymi ligandami. Nie pełnią żadnej funkcji w organizmie człowieka. Ruten, osm, pallad i platyna stanowią więc grupę zupełnie odmienną do grup poprzednich, co znacznie wzbudza ciekawość naukową.

Kandydatka w sposób zrozumiały i logicznie uzasadniony tłumaczy dobór trzech grup metali oraz obecność poszczególnych metali w danej grupie.

Najważniejszym parametrem danego związku decydującym o jego właściwościach makroskopowych, w tym ilościowo pojęta reaktywność oraz kierunek i geometria reagowania - parametry obserwowane i charakteryzujące dany związek makroskopowo, jest rozkład ładunku elektronowego w cząsteczce. Parametr ten badano w pracach Kandydatki za pomocą analizy populacyjnej NPA (Natural Population Analysis). Również indeksy aromatyczności, które oceniano w ramach pracy, mają duże znaczenie w ocenie właściwości makroskopowych związków chemicznych. Wskazano na znaczenie i zmierzono energię dysocjacji wiązań oraz funkcję Fukui, umożliwiającą ocenę stabilności i reaktywności badanych związków. Dodatkowo oceniono takie parametry jak TPSA (topologiczna powierzchnia polarna) oraz

P. H.

LogP, umożliwiające oszacowanie zdolności cząsteczek do przenikania przez błony biologiczne oraz przewidywania ich absorpcji jelitowej.

W przeglądzie literatury bardzo słusznie zauważono, że liczba i rozmieszczenia grup hydroksylowych oraz obecności innych grup funkcyjnych, w związkach fenolowych wpływa na ich różne formy strukturalne, co zmienia ich aktywność funkcjonalną, np. właściwości terapeutyczne, tj. przeciwutleniające, przeciwzapalne, przeciwbakteryjne i przeciwnowotworowe. Wskazano na właściwości prozdrowotne pochodnych fenolu oraz ich obecność w różnych naturalnie występujących produktach spożywczych. Kandydatka analizowała udokumentowaną rolę związków polifenolowych w aktywności potencjalnie antynowotworowej, przedstawiając wiele przykładów prowadzonych i literaturowo udokumentowanych badań. Przeanalizowano i wskazano na fakt, że mechanizmy działania związków roślinnych i nutraceutyków (w tym wypadku polifenoli) w zapobieganiu chorobom nowotworowym wykraczają poza aktywność przeciwutleniającą związaną z neutralizowaniem wolnych rodników. Obejmują one regulację ekspresji genów związanych z proliferacją komórek, onkogenami i genami supresorowymi nowotworów, indukcję zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy, modulację aktywności różnych enzymów zaangażowanych w modyfikację, w tym głównie stymulację układu odpornościowego oraz regulację metabolizmu hormonów. Analizując dostępne dane literaturowe Kandydatka wykazała, że nie wszystkie badania jednoznacznie potwierdzają wpływ ogólnego spożycie flawonoidów na działanie prewencyjne w kontekście rozwoju komórek nowotworowych. Wskazuje to na niezwykle krytyczne, a tym samym rzetelne podejście do danych zawartych w literaturze.

Dokonany przegląd wprowadza i uzasadnia konieczność prowadzenia badań w zaplanowanym kierunku. Przejrzystość, dokładność i relewantność dokonanego przeglądu literatury upoważnia mnie do rekomendowania Wysokiej Radzie przyjęcia i wyróżnienia recenzowanej pracy doktorskiej.

Ocena postawionych w pracy celów badawczych

Głównym celem prac zaplanowanych w recenzowanej rozprawie było skontrolowanie występowania oraz skwantyfikowanie zależności pomiędzy aktywnością biologiczną wybranych związków fenolowych, a ich strukturą chemiczną. Badane związki to resweratrol, chryzyna, apigenina, kaempferol, kwercetyna oraz mirycetyna oraz ich kompleksy z wyliczonymi wcześniej jonami metali. Wyniki miały służyć do oceny możliwości zastosowania tych związków w żywieniu funkcjonalnym i specjalistycznym. Nacisk miał być położony na możliwości zastosowania w diecie prewencyjnej wielu chorób, wzmocnieniu działania leków antynowotworowych oraz polepszeniu zdrowia pacjentów leczonych onkologicznie.

