

Poznań, dnia 16 lutego 2023 roku

Recenzja pracy doktorskiej G. Dinesha Kumara
„*Diketopyrrolopyrrole-based fluorescent probes for cations*”

Rozpoznanie molekularne jest jednym z fundamentalnych zjawisk warunkujących życie na Ziemi, a jednym z jego przejawów jest specyficzność substratowa enzymów i zróżnicowana aktywność biologiczna enancjomerów.

W przypadku chemii supramolekularnej rozpoznanie molekularne, obecnie ukierunkowane na detekcję określonych indywiduów chemicznych, jest zagadnieniem kluczowym. Powiązanie rozpoznania molekularnego z różnymi szlakami sygnałowymi, takimi jak zmiana koloru, fluorescencja, przewodnictwo, pozwala na projektowanie i syntezę sensorów chemicznych dla specyficznych analitów. Detekcja tychże w obecności innych, nierzadko o bardzo zbliżonej strukturze i właściwościach, jest kluczowa nie tylko dla chemii, ale także dla dziedzin takich jak biologia i medycyna. Wprawdzie twierdzenie, że bez rozpoznania molekularnego kationów chemia supramolekularna (czy też bardziej specyficznie – chemia sensorów), nie rozwinęła by się w dziedzinę, którą znamy obecnie jest zbyt daleko idące, tym niemniej (z historycznego punktu widzenia) kationy stanowiły te indywidua chemiczne, bez kompleksowania których nie doszłoby do odkrycia tak fundamentalnych dla chemii związków jakimi są etery koronowe.

Praca doktorska G. Dinesha Kumara „*Diketopyrrolopyrrole-based fluorescent probes for cations*”, której promotorem jest prof. dr hab. Daniel T. Gryko z Instytutu Chemii Organicznej PAN wpisuje się w trend poszukiwania nowych efektywnych sensorów związków o znaczeniu biologicznym. Założeniem tej pracy było, z jednej strony, zaprojektowanie nowych sond kationów metali, które pełnią istotne role w organizmie (sód, potas, lit, cynk), a z drugiej praktyczne wykorzystanie właściwości fluorescencyjnych badanych związków w bioobrazowaniu. Badania eksperymentalne przeprowadzone przez Doktoranta są częścią wieloletnich prac prowadzonych w zespole Promotora, dotyczących, m.in. syntezy nowych barwników funkcjonalnych

Prof. dr hab. Marcin Kwit
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań
tel. +48 61 829 16-89
Marcin.Kwit@amu.edu.pl

www.stereochemia.amu.edu.pl

i opracowywania fluoroforów do obrazowania optycznego. Otrzymane sensory mają strukturę modułową, bazującą na szkielecie diketopirolopirolu – syntonie, którego modyfikacje i zastosowania są intensywnie badane w zespole kierowanym przez Promotora.

Podstawę recenzowanej rozprawy doktorskiej stanowi monotematyczny cykl publikacji, opatrzony komentarzem Autora. Cykl ten obejmuje trzy wieloautorskie artykuły opublikowane w latach 2022-2023 w czasopismach z listy Journal Citation Reports (*Chemistry An Asian Journal*, *Chemical Communications* i *Organic & Biomolecular Chemistry*). Z recenzenckiego obowiązku dodam, że rozprawa liczy 304 strony i składa się z trzech zasadniczych części: wstępu literaturowego poprzedzonego streszczeniami, krótką biografią Autora wraz ze spisem osiągnięć naukowych (całość liczy 29 stron), podsumowania badań własnych i wniosków wraz z bibliografią (18 stron). Rozprawę zamyka zbiór wspomnianych oryginalnych prac badawczych oraz oświadczenia Doktoranta i innych współautorów prac określające indywidualny wkład każdego z nich w ich powstanie.

Poza publikacjami będącymi podstawą doktoratu, znalazłem w bazie Scopus jeszcze jedną pracę współautorstwa Doktoranta (*European Journal of Organic Chemistry*, 2019 r.), o której nie wspomina w swoich osiągnięciach naukowych. Dodam jeszcze, że aktywność Doktoranta w popularyzacji rezultatów swoich prac na konferencjach przedstawia się nad wyraz skromnie (2 wystąpienia konferencyjne).

Biorąc pod uwagę jak obszerną tematyką są badania zastosowań sensorów fluorescencyjnych w detekcji jonów metali, rozpoczynający rozprawę wstęp literaturowy jest bardzo oszczędny, podobnie jak i omówienie, w odniesieniu do aktualnego stanu wiedzy, badań własnych. Zdaję sobie, jednakże sprawę, że może to być podyktowane obowiązującymi w Instytucie zaleceniami.

Generalnie, badane przez Doktoranta sondy są C- i N-podstawionymi pochodnymi 1,4-diketopirolo[4,3-c]pirolu (DPP), o symetrii trywialnej. Pierwsza praca opisuje syntezę i właściwości sond zawierających (aza)etery koronowe. Wprawdzie parametry geometryczne eteru koronowego zdają się być odpowiednie do kompleksowania jonów potasu (sodu) to dopiero zmiana łącznika aromatycznego i/lub kationu powoduje znaczące zwiększenie intensywności emisji i przesunięcie jej w kierunku dłuższych fal. Widoczne zmiany właściwości optycznych sensorów wymagają dużych nadmiarów odpowiednich kationów, dlatego postulowane przez Doktoranta zastosowanie ich jako potencjalnych sond fluorescencyjnych jest dosyć optymistyczną prognozą.

Podobna koncepcja – połączenia diketopirolopirolu z eterem koronowym, a właściwie lariatowym, pozwoliło na otrzymanie czułych na potas sond, charakteryzujących się wysokimi wydajnościami kwantowymi fluorescencji, przesuniętej hisochromo względem wolnego liganda. Z kolei obecność grupy Ph_3P^+ umożliwia akumulację sondy w mitochondriach komórek, co w efekcie może być wykorzystane do określenia stężenia jonów potasu w komórkach.

Fragment dipikoliloaminy jest odpowiedzialny za wiązanie jonów cynku lub kadmu w ostatniej grupie badanych przez Doktoranta związków. Detekcja jonów cynku w obecności jonów kadmu (*i vice versa*) jest problem nietrywialnym. Specyficzne zmiany właściwości optycznych wywołane obecnością jonów cynku Doktorant uzyskał wprowadzając do cząsteczki fragment morfoliny. Również w przypadku badanych w tej części pracy związków, obecność grupy Ph_3P^+ umożliwia akumulację sondy w mitochondriach komórek.

Lektura dysertacji nasuwa pytanie o wpływie (lub jego braku) przeciw jonu na obserwowane właściwości optyczne. Ponadto – w zastosowaniach biologicznych istotnym parametrem jest kwestia powinowactwa liganda do określonego jonu, które powinno być wystarczająco wysokie by umożliwić detekcję, ale nie na tyle duże by wprowadzać zaburzenia w badanym układzie.

Jak już nadmieniałem, prace, wchodzące w skład rozprawy zostały już poddane ocenie, stąd rolą recenzenta właściwie jest oszacowanie wkładu Doktoranta w ich powstanie.

Załączone oświadczenia współautorów publikacji wskazują na wiodący wkład Autora w powstanie prac będących podstawą dysertacji. Dotyczy to zarówno opracowania (czy raczej współopracowania koncepcji) jak i wykonania części prac eksperymentalnych. Warto nadmienić, że we wszystkich publikacjach Pan G. Dinesh Kumar jest pierwszym autorem. Liczba prac wchodzących w skład rozprawy nie jest może imponująca, ale należy brać pod uwagę, że badania opisane w tychże pracach są wielowątkowe, angażujące różne techniki i różne ośrodki naukowe. Stąd publikacje mają charakter wieloautorski, a synteza, w tych przypadkach, może być tym najmniej czasochłonnym etapem. Można oczywiście dywagować, który fragment pracy jest istotniejszy dla pełnego oglądu całości, ale jest to niepotrzebne. Warto brać pod uwagę, że bez syntezy, bez związków, pozostałe badania nie miałyby racji bytu. Ten aspekt jest nierzadko (niestety) negowany.

Zgodnie z przedstawionymi oświadczeniami, Doktorant był nie tylko osobą odpowiedzialną za syntezę, ale również uczestniczył w badaniach biologicznych, co świadczy o chęci rozszerzenia horyzontów.

Reasumując, wyniki badań, w których uczestniczył Doktorant i bezpośrednio związane z realizowaną pracą zostały opublikowane w trzech pracach zamieszczonych w czasopiśmie z tzw. Listy JCR. Jest to wynik dobry jak na etap kariery naukowej Doktoranta. Prace te, opatrzone komentarzem, stanowią również podstawę pracy doktorskiej. Otrzymane wyniki stanowią wkład do chemii sond fluorescencyjnych i jak słusznie zauważają autorzy jednej z prac – mogą stanowić podstawę do badań ukierunkowanych na opracowanie bardziej selektywnych i efektywnych układów.

Przedłożona rozprawa doktorska G. Dinesha Kumara spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz.U. z 2021 r. poz. 478 z

późn. zm.) i w związku z powyższym rekomenduję Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej PAN dopuszczenie mgr. G. Dinesha Kumara do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Marcin Florjanczyk