



Prof. dr hab. Maciej Kozak
Zakład Fizyki Biomedycznej UAM

Poznań, 28 marca 2024 r

OCENA

osiągnięć naukowych przedstawionych przez dr Aleksandrę Drzewiecką-Antonik w związku z ubieganiem się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dyscyplinie nauki fizyczne w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych

Niniejsza ocena osiągnięcia naukowego pt. „*Struktura kompleksów metali z bioaktywnymi ligandami organicznymi*” oraz aktywności naukowej przedstawionych przez dr Aleksandrę Drzewiecką-Antonik w związku z ubieganiem się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dyscyplinie nauki fizyczne w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, przygotowana została na podstawie uchwały Rady Naukowej Instytutu Fizyki Polskiej Akademii Nauk w Warszawie z dnia 25 stycznia 2024 roku o powołaniu komisji habilitacyjnej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dyscyplinie nauki fizyczne w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych.

Doktor Aleksandra Drzewiecka-Antonik studia pierwszego stopnia ukończyła w roku 2004 na Wydziale Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie uzyskując tytuł zawodowy licencjata w oparciu o pracę dyplomową „*Analiza drgań rozciągających grupy karbonylowej wybranych związków organicznych*”. Tytuł zawodowy magistra chemii uzyskała na tym samym wydziale w roku 2006 roku przygotowując pracę „*Rozkład energii potencjalnej cząsteczki na wkłady pochodzące od drgań lokalnych*”. W obu tych pracach promotorami byli prof. dr hab. Krzysztof Woliński i dr hab. Piotr Borowski, prof. UMCS z Zakładu Chemii Teoretycznej UMCS. Z kolei stopień naukowy doktora nauk chemicznych uzyskała 14 marca 2011 roku na Wydziale Chemii Uniwersytetu Marii Curie Skłodowskiej w Lublinie na podstawie pracy doktorskiej „*Struktura potencjalnych ligandów O-donorowych i ich kompleksów organicznych z jonami metali*”. Promotorem jej dysertacji była prof. dr hab. Anna Kozioł z Zakładu Krystalografii UMCS. Po uzyskaniu stopnia doktora dr Drzewiecka-Antonik

podjęła pracę w Instytucie Fizyki PAN na stanowisku adiunkta, którą kontynuuje do chwili obecnej.

1. Ocena osiągnięcia naukowego zgodnie z wymaganiami określonymi w art. 219 ust 1 pkt 2.

Kandydatka jako osiągnięcie naukowe w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego przedłożyła serię 9 publikacji, ujętych w cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, które ukazały się w recenzowanych czasopismach międzynarodowych, a które zgodnie z zapisami ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267ust. 2 pkt 2 lit. B.

W cyklu tym Habilitantka we wszystkich pracach jest autorem korespondencyjnym, a w 8 pracach na 9 pierwszym autorem. Przedstawione zostały też oświadczenia współautorów publikacji o wkładach własnych w ich powstanie, które nie budzą wątpliwości i pozwalają określić dominującą rolę Habilitantki w stworzeniu koncepcji badań oraz ich realizacji. Sumaryczna wartość współczynnika wpływu (liczonego za rok 2022) dla wszystkich prac z cyklu habilitacyjnego wyniosła 32.2, co jest dobrym współczynnikiem bibliometrycznym dla tych artykułów.

Przechodząc do oceny merytorycznej przedstawionego cyklu prac oraz jego znaczenia w zakresie danej dyscypliny, należy skupić się na osiągnięciu, które Habilitantka definiuje następująco:

„Moim osiągnięciem naukowym wnoszącym znaczny wkład do wiedzy o cytrynianach, fenoksyoctanach oraz chelatach na bazie tiomocznika jest wyznaczenie struktury cząsteczek kompleksów metali z ligandami organicznymi niezależnie od stopnia uporządkowania strukturalnego badanych związków dzięki zastosowaniu dyfrakcji i absorpcji promieniowania rentgenowskiego w połączeniu z innymi metodami badawczymi.”