Postawione w ten sposób cele uwzględniają aspekt zarówno naukowy jak i praktyczny. Jest to podejście niezwykle nowoczesne, wskazujące na połączenie praktyki z nauką. Wielokrotnie zarzuca się naukowcom, że ich praca jest niepotrzebna, że tracą czas i środki finansowe na niepotrzebne nikomu pomiary, a wyciągane wnioski są odkładane na półkę. Formując cele dwutorowo Kandydatka w sposób odważny podjęła wyzwanie, które miało między innymi pokazywać błędność tych zarzutów, choć nie sprecyzowała tego w swoich zadaniach. Podejmując się oceny modyfikacji właściwości biologicznych ligandów poprzez

D. R.

kompleksowanie ich cząsteczek jonami metali, Kandydatka słusznie przyjęła za pewnik ścisłą korelację pomiędzy rozkładem ładunku elektronowego w cząsteczce danego związku, a jego aktywnością biologiczną.

W tej części pracy zaprezentowano graficznie struktury badanych związków, opisano metale, skrupulatnie przedstawiono hipotezy i zadania badawcze, wskazując jednoznacznie prace naukowe, w których zostały one zrealizowane. Kopie elektroniczne wymienionych prac stanowią załącznik do ocenianego materiału. Przegląd i analiza tych prac potwierdza realizację zaproponowanych zadań badawczych.

Ocena opisu metod badawczych (rozdział 5 i 6)

W rozdziałach 5 i 6 omawiane są metody pomiarowe. W rozdziale 5 przedstawiono teoretyczne podstawy metod zarówno teoretyczno - obliczeniowych jak i metod laboratoryjnych. W przypadku każdej metody opisano do czego służy i jakie parametry można przy jej pomocy wyznaczyć. Opisano na przykład parametry otrzymywane przy pomocy metody pola samouzgodnionego SCF, która wykorzystuje przybliżone rozwiązania równania Schrodingera w układach wieloelektronowych i umożliwia obliczanie dyskryptorów fizykochemicznych, wykorzystywanych do oceny właściwości badanych związków. Kandydatka przedstawia długą listę dyskryptorów i specyficzne właściwości przez nie opisywane. Każda z metod jest opisana w sposób szczegółowy, choć w niektórych przypadkach bez wyczerpującego odniesienia się do danych referencyjnych. Ilość opisanych i zastosowanych później metod jest imponująca. Wszystkie są mocno specyficzne i zestawienie wyników uzyskanych przy ich wspólnym zastosowaniu z pewnością umożliwi wyciąganie rzetelnych, pełnych i wiarygodnych wniosków, choć rodzi też niebezpieczeństwo uwikłania dyskusji w pewne sprzeczności.

Nie jest częstym faktem w pracach doktorskich używanie tak wielu metod do rozwiązania omawianego zagadnienia, odpowiedzi na postawione cele czy weryfikację hipotez. Zastosowanie metod zarówno laboratoryjnych badających strukturę chemiczną (np. metody spektralne), właściwości chemiczne (np. zastosowanie DPPH) jak i biologicznych (aktywność przeciwnowotworowa) oraz obliczeniowych sprawia, że obraz uzyskany dla badanych związków jest bardzo pełny i można je omawiać i analizować z różnych stron, z różnych punktów widzenia, pod różnym kątem. Jest sprawą dosyć niezwykłą, że Kandydatka obejmuje opisem i wykorzystaniem tak wiele różnych metod badawczych.

Ten fragment pracy, który tworzy podwaliny do dyskusji i wyciągania wniosków jest absolutnie unikatowy, bogaty, pełny, może służyć jako doskonały materiał dydaktyczny do opisu podstaw teoretycznych i zastosowania tych metod w praktyce. Z tego powodu uważam, po raz kolejny, że praca Pani mgr. Aleksandry Golonko zasługuje bez wątpienia na wyróżnienie, co rekomenduję Wysokiej Radzie.

