



Kraków, 11.09.2017

Recenzja rozprawy doktorskiej pani mgr Alicji Mikołajczyk  
pt. „Metody komputerowego projektowania modyfikowanych powierzchniowo  
nanocząstek tlenków metali o właściwościach fotokatalitycznych”

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska pani mgr Alicji Mikołajczyk została wykonana w Pracowni Chemometrii Środowiska w Katedrze Chemii i Radiochemii Środowiska na wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego pod kierunkiem promotora - dr hab. Tomasza Puzyna, prof. UG oraz promotora pomocniczego – dr Agnieszki Gajewicz. Część wyników Doktorantka uzyskała podczas dwóch staży doktorskich odbytych w 2014 i 2015 roku w Interdisciplinary Center for Nanotoxicity w Jackson State University w Jackson, MS, w Stanach Zjednoczonych pod kierunkiem prof. Jerzego Leszczyńskiego.

Celem pracy było opracowanie metod komputerowych wspomagających proces projektowania modyfikowanych powierzchniowo nanocząstek tlenków metali o właściwościach fotokatalitycznych, a następnie ich zastosowanie do uporządkowania wiedzy na temat wpływu modyfikacji strukturalnych badanych układów na właściwości fotokatalityczne oraz toksyczność względem wybranych linii komórkowych.

Stawiając sobie powyższe cele, Doktorantka precyzyjnie sformułowała hipotezy badawcze, zakładające przydatność metod komputerowych jako źródła systematycznej wiedzy na temat wpływu modyfikacji strukturalnych na parametry nanocząstek, w tym ich cytotoksyczność, oraz możliwość połączenia technik chemometrycznych i metod modelowania komputerowego celem optymalnego wyboru składu nanocząstek. W konsekwencji, połączone metody ułatwić mają projektowanie nowych, lepszych układów fotokatalitycznych, a podejście takie stanowić może przykład tzw. inteligentnej strategii testowania (ang. *Intelligent Testing Strategy, ITS*) materiałów o niskiej cytotoksyczności (tzw. bezpiecznych z założenia, ang. *safe-by-design*).

Ważność i aktualność obranej tematyki związana jest z obserwowanym w ostatnich latach gwałtownym rozwojem nanotechnologii, w tym wprowadzaniem na rynek wielu produktów,



które w swym składzie mają nanocząstki. Równocześnie wzrasta zapotrzebowanie na szybkie, tanie i wiarygodne metody badania cytotoksyczności nowych układów, tak aby eliminować potencjalnie niebezpieczne nanocząstki na etapie ich syntezy czy opracowywania formuły zawierającego je końcowego nanomateriału. Lukę tę mogą wypełniać metody komputerowo-wspomagane przewidywania właściwości nanocząsteczek, od lat rozwijane w grupie promotora niniejszej rozprawy, dr hab Tomasza Puzyna, prof. UG. Praca doktorska pani mgr Alicji Mikołajczyk wpisuje się w ten nurt badań i stanowi istotny krok w rozwoju narzędzi wspierających proces projektowania produktów bezpiecznych, o pożądanych właściwościach fizykochemicznych.

W swojej pracy Doktorantka podjęła próbę połączenia deskryptorów pochodzących z danych doświadczalnych oraz obliczeń kwantowo-mechanicznych opisujących badane układy z obserwowanymi właściwościami fizykochemicznymi i cytotoksycznymi modyfikowanych nanocząstek. Takie podejście odzwierciedla stan obecnej wiedzy, wskazujący że w modelowaniu typu Nano-QSAR najbardziej istotne zdaje się być uwzględnienie w opracowywanych modelach deskryptorów opisujących układ, tj. rdzeń nanocząsteczki, rodzaj warstwy ją pokrywającej (coating) oraz dokonane modyfikacje powierzchniowe (patrz: *Altern Lab Anim.* 2014 vol. 42(1) pp. 43-50).