Na wstępie warto podkreślić, że badania struktury kompleksów jonów metali z ligandami organicznymi o znaczeniu lub aktywności biologicznej są aktualnym i ważnym problemem badawczym. Przykładem takich badań mogą być badania struktury kompleksów metali z białkami zaangażowanymi w procesy neurodegeneracji. Poznanie struktury i

oddziaływań w takich kompleksach pozwala na zrozumienie mechanizmów wiązania tych jonów i wysnuć hipotezy na temat mechanizmów powstawania tych schorzeń. Podobna sytuacja dotyczy szeregu innych biokompleksów z jonami metali uczestniczących w licznych procesach metabolicznych. Spektrum tych badań może być oczywiście bardzo szerokie i dotyczyć może również kompleksów stosowanych jako czynniki bioaktywne. Pomimo sporego zasobu wiedzy z obszaru chemii układów metaloorganicznych, chemii bionieorganicznej czy biochemii kompleksów z metalami dwuwartościowymi ujętego w literaturze tematu wiele szczegółowych problemów dotyczących struktury i właściwości badanych kompleksów nadal pozostaje bez wyjaśnienia. Na tym tle warto więc przeanalizować osiągnięcie naukowe przedstawione przez Habilitantkę.

W swoim cyklu badań dr Drzewiecka-Antonik skupiła się na kompleksach zbudowanych na bazie jonów dwuwartościowych Pb(II), Ba(II), Cu (II), Co(II), Ni(II) oraz Mn(II) z organicznymi ligandami. Cykl prac jest zwarty tematycznie, w szczególności jeżeli weźmie się pod uwagę zastosowany warsztat badawczy. Wiodącą techniką stosowaną przez Habilitantkę, w której się też specjalizuje, jest dyfrakcja rentgenowska oraz rentgenowska spektroskopia absorpcyjna (XAS – *X-ray Absorption Spectroscopy*). Dr Drzewiecka-Antonik w swoich badaniach wykorzystywała zarówno metodę EXAFS (*Extended X-Ray Absorption Fine Structure* - rozciągniętej subtelnej struktury widma absorpcyjnego promieniowania X) jak i XANES (struktury bliskiej krawędzi absorpcji). Badania te wsparła także szeregiem technik komplementarnych (spektroskopii UV-Vis, ATR-IR, badań magnetycznych, obliczenia DFT), które skutecznie uzupełniały informacje na temat struktury badanych kompleksów. Swoje badania w zakresie osiągnięcia habilitacyjnego podzieliła na sześć szczegółowych nurtów tematycznych; na które składają się poszczególne prace.

- *Synteza żelowa i struktura kompleksów Pb(II) i Ba(II) z kwasem cytrynowym – rentgenowska analiza strukturalna, spektroskopia ATR-IR oraz XPS – praca H1.*
- *Zmiany strukturalne zachodzące w kompleksach Cu(II), Co(II) i Ni(II) z pochodnymi kwasu fenoksyoctowego – dyfrakcja i absorpcja promieniowania rentgenowskiego, spektroskopia ATR-IR, UV-Vis, badania magnetyczne, obliczenia DFT - prace H2, H3, H5.*

- *Charakterystyka strukturalna kompleksów Mn(II) z kwasami fenoksyoctanowymi – dyfrakcja promieniowania rentgenowskiego, spektroskopia ATR-IR, badania magnetyczne - praca H8.*
- *Synteza, charakterystyka strukturalna kompleksów Cu(II) z pochodnymi tiomocznika – spektroskopia ATR-IR, UV-Vis, EPR, EXAFS, XANES, obliczenia DFT – prace H4, H6, H7, H9.*
- *Zmiany strukturalne zachodzące w sferze koordynacyjnej kompleksów Cu(II) z pochodnymi tiomocznika – badania z wykorzystaniem spektroskopii UV-Vis – prace H6, H7, H9.*
- *Wpływ zmiany podstawników w cząsteczkach kompleksów Cu(II) z pochodnymi 1,3-dipodstawionego tiomocznika na ich właściwości biologiczne – prace H4, H6, H7, H9.*