W tej części pracy pewne zastrzeżenie budzi tytuł rozdziału. Należałoby go raczej zatytułować teoretyczne metody badawcze, a nie część teoretyczna. Kandydatka opisuje metody teoretyczne (obliczeniowe), które później zastosowała do opisu właściwości badanych przez siebie związków.

Ilość i jakość opisywanych metod badawczych wzbudza duży respekt. Kandydatka zdaje się znać wszystkie potrzebne do rozwiązania problemu badawczego metody. W zasadzie nie znam

D. R.

innych metod nawet uzupełniających, które mogłyby w jakikolwiek sposób wzmocnić merytorycznie uzyskane wyniki. I jest to kolejny element skłaniający mnie do rekomendowania Wysokiej Radzie przyjęcia i wyróżnienia ocenianej pracy doktorskiej.

Ocena prac wchodzących w skład cyklu

Przedstawiony do oceny cykl opublikowanych prac badawczych jest w kontekście merytorycznym zlokalizowany wokół kręgu zagadnień: flawonoidy - struktura chemiczna - aktywność biologiczna - działanie przeciwnowotworowe.

W pierwszej z prezentowanych w cyklu doktorskim prac, o charakterze przeglądowym, pt. „*Another look at phenolic compounds in cancer therapy: the effect of polyphenols on ubiquitin-proteasome system*” (Golonko et al., 2019), omówiony został sposób wpływu flawonoidów na białka UPS (ubikwityna -proteasom) w powiązaniu z ich strukturą chemiczną. Omówiono możliwości zastosowania flawonoidów w terapii onkologicznej, co właściwie wpisuje się w ogólny zarys prowadzonych badań i otwiera powiązany merytorycznie cykl prac. W pracy opisano miejsca i siły wiązania badanych flawonoidów z białkami, a w szczególności z proteasomami wykorzystując dane modelowe i eksperymentalne. Znaczenie wyników uzyskanych w tej pracy potwierdza powoływanie się na nie innych autorów (20 cytowań).

Druga, również przeglądowa praca, zatytułowana “Curcumin as tyrosine kinase inhibitor in cancer treatment” (Golonko et al., 2019) również wpisuje się merytorycznie w krąg zagadnień przedstawiony w pierwszym akapicie tego rozdziału recenzji.

Przedstawiony został, omawiany przez różnych autorów, wpływ kurkuminy, głównego składnika kurkumy, na receptory takie jak EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu), IGF-1R (receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu), VEGFR (receptor naczyniowego czynnika wzrostu śródbłónka) oraz c-Met (receptor hepatocytowego czynnika wzrostu). Kurkumina może spowalniać rozwój guza nowotworowego, poprzez hamowanie autofosforylacji tych receptorów, skutkujące spowolnieniem lub nawet zahamowaniem sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, redukcją proliferacji komórek nowotworowych, a w konsekwencji ograniczeniem angiogenezy. Ważnym elementem pracy stanowiącym o jej szczególnym charakterze, a jednocześnie wpisującym się zdecydowanie w cele postawione w pracy doktorskiej, jest tworzenie połączeń kurkumina-jon metalu (nanozwiązki oraz kompleksy z metalami) i badanie spodziewanych efektów polegających na poprawieniu efektywności i skuteczność działania kurkuminy. Omawiana praca była cytowana 79 razy przez różnych autorów z całego świata.

Trzecia praca cyklu zatytułowana: “Why Do Dietary Flavonoids Have a Promising Effect as Enhancers of Anthracyclines? Hydroxyl Substituents, Bioavailability and Biological Activity” omawia działanie wspomagające leczenie nowotworów przy pomocy antracyklin (np. doxorubicyna) – antynowotworowo skutecznych związków, uznawanych za modelowe w leczeniu nowotworów, niestety nie pozbawionych niepożądanego działania ubocznego. Częstym przypadkiem jest działanie toksyczne na komórki mięśnia sercowego (tzw. kardiotoksyczność). Dodatkowo, jednym z efektów działania antracyklin jest wytwarzanie wolnych rodników, które mogą być skutecznie neutralizowane przez flawonoidy. Flawonoidy mają działanie przeciwutleniające związane z obecnością kilku grup hydroksylowych

D. Q.

przyłączonych bezpośrednio do pierścienia aromatycznego. W przypadku tego artykułu ważne i w pełni związane z pracą doktorską jest podkreślone znaczenie flawonoidów we wspieraniu terapii przeciwnowotworowej.