Układ rozprawy jest tradycyjny. Obszerna część literaturowa wprowadza czytelnika w podstawowe pojęcia związane z charakterystyką nanomateriałów, szansami i zagrożeniami jakie niesie ich rozwój i wprowadzanie na rynek konsumencki. W szczególności sporo miejsca poświęcone jest opisowi mechanizmów toksyczności nanocząstek oraz regulacji prawnych obejmujących rozwój nanotechnologii. Następnie Autorka przedstawiła zaproponowaną przez siebie metodykę badań, ukazując ją na tle obecnie używanych do opisu właściwości fizykochemicznych nanocząsteczek i oceny ryzyka ich stosowania.

Po precyzyjnym zdefiniowaniu celów i zakresu przeprowadzonych prac, Doktorantka przechodzi do opisu wyników badań własnych. Zostały one podzielone w sposób umożliwiający śledzenie kolejnych etapów prowadzonych obliczeń. W pierwszym kroku pani mgr Mikołajczyk opisała w jaki sposób wybrała optymalny rdzeń tlenku metalu o najwyższym potencjale aplikacyjnym w katalizie heterogenicznej, którym okazał się ditlenek tytanu ( $\text{TiO}_2$ ). Używając  $\text{TiO}_2$  jako rdzenia oraz klastrów złota jako modyfikatora powierzchniowego przedstawiła metodykę budowy uproszczonych modeli cząsteczkowych modyfikowanych nanocząstek. Wskazała również, jak struktura i kształt klastra  $\text{Au}_8$  oraz obecność defektów sieci krystalicznej rdzenia wpływają na właściwości nanocząstek heterogenicznych. Dalej zastosowała metody QSAR do modelowania zależności pomiędzy



strukturą nanocząstek  $\text{TiO}_2$  modyfikowanych przez osadzenie na ich powierzchni bimetalicznych klastrów złotowo-palladowych a ich aktywnością fotokatalityczną. W celu opisu bardziej złożonych układów opracowała metodykę obliczania deskryptorów addytywnych dla nanocząstek heterogenicznych, używając układu  $\text{TiO}_2$  (rdzeń) – klastry Au/Ag/Pd (modyfikator powierzchniowy). Opis badań własnych kończy zastosowanie wprowadzonego modelu do opisu ilościowej zależności pomiędzy strukturą badanych układów a ich cytotoxycznoscią względem linii komórkowej jajnika chomika chińskiego (CHO-K1), potwierdzając tym samym użyteczność zaproponowanego podejścia do przewidywania cytotoxycznosci *in vitro* nanocząstek typu  $\text{Me}_{\text{mix}}@\text{TiO}_2$ . Pracę zamyka rozdział podsumowujący uzyskane wyniki i płynące z nich wnioski wraz ze spisem cytowanej literatury. Do pracy dołączono treść skryptu do wizualizacji struktury elektronowej i analizy przebiegu częściowego widma gęstości stanów (ang. *Partial Density of States, PDOS*) oraz wykaz dorobku naukowego Doktorantki.

Za najważniejsze osiągnięcie Doktorantki uważam opracowanie modelu Nano-QSAR<sub>mix</sub>, spełniającego wszystkie pięć kryteriów jakości OECD (tj. posiadającego dobrze zdefiniowaną wielkość modelowaną oraz dziedzinę modelu, przejrzysty algorytm, o dobrym dopasowaniu do zbioru uczącego, dużej elastyczności i dobrych zdolnościach predykcyjnych oraz umożliwiającego interpretację fizyczną), potwierdzającego użyteczność metod QSAR w modelowaniu cytotoxycznosci *in vitro* heterogenicznych nanocząstek typu Au/Ag/Pt@ $\text{TiO}_2$ . Moim zdaniem szczególnie cenne są przedstawione próby wyjaśnienia cytotoxycznosci badanych układów w oparciu o wyniki prowadzonych badań z wykorzystaniem dostępnej wiedzy z zakresu fizyki, chemii, biologii i toksykologii.

Lektura przedstawionej pracy budzi pewne pytania i skłania do dyskusji naukowej przedstawionych twierdzeń, co moim zdaniem jest jej zaletą.