Przechodząc do poszczególnych prac i nurtów badawczych wyróżnionych w ramach cyklu habilitacyjnego, w pracy oznaczonej jako H1 Autorka skupiła się na otrzymaniu oraz charakterystyce strukturalnej kompleksów ołowiu (II) i baru (II) z kwasem cytrynowym. Ligand ten w różnych stopniach uprotonowania występuje w licznych kompleksach z jonami metali, ponadto jest istotną, z punktu widzenia fizjologii, cząsteczką. Co ciekawe, pomimo badań licznych kompleksów kwasu cytrynowego z jonami metali Autorka znalazła niszę tematyczną dotyczącą wspomnianych kompleksów z Pb(II) i Ba(II). Habilitantka uzyskała kryształy tych związków i przeprowadziła ich analizę strukturalną wykazując zróżnicowaną deprotonację ligandu. Aniony cytrynianowe ulegały całkowitej deprotonacji lub deprotonacji ulegały dwie grupy karboksylowe. Zidentyfikowała też różnice w architekturze sieci krystalicznej obu kompleksów, gdzie między innymi rozkład przestrzenny atomów tlenu w kompleksie z Pb(II) uwidocznił pustkę w sąsiedztwie wielościanu koordynacyjnego PbO₆₋₉. W ocenie Recenzenta praca H1 mieści się w kontekście całości przedstawionego przez Habilitantkę osiągnięcia naukowego, jednakże tematycznie nieco „odstaje” od jego głównego nurtu.

W kolejnych pracach, oznaczonych jako H2, H3 i H5, dotyczących kompleksów otrzymanych na bazie pochodnych kwasu fenoksyoctowego oraz Cu(II), Co(II) i Ni(II) i scharakteryzowanych metodami XAS, dyfrakcyjnymi i spektroskopowymi, uzupełnionymi dodatkowo o obliczenia DFT. Związki te wykorzystywane są w rolnictwie jako substancje

bioaktywne w zwalczaniu chwastów dwuliściennych. Z uwagi na fakt, że substancje te ulegają biodegradacji w glebie, w stosunkowo krótkich przedziałach czasowych, szczegółowa charakterystyka struktury kompleksów tych związków z różnymi jonami ma duże znaczenie. Co więcej jony metali mogą modulować ich aktywność biologiczną. W swoich badaniach przedstawionych w pracach H2, H3 i H5 Habilitantka określiła trzy różne jednordzeniowe schematy koordynacyjne dla wszystkich badanych jonów dwuwartościowych. Co więcej, krystalizacja z N,N dimetyloformamidu pozwoliła jej na poznanie struktury bardziej złożonych kompleksów – dwurdzeniowego (z jonami Cu, Co, Ni) jak i sześciordzeniowego z manganem (II). Obserwacje te w mojej ocenie wnoszą nowe i ważne informacje do poznania schematów oddziaływań herbicydów z jonami metali, które w szerszej perspektywie wykorzystać można do projektowania nowych, bardziej skutecznych i zarazem mniej toksycznych związków. Warto też podkreślić, że warsztat badawczy (ATR-IR, UV-Vis, badania magnetyczne, analiza termiczna i elementarna oraz obliczenia DFT) wykorzystany przez Habilitantkę i jej współpracowników w tych pracach pozwolił w pełniejszy sposób opisać badane kompleksy. Warto też odnotować, że typowy zakres badań fizykochemicznych wsparty został pomiarami aktywności biologicznej testowanych herbicydów (2,4-D, MCPA) na modelowych liniach komórkowych, które w efekcie pozwoliły na wysnucie wniosku, że struktura ligandu fenoksyoctanowego oraz samego kompleksu nie wpływa na ich cytotoksyczność.