Czwarta z prac opublikowanego cyklu to "Dietary factors and their influence on immunotherapy strategies in oncology: a comprehensive review". Praca przeglądowa opisująca jak roślinne polifenole czyli flawonoidy modulują odpowiedź immunologiczną organizmu, wskazując na kolejną ważną rolę tych związków, szczególnie w dziedzinie onkologii. Oddziaływanie flawonoidów z mikrobiomem jelitowym, omawiane w tej pracy, wpływa na produkcję metabolitów immunomodulujących oraz integralność bariery jelitowej. Flawonoidy wpływają na ekspresję białka PD-L1 (programowany ligand śmierci), czyli ilość tego białka na powierzchni komórek nowotworowych, które działają jako rodzaj wyłącznika, którego działanie hamuje (wyłącza) aktywność komórek odpornościowych (limfocytów T), uniemożliwiając im atakowanie i niszczenie komórek nowotworowych. Działanie takie wykazują apigenina i luteolina. 6 razy cytowana praca zaznacza możliwość wykorzystania flawonoidów we wspieraniu leczenia nowotworów, poprzez wykorzystanie ich jako składników żywności funkcjonalnej.

Kolejna praca, tym razem badawcza, zatytułowana "Apigenin's Modulation of Doxorubicin Efficacy in Breast Cancer", omawia zwiększoną cytotoksyczność doksorubicyny wykorzystywanej w leczeniu raka piersi w stosunku do komórek rakowych (szczególnie raka piersi) w obecności flawonoidu apigeniny. Apigenina działa synergistycznie z doksorubicyną, a jej obecność powodowała apoptozę, proliferację i migrację komórek. W pracy wskazano na niezwykle pożądane i poszukiwane działanie wspierające leki chemoterapeutyczne. W ramach badań prowadzonych w ramach tej pracy i opublikowanych w czasopiśmie *Molecules*, badano różne linie komórkowe komórek nowotworowych estrogeno-zależnych MCF-7 oraz estrogeno-niezależnych MDA-MB-231.

Ostatnia praca cyklu, praca badawcza, opublikowana w periodyku *Materials*, zatytułowana "Biomaterials in Cancer Therapy: Investigating the Interaction between Kaempferol and Zinc Ions through Computational, Spectroscopic and Biological Analyses" opisuje badania wpływu jonów cynku Zn^{2+} na właściwości bioaktywne i toksyczność kaempferolem, który występuje w żywności. Wyniki opublikowane w tej pracy doskonale wpisują się w obszar badawczy rozprawy doktorskiej, analizując zmianę aktywności biologicznej związaną z zmianą struktury spowodowaną działaniem kompleksującym jonów metalu (w tym przypadku jonów cynku). Szczegółowa charakterystyka interakcji ligand – jon metalu została opisana na podstawie wyników pomiarów dokonanych przy pomocy zaawansowanych technik spektroskopii molekularnej (FT-IR, UV-Vis). Wykorzystano również modelowanie teoretyczne. Szczegółowe wyniki spektralne wskazują na tworzenie wiązań cynku przez grupę hydroksylową 3-OH i grupą karbonylową 4C=O kaempferolu. Powstawanie tych wiązań zdecydowanie zmienia rozkład ładunku elektronowego w ligandzie, a tym samym zmienia właściwości makroskopowe (w tym aktywność biologiczną) otrzymanego kompleksu w porównaniu do wolnego ligandu. Z kolei obliczenia teoretyczne z wykorzystaniem metody DFT (B3LYP/6-311++G(d,p)), wykazały zbliżenie poziomów energetycznych HOMO–LUMO w kompleksie Kam-Zn, w porównaniu z wolnym ligandem, powodujące zwiększoną

