

Poznań, dnia 30 marca 2026 roku

Prof. dr hab. Tomasz Pospieszny
Zakład Produktów Bioaktywnych

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr KAROLINY KOPROWSKIEJ
pt. „*Nowe metody znakowania związków o znaczeniu biologicznym znacznikami*
***fluorescencyjnymi i metalokarbonylowymi*”**
wykonanej w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego
pod kierunkiem dr hab. Bogny Rudolf, prof. UŁ
promotor pomocniczy dr hab. Anna Wrona-Piotrowicz, prof. UŁ

Obecne badania w dziedzinie chemii organicznej wykraczają poza samo rozwijanie nowych strategii syntezy i skupiają się na świadomym projektowaniu struktur molekularnych o konkretnych, użytecznych właściwościach. W centrum zainteresowania znajdują się zwłaszcza związki biologicznie aktywne, które mogą mieć zastosowanie terapeutyczne. Dąży się przy tym do uzyskania cząsteczek cechujących się nie tylko wysoką aktywnością, lecz także optymalnymi właściwościami farmakokinetycznymi, co zwiększa ich potencjał aplikacyjny w obszarze medycyny i farmacji. Ciągła ewolucja mikroorganizmów, które wykazują coraz większą odporność na stosowane środki farmakologiczne sprawia, że poszukiwanie nowych, bardziej skutecznych leków zwalczających patogeny chorobotwórcze jest niezwykle uzasadnione.

Do obiecującej grupy takich związków należą znaczniki metalokarbonylowe, które są łatwo wykrywalne np. metodą spektroskopii w podczerwieni. Znaczniki badane przez Doktorantkę zawierają w swojej strukturze fragment metalokarbonylowy oraz ligand (di)bromomaleimidato, zdolny do reakcji z biomolekułami posiadającymi grupy tiolowe. W recenzowanej pracy wykorzystano jedną z metod modyfikacji białek, polegającą na wbudowaniu pochodnej maleimidu w mostek disiarczkowy.



Uzyskane metalokarbonylowe pochodne ditiomaleimidu pod wpływem promieniowania widzialnego ulegają fotodegradacji co wiąże się z rozpadem fragmentu metalokarbonylowego, i prowadzi do powstania *N*-niepodstawionych pochodnych ditiomaleimidu o właściwościach fluorescencyjnych. Wyniki badań biologicznych wskazały, że związki zawierające fragment metalokarbonylowy wykazują działanie cytotoksyczne wobec komórek nowotworowych, zaś ich odpowiedniki pozbawione tego fragmentu pozostają nietoksyczne. Warto podkreślić, że w Katedrze Chemii Organicznej Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem prof. UŁ dr hab. Bogny Rudolf od wielu lat prowadzone są badania związane z syntezą pólсандwiczowych kompleksów metaloorganicznych metali przejściowych. Dlatego też obrany przez Panią mgr Karolinę Koprowską cel pracy doktorskiej polegający na znakowaniu związków o znaczeniu biologicznym znacznikami fluorescencyjnymi i metalokarbonyłowymi, w moim odczuciu, jest w pełni uzasadniony.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska została opracowana w klasycznej formie. Praca składa się następujących części: Streszczenia w języku polskim (1 strona), Streszczenia w języku angielskim (1 strona), Celu pracy (2 strony), Części literaturowej (54 stron), Części badawczej (65 stron), Podsumowania (3 strony), Części eksperymentalnej (21 stron), Bibliografii obejmującej 159 pozycji (10 stron) oraz Dorobku naukowego (7 stron).

Na dorobek naukowy Doktorantki składają się 2 opublikowane prace oryginalne, z czego 1 wchodzi w skład dysertacji: *Dalton Transaction*, **2025**, 54, 16864-16875, IF 3.3, 140 pkt.. Drugą pracą jest artykuł opublikowany w *Molecules*, **2022**, 27(12), 1-12. Ponadto Doktorantka jest współautorką 9 komunikatów posterowych na konferencjach krajowych i 7 na konferencjach międzynarodowych. Warto podkreślić, że Autorka pracy wygłosiła także trzy komunikaty ustne w tym jeden na zaproszenie. Doktorantka była także kierowniczką projektu IDUB w 2025 roku. Otrzymała również nagrodę przyznawaną przez Gdańskie Towarzystwo Naukowe za najlepszą prezentację badań własnych i wyróżnienie Łódzkiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Chemicznego za wyróżniające się wyniki podczas



prezentacji plakatowej. Uważam, że powyższe wskaźniki świadczą o dobrym poziomie prezentowanych prac naukowych i stanowią podstawę do postępowania związanego z nadaniem stopnia naukowego doktora nauk chemicznych.

W części literaturowej Doktorantka omówiła i w przekonujący sposób przedstawiła wybrane metody znakowania biocząsteczek (w tym biokoniugacji i reakcji bioortogonalnych), bioobrazowanie oraz wybrane znaczniki cząsteczek biologicznie aktywnych (pochodne maleimidu, kompleksy metaloorganiczne, pochodne pirenu). Z dużym zainteresowaniem prześledziłem opis biokoniugacji oraz reakcji bioortogonalnych, które to prace zostały wyróżnione Nagrodą Nobla z chemii w 2022 roku (Carolyn Bertozzi, Morten Meldal, Karl Barry Sharpless). Fakt ten dodatkowo świadczy o aktualności badań Doktorantki.