Kolejny obszar badawczy obejmujący analizę struktury kompleksów MCPA czy 2,4-D z Mn(II) omówiony został w pracy H8. Nie jest do końca zrozumiałe wydzielenie tej pracy z poprzedniego obszaru, gdyż w zasadzie Habilitantka podobnie jak w poprzednim obszarze wykorzystwała tu podobny aparat badawczy i skupiła się tu na badaniach strukturalnych. Co ciekawe w uzyskanym przez Habilitantkę, rekrytalizowanym z DMF, kompleksie Mn(II) z kwasem 4-bromofenyllooctowym wyparte zostały cząsteczki wody, co uwidoczniła struktura krystalograficzna. Powstały kompleks jest bardzo interesujący, rzecz można nawet unikalny, bowiem jony manganu występują jednorodnie na +2 stopniu utlenienia. Wykonane dla tego układu testy przeżywalności wybranych linii komórkowych w jego obecności wykazały brak efektu cytotoksyczności.

W kolejnym nurcie badań z cyklu habilitacyjnego omówionym w pracach H4, H6, H7 oraz H9 dr Drzewiecka-Antonik skupiła się na otrzymaniu i charakterystyce strukturalnej kompleksów na bazie pochodnych tiomocznika z Cu(II). Również i w tym przypadku

Habilitationka znalazła ciekawą niszę tematyczną. Kompleksy te są stabilne, wykazują potencjalnie właściwości przeciwpasożytnicze, przeciwbakteryjne oraz przeciwnowotworowe i cechują znaczącą zdolnością do przenikania przez membrany biologiczne. Habilitationka przeprowadziła w ramach tego cyklu prac syntezę 25 kompleksów z różnymi ligandami.

Dla układów tych nie udało się otrzymać kryształów o odpowiedniej zdolności dyfrakcyjnej, dlatego zastosowała zestaw komplementarnych technik badawczych (XAFS, EPR, UV-Vis, ATR-IR oraz analiza elementarna), który pozwolił jej opisać strukturę tych układów. Techniki te uzupełniają się i pozwalają opisać schemat koordynacji oraz parametry strukturalne. Jedynym, aczkolwiek drobnym mankamentem opisu osiągnięcia jest brak przykładowego dopasowania maksimów na widmie IR (np. dla pasm z widm przedstawionych na rysunku 10), co pozwoliłoby oszacować precyzję analizy. Wykorzystanie techniki EXAFS oraz obliczeń z wykorzystaniem teorii funkcjonałów gęstości pozwoliło zaproponować wiarygodne modele strukturalne.

Kolejny nurt badań wyróżniony przez Habilitationkę poruszony w pracach H6, H7, H9 dotyczył zmian strukturalnych zachodzących w sferze koordynacyjnej kompleksów Cu(II) z pochodnymi tiomocznika obserwowanych z wykorzystaniem spektroskopii UV-Vis. Badania prowadzone między innymi z wykorzystaniem metody odbiciowej przy pomocy sfery całkującej pozwoliły na określenie geometrii strefy koordynacyjnej. Wykazano między innymi, że kompleksy charakteryzują się zróżnicowaną geometrią zarówno płaską kwadratową jak i tetraedryczną. Co ciekawe rozpuszczenie kompleksów indukowało w zależności od rozpuszczalnika kolejne zmiany strukturalne.

Ostatni nurt tematyczny dotyczący wpływu zmiany podstawników w cząsteczkach kompleksów Cu(II) z pochodnymi 1,3-dipodstawionego tiomocznika na ich właściwości biologiczne ujęty został w pracach H4, H6, H7, H9. W ramach tego nurtu badań Habilitationka chciała połączyć aktywność biologiczną (antybakteryjną wobec opornych szczepów bakteryjnych, przeciwnowotworową czy przeciwwirusową) ze strukturą badanych kompleksów Cu(II). Wyniki tych badań potencjalnie mogą być wykorzystane w projektowaniu nowych leków.