D. H.

reaktywność kompleksu w porównaniu z samym ligandem. Wszelkie informacje zawarte w cyklu doktorskim, jak również sposób ich przedstawienia mają wysoką rangę poznawczą, niosą istotną wartość merytoryczną, stanowią znaczny wkład w rozwój nauki (nauki medyczne, żywieniowe), są niezwykle interesujące z naukowego punktu widzenia, wzbudzając szczególne zainteresowanie naukowe i dlatego stanowią kolejny element skłaniający mnie do rekomendowania Wysokiej Radzie przyjęcia i wyróżnienia ocenianej pracy doktorskiej.

Ocena materiałów nieopublikowanych

W Tabeli 5 Kandydatka zebrała parametry energetyczne i elektronowe badanych związków. Dalej opisuje obliczoną funkcję Fukui determinującą elektrofilowe i nukleofilowe właściwości badanych związków z dokładnym podaniem lokalizacji odpowiednich centrów aktywności. Uzupełnienie stanowi wskazanie miejsc reaktywnych, podatnych na atak rodnikowy (graniczna gęstość rodnikowa), a więc nie związane z nagromadzeniem ujemnego czy dodatniego ładunku. Miejsca te są doskonale zwizualizowane na rysunku 10. Obliczenia dotyczą również energii niezbędnej do homolitycznego rozpadu wiązania kowalencyjnego, a więc możliwości neutralizowania wolnych rodników (niższa wartość energii potrzebnej do rozerwania wiązania oznacza większą zdolność do neutralizacji wolnych rodników). Obliczone indeksy aromatyczności wskazują na stabilność i reaktywność pierścienia aromatycznego szeregując badane flawonoidy w kolejności stabilności aromatycznej.

Analiza wartości Mullikena i NPA (Natural Population Analysis) wyznaczyła rozkład ładunku elektronowego – wysokiego na tlenie (wartości ujemne) i neutralnego na węglu (wartości zbliżone do zera). Obydwie zastosowane metody doprowadziły do podobnych wyników. Kolejnym obliczanym parametrem jest biodostępność badanych flawonoidów. Ich rozkład na osi WLOGP (oś Y) i TPSA (oś X). Przeprowadzone obliczenia wskazały, że chryzyna jest tym spośród badanych flawonoidów, który może przekraczać barierę krew-mózg.

Dla badanych związków określono również aktywność przeciwutleniającą flawonoidów i ich połączeń z metalami. Zastosowano różne metody pomiarowe, których wyniki upoważniły do wyciągnięcia podobnych wniosków dla wszystkich badanych flawonoidów.

Zmierzono i opisano szczegółowo właściwości cytostatyczne każdego z ligandów, szeregując je zgodnie przeżywalnością specyficznych komórek nowotworowych (MCF-7 i MDA-MB-231) inkubowanych w obecności ligandów. W przypadku niektórych połączeń ligand – metal zaobserwowano niespodziewany wzrost żywotności komórek, co stanowi ciekawe spostrzeżenia, a jednocześnie wskazuje na rzetelną ocenę wyników prowadzonych doświadczeń laboratoryjnych. Podobnie wpływ kwercetyny na działanie doksorubicyny był niespodziewany, zwiększając przeżywalność komórek w takich warunkach. Wyniki tego doświadczenia mogą sugerować potencjalne zastosowanie kwercetyny w modulowaniu toksyczności doksorubicyny poprzez ochronę zdrowych tkanek (np. przewodu pokarmowego) przed śmiercią komórkową.

Wyniki uzyskanych badań sugerują że flawonoidy uważane generalnie za korzystne mogą zmieniać swoje właściwości w obecności jonów metali.

Przeprowadzone obliczenia i pomiary laboratoryjne udowadniają i utwierdzają w przekonaniu o ścisłej zależności aktywności biologicznej związku chemicznego od rozkładu ładunku

D. H.

elektronowego w jego cząsteczce. Kandydatka opisała taką zależność w rozdziale 7.6., wskazując, które parametry obliczeniowe (struktura cząsteczki) korelują z makroskopowymi właściwościami biologicznymi związku, podając zależności ilościowe w postaci współczynników korelacji na rysunku 30 (macierz Persona). Bardzo ważny wniosek dotyczy wyprowadzonej na podstawie analizy korelacji odwrotnej zależności pomiędzy właściwościami przeciwutleniającymi i toksycznością.

Materiały nieopublikowane zebrane i zaprezentowane przez Kandydatkę stanowią wielką wartość naukową. Mają zdecydowany potencjał do tworzenia kolejnych wartościowych publikacji naukowych. Oceniając nieopublikowane materiały po raz kolejny przekonuje się do rekomendowania Wysokiej Radzi przyjęcia i wyróżnienia ocenianej pracy.

Słabsze strony rozprawy

Oceniając pracę zawsze czuje się pewien niedosyt zgodnie z powiedzeniem o apetycie i jedzeniu. Z tego powodu w bardzo dobrej pracy doszukałem się elementu, który mógłby zostać dodany. Nie zaniża on jednak w żadnym stopniu przygotowanej przeze mnie oceny.

1. Wyliczono współczynniki korelacji pomiędzy wybranymi parametrami. Można by pokusić się o ustalenie zależności pomiędzy tymi parametrami i przestawić reprezentatywność, porównanie rozproszenia danych, adekwatność czy istotność parametrów wyznaczonych funkcji.

Wątpliwości

W bardzo dobrej pracy zabrakło mi informacji o specyficzności każdego przypadku występowania takich samych komórek nowotworowych. Wskazując na możliwości zastosowania flawonoidów należałoby zaznaczyć, że mimo podobieństw, każdy organizm jest nieco inny w szczegółach, dlatego zastosowanie np. leczenia wspomagającego flawonoidami wymaga dokładnej analizy konkretnego przypadku.

Mocne strony rozprawy

1. Podjęcie trudnego, złożonego problemu badawczego.
2. Dobrze zdefiniowany i opisany zasadniczy cel pracy.
3. Szeroki zakres pracy.
4. Bogactwo zastosowanych metod analitycznych.
5. Ilość opublikowanych prac naukowych.
6. Odniesienie własnych wyników do prac innych autorów.
7. Logiczne połączenie praktyki z nauką.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Praca Pani mgr **Aleksandry Golonko** jest przygotowana poprawnie z dużą starannością i spełnia wymagania formalne stawiane rozprawom doktorskim w rozumieniu ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (art. 187). Interesujący temat podjęty przez Kandydatkę, wymagający i trudny do opracowania ze względu na rozległość prowadzonych badań, wpisuje się w nowatorskie trendy i spojrzenie na problemy istniejące we współczesnym świecie, zarówno naukowym jak i praktycznym. Kandydatka wykazała się



wielostronną i rozległą wiedzą obejmującą wykorzystanie metod analitycznych do oceny struktury elektronowej oraz makroskopowych właściwości biologicznych wybranych flawonoidów. Zrealizowała umiejętnie i trafnie postawione cele badawcze, zweryfikowała postawione hipotezy.

Po wnikliwym studiowaniu i analizie przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej Pani mgr **Aleksandry Golonko** stwierdzam, że spełnia ona wymagania stawiane tego typu opracowaniom. Rekomenduję Wysokiej Radzie przyjęcie tej pracy i dopuszczenie Pani mgr **Aleksandry Golonko** do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie opierając się na przedstawionych powyżej spostrzeżeniach oceniających, rekomenduję Wysokiej Radzie wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr **Aleksandry Golonko**, ze względu na jakość naukowo – badawczą i unikatowość tak szeroko i wnikliwie przedstawionych informacji naukowych.

Prof. dr hab. Piotr Koczoń

A handwritten signature in black ink, reading "Piotr Koczoń". The script is cursive and fluid, with the first letters of the first and last names being capitalized and prominent.