



POLITECHNIKA ŁÓDZKA
INSTYTUT CHEMII
OGÓLNEJ I EKOLOGICZNEJ

Żeromskiego 116, 90-924 Łódź,
Tel: 42-631-31-51,

prof. dr hab. inż. Zbigniew J. Kamiński,
e-mail: zbigniew.kaminski@p.lodz.pl

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr inż. Aleksandry Matkowskiej

Przedmiotem recenzji jest rozprawa doktorska zatytułowana „4-*N*-podstawione pochodne 5-azacytozyny – synteza, struktura i właściwości chemiczne” wykonana w Instytucie Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu przez mgr inż. Aleksandrę Matkowską. Promotorem rozprawy jest prof. dr hab. Wojciech T. Markiewicz a promotorem pomocniczym: dr Bartosz Marciniak.

Praca jest w pełni zgodna z klasycznymi wymaganiami. Obejmuje 187 stron i składa się z wykazu skrótów, wstępu i celu pracy, 44 stronicowej części literaturowej, 56 stronicowego opisu badań własnych, 60 stronicowej części eksperymentalnej, streszczenia w jęz. angielskim i wreszcie zbioru przypisów literaturowych zawierającego 212 odsyłaczy. Przedstawione opracowanie posiada poprawną i przejrzystą strukturę co pozwala na jego formalną i merytoryczną ocenę.

Rozprawa poświęcona jest poszukiwaniu nowych inhibitorów procesu metylacji kwasów nukleinowych wśród pochodnych 5-azacytozyny i stanowi integralną część szerszego projektu badawczego EPICELL podjętego dla potrzeb medycyny regeneracyjnej, poświęconego niskcząsteczkowym modulatorom epigenetycznym jako aktywatorom pluripotencji komórek, realizowanego w ICHB PAN przez zespoły prof. Wojciecha Markiewicza, prof. Jana Barciszewskiego i prof. Macieja Stobieckiego. U podstaw uzasadniających podjęcie tej tematyki leżą obserwacje poczynione w grupie badawczej profesora Jana Barciszewskiego, które wykazały, że 4-*N*-furfurylocytozyna hamuje ekspresję metylotransferazy DNMT1, co pozwala na zastosowanie jej jako obiecującego inhibitora tego enzymu.

Część literaturowa pracy składa się z dwóch części; pierwszej, poświęconej problematyce metylacji DNA oraz drugiej omawiającej syntezę cytozyny i jej analogów jako modulatorów wymienionego powyżej procesu metylacji. Taki wybór referowanej tematyki oceniam jako racjonalny i w pełni uzasadniony.

Doktorantka przedstawiła dwa wzorce mechanizmu metylacji DNA i mechanizm nieprawidłowej hipermetylacji prowadzący do zmian nowotworowych. Omówiła typy i role metylotransferaz DNA oraz mechanizm hemimetylacji prowadzący do zachowania wzorca metylacji u komórek potomnych. Udokumentowała rolę sekwencji CpG i enzymów metylujących w procesie zachowania wzorca metylacji i w procesach epigenetycznych. Przedstawiła różnice w funkcjach i w budowie 5 ludzkich metylotransferaz DNA ze szczególnym rozróżnieniem ich roli w procesie proliferacji i różnicowania komórek.

W drugim fragmencie części literaturowej, po krótkiej prezentacji zróżnicowanych strukturalnie niskcząsteczkowych inhibitorów DNA metylotransferaz, przedstawione zostały metodyki syntezy cytozyny i jej analogów (zwłaszcza modyfikowanych w pozycji 5) jako najbardziej obiecujących struktur wiodących spośród omówionych inhibitorów. Szczególnie