Prace składające się na oceniane osiągnięcie naukowe zostały dostrzeżone przez środowisko naukowe i zgodnie ze stanem na dzień 27 marca 2024 roku w bazie Scopus odnotowano, po odliczeniu autocytowań własnych, łącznie 77 razy.

W ocenie Recenzenta prace te mają znaczący wpływ na postęp w badaniach biologicznie aktywnych kompleksów z jonami metali dwuwartościowych. Warto też zauważyć, że zastosowany w ramach ocenianego osiągnięcia naukowego warsztat badawczy był bogaty i komplementarny. Połączenie technik dyfrakcyjnych, spektroskopii XAS oraz spektroskopii optycznych wspartych dodatkowo metodami obliczeniowymi i testami cytotoksyczności pozwoliło precyzyjnie opisać strukturę badanych kompleksów, schematy koordynacyjne, stopnie utlenienia atomów centralnych i ich toksyczność. Wiedza ta może być wykorzystana zarówno w projektowaniu nowych, bardziej efektywnych i mniej toksycznych środowiskowo herbicydów a także w projektowaniu nowych leków.

2. *Opinia o aktywności naukowej*

Na wstępie tego punktu recenzji chciałbym zauważyć, że biorąc pod uwagę szczegółowy zapis w art. 221 ust 8., który mówi, że: *Recenzenci, w terminie 8 tygodni od dnia doręczenia im wniosku, oceniają, czy osiągnięcia naukowe osoby ubiegającej się o stopień doktora habilitowanego odpowiadają wymaganiom określonym w art. 219 ust. 1 pkt 2, i przygotowują recenzje*, przedstawiona więc poniżej ocena aktywności naukowej stanowi jedynie uzupełnienie opinii na temat osiągnięcia wymaganej w procedurze o nadanie stopnia doktora habilitowanego. W ocenie Recenzenta jednak warto ją przytoczyć, aby pokazać osiągnięcie naukowe przedstawione przez dr Aleksandrę Drzewiecką-Antonik na tle jej dotychczasowej aktywności naukowej.

Pozostały dorobek naukowy Habilitantki wskazany w dokumentacji obejmuje 28 publikacji, które ukazały się w czasopiśmie międzynarodowych o wartościach współczynnika wpływu (IF) od 0,8 do 6,7. Warto tu też odnotować, że dr Drzewiecka-Antonik jest pierwszym autorem w 8 pracach z tej listy. Pozostały dorobek naukowy obejmujący zarówno wystąpienia konferencyjne jak i aktywność grantową w przypadku dr Drzewieckiej-Antonik również prezentuje się dobrze. Habilitantka współpracowała z licznymi krajowymi i zagranicznymi grupami badaczy, swoje badania prowadziła w innych jednostkach, w tym realizując projekty pomiarowe w ośrodkach synchrotronowych w kraju i za granicą.

Można więc stwierdzić, że dr Drzewiecka-Antonik, zgodnie z zapisami ustawowymi, wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej jednostce naukowej.

3. Podsumowanie i wnioski końcowe

Reasumując niniejszą opinię stwierdzam, co następuje:

Osiągnięcie naukowe dr Drzewiecka-Antonik zatytułowane „*Struktura kompleksów metali z bioaktywnymi ligandami organicznymi*”, na które składa się cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych spełnia wymagania ustawowe określone w art. 219 ust. 1 pkt 2.

Przedstawione przez dr Drzewiecką-Antonik osiągnięcie naukowe stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki fizyczne w rozumieniu ustawy, a w szczególności wnosi nową i ważną wiedzę z obszaru struktury i właściwości kompleksów substancji biologicznie aktywnych z jonami metali dwuwartościowych. Prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały dostrzeżone i spotkały się ze odzewem w środowisku naukowym.

Wnioskuje tedy o nadanie doktor Aleksandrze Drzewieckiej-Antonik stopnia naukowego doktora habilitowanego w dyscyplinie nauki fizyczne w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych.