

**CENTRUM BADAŃ MOLEKULARNYCH I MAKROMOLEKULARNYCH**  
*POLSKA AKADEMIA NAUK*  
*Zakład Chemii Heteroorganicznej*  
90-363 Łódź, Sienkiewicza 112

Tel.: (+48-42) 680-32-34  
Fax: (+48-42) 684-71-26  
E-mail: [draj@cbmm.lodz.pl](mailto:draj@cbmm.lodz.pl)

Prof. dr hab. Józef Drabowicz

**UNIWERSYTET HUMANISTYCZNO-PRZYRODNICZY**  
**im. JANA DŁUGOSZA w CZĘSTOCHOWIE**

*Institut Chemii*

Al. Armii Krajowej 13/15, 42-200 Częstochowa

E-mail: [j.drabowicz@ajd.czyst.pl](mailto:j.drabowicz@ajd.czyst.pl)

---

Łódź 07.01.2021

**OCENA**

*rozprawy doktorskiej mgr. Joanny Strumiłło*

*pt. „Wpływ melatoniny i resweratrolu na zmiany struktury i funkcji dehydrogenazy aldehydu 3-fosfoglicerynowego i dehydrogenazy mleczanowej indukowane reaktywnymi formami tlenu i azotu”*

*Promotor: prof. dr hab. Mieczysław Puchała*

*Promotor pomocniczy: dr hab. Aleksandra Rodacka*

Oparty na gwałtownym rozwoju technologicznym postęp cywilizacyjny, którego jesteśmy beneficjentami/uczestnikami, owocuje między innymi znaczącym wydłużeniem średniej długości naszego życia. Jego konsekwencją jest pojawienie się chorób określanych ogólnie jako “Choroby związane z wiekiem”. Coraz powszechniejsze ich występowanie zaczyna stanowić duży problem społeczny otwierający jednocześnie istotne wyzwanie dla współczesnej nauki, w szczególności nauk biologiczno-medycznych. Jako społeczeństwo oczekujemy bowiem od nich określenia przyczyn występowania tego typu schorzeń i dostarczenia leków pozwalających na wyeliminowanie, lub przynajmniej, zminimalizowanie ich efektów. Bardzo często starzeniu towarzyszą schorzenia neurodegeneracyjne jakimi są np. choroby: Alzheimera i Parkinsona czy stwardnienie zanikowe boczne w przypadku których stres oksydacyjny i nitrozacyjny jest uznawany za jedną z przyczyn ich powstawania. Jest on wynikiem zaburzenia równowagi pomiędzy procesami generowania i usuwania w komórce tzw. reaktywnych form tlenu i azotu (określane jako RFT i RFA) przez biocząsteczki o właściwościach antyoksydacyjnych. Celem dla RFT i RFA w komórce

są wszystkie komórkowe makrocząsteczki, w tym białka, których oksydacyjne modyfikacje stanowią swoisty marker przebiegu tego typu chorób neurodegeneracyjnych a ich wystąpienie jest jedną z przyczyn dysfunkcji i śmierci komórek nerwowych. Dlatego badania skutków oksydacyjnych modyfikacji i uszkodzeń białek w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych stanowi bardzo istotny problem badawczy ponieważ ich wyniki powinny być pomocne w poszukiwaniu skutecznych metod zapobiegania i leczenia, tych jak dotąd nieuleczalnych chorób.

Do tego nurtu prac metodologicznych, istotnych z punktu widzenia zadań jakie stoją aktualnie przed biofizyką molekularną i medyczną, należą badania opisane w rozprawie doktorskiej Pani mgr Joanny Strumillo. Zrealizowana ona została w Zakładzie Radiobiologii Katedry Biofizyki Molekularnej UŁ, w ramach Stacjonarnego Studium Doktoranckiego Genetyki Molekularnej, Cytogenetyki i Biofizyki Medycznej UŁ, pod kierunkiem promotora rozprawy Pana prof. dr hab. Mieczysława Puchały oraz pod bezpośrednią opieką naukową Pani dr hab. Aleksandry Rodackiej, która pełni rolę promotora pomocniczego.

Recenzowana rozprawa doktorska to starannie przygotowane opracowanie edytorskie składające się z liczącego 35 stron wydruku komputerowego uzupełnionego wydrukami 3 publikacji współautorstwa Doktorantki oraz kopiami „Załączników-Oświadczeń współautorów publikacji [promotora, promotora pomocniczego, prof. dr hab. Grzegorza Bartosza, dr. Eligiusza Serafina, dr Katarzyny Nowak oraz dr. hab. prof. UŁ Anity Krokosz].

Otwierający opracowanie edytorskie wydruk komputerowy został podzielony formalnie na 10 fragmentów. W pierwszym z nich (1 strona druku) podane zostały podstawowe informacje o pracy doktorskiej (dane bibliograficzne 3 publikacji „doktorskich” opublikowanych kolejno w *Bochimica et Biophysica Acta*, *International Journal of Radiation Biology* oraz *Journal of Physical Chemistry* (ich sumaryczny IF wynosi 9.236) oraz informacja o środkach finansowych wykorzystanych w trakcie realizacji rozprawy (fragmenty badań były przeprowadzone w ramach grantu NCN No. 2012/05/B/NZ1/00701). Na kolejnych 4 stronach tekstu zatytułowanego „Wprowadzenie teoretyczne” Doktorantka przekazała w telegraficznym skrócie, ale wystarczająco czytelnie, podstawowe informacje o chorobach neurodegeneracyjnych, stresie oksydacyjnym, reaktywnych formach tlenu i azotu oraz szczególnej roli dehydrogenazy aldehydu 3-fosfoglicerynowego (GAPDH) w patomechanizmie chorób neurodegeneracyjnych. Te informacje zostały uzupełnione danymi na temat struktury modelowych przeciwutleniaczy [resweratrolu (3,5,4'-trihydroksystilbenu), *trans*-3,3',5,5'-tetra hydroksy-4'-metoksytyllobenu oraz melationiny] użytych w trakcie realizacji rozprawy doktorskiej oraz ich roli w przebiegu chorób



neurodegeneracyjnych. Na kolejnych niespełna pięciu stronach wydruku komputerowego Doktorantka przedstawiła w dwóch zdaniach „Cel pracy”(podrozdział oznaczony numerem 3) oraz „Główne założenia i zastosowane metody badawcze” (podrozdział oznaczony numerem 4). Z pozostałych 23 stron wydzieliła Doktorantka tekst zatytułowany „Dyskusja najważniejszych wyników”. Omówione w nim zostały najistotniejsze wyniki badań opisanych w 3 publikacjach stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej. Dotyczyły one kolejno:

- a) wpływu RFT i RFA na funkcję i strukturę dehydrogenazy aldehydu 3-fosfoglicerynowego (GAPDH) i dehydrogenazy mleczanowej (LDH)
- b) roli melationiny, resweratrolu i *trans*-3,3',5,5'-tetra hydroksy-4'-metoksystilbenu w indukowanych przez RFT i RFA zmianach funkcji i struktury dehydrogenazy aldehydu 3-fosfoglicerynowego (GAPDH) i dehydrogenazy mleczanowej (LDH)
- c) prooksydacyjnych właściwości melationiny i resweratrolu
- d) antyoksydacyjnych właściwości melationiny i resweratrolu

Ten fragment opracowania kończy się kolejno ponad jednostronicowym tekstem zatytułowanym „Podsumowanie i wnioski”, dwustronicowym „Streszczeniem” i jego angielskim tłumaczeniem oraz liczącym 62 pozycje spisem „Literatury”. Na końcowych 3 stronach wydruku komputerowego Doktorantka zestawiła pozostały dorobek naukowy [jest to lista 4 publikacji oryginalnych (jedna z nich opublikowana została w „Nature”- ich łączny IF wynosi 55.306), jednego opracowania monograficznego oraz 15 prezentacji konferencyjnych których jest współautorką.

Przygotowanie omówionego powyżej opracowania edytorskiego wynika z decyzji Doktorantki i Promotorów aby pracę doktorską przedstawić w alternatywnej formule którą dopuszcza znowelizowana Ustawa o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. (Dz.U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595). Zgodnie z tą nowelizacją [ogłoszoną w dnia 2 grudnia 2014 r. ( Dz. U. RP z dnia 22 grudnia 2014, pozycja 1852)] rozprawa doktorska może mieć formę (cytat fragmentu ustępu 2 Art. 13) “.....*spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych lub przyjętych do druku w czasopismach naukowych, określonych przez ministra właściwego do spraw nauki na podstawie przepisów dotyczących finansowania nauki, jeżeli odpowiada warunkom określonym w ust. 1.*” Realizacja rozprawy w alternatywnej formule zwalnia więc Doktoranta z potrzeby przygotowania “tradycyjnej” rozprawy doktorskiej. Natomiast rola recenzenta rozprawy nie ulega zmianie. I dlatego jako recenzent opracowania edytorskiego Pani mgr. Joanny Strumiłło powinienem odpowiedzieć czy uzasadniona jest opinia, że komentowane tam wyniki badań eksperymentalnych oraz dyskutowane metody

modelowania molekularnego opisane uprzednio w trzech publikacjach oryginalnych świadczą, że Doktorantka zrealizowała pod opieką promotora i promotora pomocniczego (i tutaj cytuję ustęp 1 Art. 13 zmodyfikowanej ustawy) ”..... *oryginalne rozwiązanie problemu naukowego* oraz wykazała (i tu kolejny cytat).... *ogólną wiedzę teoretyczną w danej dyscyplinie naukowej ...i .....umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.....*”.

Na jednoznaczną odpowiedź w kwestii “*wystarczającej oryginalności rozwiązywanego problemu naukowego*” pozwala mi fakt opublikowania wyników opisanych w rozprawie doktorskiej w formie 3 publikacji oryginalnych w cieszących się wysoką renomą środowiska, wspomnianych powyżej, czasopismach naukowych. Natomiast zapoznanie się z tymi publikacjami pozwala na stwierdzenie, że Doktorantka posiada “*ogólną wiedzę teoretyczną*” w zakresie biofizyki molekularnej i elementów chemii bioorganicznej, o czym świadczy realizacja eksperymentalnych elementów założonego programu badawczego oparta na bardzo umiejętnym wykorzystaniu radiacyjnej, enzymatycznej lub chemicznej metody generowania reaktywnych form tlenu (RFT-rodnik hydroksylowy,  $\cdot\text{OH}$ , rodnik ponadtlenkowy,  $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) i azotu (RFA – tlenek azotu) oraz dostępnych metod biofizycznych i modelowania molekularnego do:

- a) zbadania wpływu reaktywnych form tlenu (RFT) i reaktywnych form azotu (RFA) na dehydrogenazę aldehydu 3-fosfoglicerynowego (GAPDH) i dehydrogenazę mleczanową (LDH)
- b) określenia roli melatoniny oraz resweratrolu oraz *trans*-3,3',5,5'-tetra hydroksy-4'-metoksytylbenenu jako związków mogących zapobiegać oksydacyjnym modyfikacjom i uszkodzeniom wybranych enzymów

Zapoznanie się z „Oświadczeniem promotorów rozprawy” oraz pozostałych współautorów publikacji oryginalnych, pozwala natomiast na wyrażenie opinii, że Doktorantka posiada w wystarczającym zakresie (cytat z Ustawy ), „.....*umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.....*”.

Opisane w 3 publikacjach oryginalnych wyniki zostały przedstawione w sposób wyczerpujący i klarowny we fragmencie opracowania komputerowego zatytułowanym „Podsumowanie i wnioski”. Zwalnia to piszącego z ponownego ich wyliczania w tym fragmencie opinii. Do najważniejszych należy zaliczyć moim zdaniem określenie stopnia i rodzaju uszkodzeń strukturalnych i funkcjonalnych badanych enzymów pod wpływem RFT i RFA oraz wykazanie anty- i prooksydacyjnych właściwości resweratrolu i melatoniny. Podobnie należy ocenić wykazanie, że stopień destrukcji badanych białek w obecności resweratrolu lub melatoniny zależy



od stopnia asocjacji tych przeciwutleniaczy do enzymów oraz wyjaśnienie ich roli w ochronie białek przed działaniem produktów radiolizy wody. Istotne znaczenie ma również obserwacja, że rodnik ponadtlenkowy wykazuje znacznie mniejszą efektywność w uszkodzeniach dehydrogenazy aldehydu 3-fosfoglicerynowego (GAPDH) niż rodniki resweratrolowe co świadczy o prooksydacyjnych właściwościach tego związku w warunkach gdy generowany jest jedynie rodnik ponadtlenkowy.

Reasumując moją ocenę stwierdzam, że przedstawione do oceny opracowanie spełnia wszystkie wymogi stawiane przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 ((Dz.U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595) wraz ze zmianami wprowadzonymi to tej Ustawy przez Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 2 grudnia 2014 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. RP z dnia 22 grudnia 2014 r. Poz. 1852) roku pracom doktorskim i wnoszę do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego ds stopni naukowych w dyscyplinie nauk biologicznych o dopuszczenie Pani mgr Joanny Strumiłło do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