Część badawcza stanowi drugą i zarazem najważniejszą część rozprawy. Doktorantka skrupulatnie opisuje: (1) syntezę *N*-niepodstawionych oraz metalokarbonylowych pochodnych maleimidu i sukcyimidu wraz z ich charakterystyką spektroskopową; (2) zastosowanie *N*-niepodstawionych bromomaleimidów oraz ich metalokarbonylowych pochodnych w reakcjach modyfikacji biomolekuł – insuliny i lizozymu (warto odnotować, że ta część badań została wykonana pod opieką prof. Michèle Salmain oraz dr Nathalie Fischer-Durand podczas stażu w laboratorium Institut Parisien de Chimie Moléculaire); (3) badania aktywności biologicznej bromomaleimidów oraz ich metalokarbonylowych pochodnych (współpraca z dr hab. Sylwią Michlewską z Pracowni Obrazowania Mikroskopowego i Specjalistycznych Technik Biologicznych Wydziału BiOŚ UŁ). Ta część badań stanowiła również rdzeń publikacji *Dalton Transactions*, **2025**, *54*, 16864-16875.

Kolejne badania obejmowały syntezę, charakterystyką spektroskopową i właściwości absorpcyjne oraz emisyjne nowych znaczników fluorescencyjnych opartych na strukturze pirenu zawierających fragment cyklooktynu i maleimidu. Badania te ze względu na obecność

wiązania potrójnego w cząsteczce cyklooktynu umożliwiły przeprowadzenie reakcji typu „click” wykorzystywanych w chemii bioortogonalnej, których celem jest otrzymanie biokoniugatów o różnym znaczeniu biologicznym.

Z obowiązku Recenzenta muszę wymienić błędy i niedociągnięcia, które dostrzegłem w pracy. Pragnę jednak podkreślić, że wymienione poniżej uwagi w żaden sposób nie wpływają na moją pozytywną ocenę pracy. Wraz z intrygującymi mnie pytaniami podaję je poniżej:

- 1) Tabele należy podpisywać nad, a nie pod tabelą (np. str. 19, 38 etc.);
- 2) w Tabeli 2 w opisach reakcji CuAAC oraz SPAAC widnieje podpis „reakcje cykloaddycji alkenów z azydkami” podczas gdy są to reakcje alkinów z azydkami;
- 3) oznaczenia podstawników powinny być w indeksie górnym, a nie dolnym (R^1 , R^2 , nie R_1 , R_2);
- 4) między symbolem pierwiastka i jego wartościowością nie powinno być spacji np. Cu (I) (str. 42);
- 5) na Schemacie 18 na stronie 48 nad strzałką jest przedstawiony błędny wzór chlorowodoru estru etylowego cysteiny;
- 6) na Rysunku 23, str. 50 podpis pod strukturą pirenu uważam za zbędny;
- 7) na Schematach 24 i 25 str. 68, 69 oraz w tekście na str. 73 jest błędnie zastosowany skrót cysteiny (Cys). Wzór przedstawia ester metylowy *N*-acetylocysteinę (dobrze zresztą opisany w tekście);
- 8) nie wszystkie skróty używane w tekście znalazły się w Wykazie skrótów np. DTM-Cys, TM-Cys etc.;
- 9) dlaczego we wzorze $C_{10}H_{12}N_2O_5SH$ atom wodoru przy atomie siarki jest wyszczególniony?;
- 10) w jakim położeniu – aksjalnym czy ekwatorialnym - znajdują się atomy siarki w produktach DTM-Gluc i Fp-DTM-Gluc?



- 11) w jaki sposób może Pani wytłumaczyć tworzenie zredukowanej formy Fp-DTS-Ins?
- 12) w badaniach używała Pani reakcji Mitsunobu. Reakcja ta zachodzi z inwersją konfiguracji. Czy w przypadku reakcji przedstawionych na Schemacie 35 czy 37 (str. 108 i 112) mogło w ogóle dojść do inwersji konfiguracji? Czy mogłaby Pani przedstawić mechanizm tej reakcji?
- 13) w reakcji przedstawionej na Schemacie 41 (str. 128) dochodzi do eliminacji cząsteczki azotu. Czy mogłaby Pani zaproponować mechanizm tej reakcji?
- 14) czy prowadziła Pani badania związane z modelowaniem molekularnym (może próby) otrzymanych związków? Jestem szczególnie zaintrygowany strukturą związku Py-ester-BCN-AZT i chciałbym się dowiedzieć w jaki sposób połączone są pierścienie cyklootanowy i triazolowy. Czy mogłaby Pani zaproponować model molekularny tego połączenia?

Podsumowując mogę z całą stanowczością stwierdzić, że uzyskane przez Doktorantkę wyniki badań są oryginalne i wartościowe. Wskazuje na nade wszystko tematyka konferencji krajowych i międzynarodowych, w których Doktorantka aktywnie uczestniczyła. Uważam, że praca doktorska mgr Karoliny Koprowskiej spełnia formalne i zwyczajowe wymagania stawiane dysertacjom doktorskim i na tej podstawie stwierdzam, że niniejsza rozprawa spełnia warunki ujęte w art. 13 pkt.1 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym z 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789), jak również warunki ujęte w art. 187, ust. 1-4 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. z 2023r. poz. 742 ze zm.). Na tej podstawie wnoszę do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw Stopni Naukowych w Dyscyplinie Nauki Chemiczne o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie mgr Karoliny Koprowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Andrzej Rosprawy 30-02 2026