Deskryptory kwantowo-mechaniczne badanych różnych tlenków metali zostały wyznaczone dla układów molekularnych klastrów o wielkości  $5\text{Å} \times 5\text{Å} \times 5\text{Å}$ . Czym podyktowany był taki wybór wielkości klastra? Taka wielkość może nie objąć całej komórki elementarnej, a zatem nie odzwierciedli różnic w budowie poszczególnych związków. Czy założono taką samą geometrię modeli tlenków? Myślę, że zamieszczenie w pracy odpowiedniego rysunku ułatwiłoby zrozumienie tej części metodyki badań.

Dalej Doktorantka pisze, że charakter warstwy podwójnej, mający istotny wpływ na wielkość potencjału zeta, uzależniony jest od zdolności odrywania elektronów/jonów z powierzchni



nanocząstki (patrz str. 112). O ile łączenie wielkości potencjału zeta ze zdolnością do odrywania jonów z powierzchni wydaje się być oczywiste, o tyle powiązanie ze zdolnością do odrywania elektronów z powierzchni już tak oczywiste nie jest. Prosiłabym Doktorantkę o przedstawienie podstaw takiego twierdzenia. Jest to o tyle ważne, że stanowi ono wyjście do uzasadnienia znaczenia zależności wielkości potencjału zeta od deskryptora  $\epsilon_{\text{HOMO}/n\text{Me}}$ , który zgodnie z twierdzeniem Koopmansa (nie Koopmana) można powiązać z potencjałem jonizacyjnym cząsteczki.

W trzecim etapie badań własnych jako jeden z deskryptorów eksperymentalnych wymienione są „typowe piki pochodzące z pomiarów dyfrakcji XRD” charakteryzujące obecność danej fazy (anatazu, brukitu, złota) w badanej próbce (str. 144). O który z pików chodzi? Dyfraktogramy badanych układów charakteryzują się obecnością kilku refleksów od danych faz (por. rysunek 40 a), b) i c), str. 154).

Istotną nowością pracy jest wprowadzenie deskryptora addytywnego do opisu właściwości cząstek heterogenicznych (równanie 38, str. 168). Czy wiadomo na ile zaproponowana matematyczna konstrukcja deskryptora addytywnego (wyrażonego jako ważona suma deskryptorów poszczególnych części składowych układu) może odzwierciedlać efekt synergii, który często obserwowany jest w przypadku układów wieloskładnikowych? Czy znane są zastosowania deskryptorów układów heterogenicznych opartych o iloczyn deskryptorów części składowych?

Rozprawa niestety nie jest wolna od błędów edytorskich. O ile niektóre nie mają większego wpływu na zrozumienie przekazu pracy, jak np. błędy literowe (w tym różne wartości wielkości przerwy energetycznej układu  $\text{Au}_8/\text{TiO}_2$  typu „piramidy”: 0,43 eV w tabeli 15, str. 128 vs. 0,42 eV, str. 134) czy niefortunne sformułowania gramatyczne, o tyle część z nich przekaz ten utrudnia. Na przykład z danych w tabeli 15 wynika, że najbardziej stabilną geometrią układu  $\text{Au}_8/\text{TiO}_2$  jest ta o strukturze „podłogi”, zaś tekst na stronie 129 początkowo wskazuje na układu typu „ściany” jako najstabilniejszy. W rozdziale 4.1.3 pomyłona została numeracja tabel. Wzór nr 37 (str. 147, rozdział 4.3.3.1) pomija jeden z użytych w modelu deskryptorów, jakim jest zawartość molowa prekursora palladu  $\text{Pd}_{\% \text{mol}}$  (str. 147).

Wymienione wyżej uwagi nie umniejszają ogólnej bardzo dobrej oceny pracy. W swojej rozprawie Doktorantka przedstawiła oryginalne rozwiązanie postawionego problemu naukowego, dowodząc umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, a obszerny



Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni  
im. Jerzego Habera  
Polskiej Akademii Nauk



wstęp literaturowy oraz krytyczna dyskusja otrzymanych wyników pokazują, że posiada ona ogólną wiedzę teoretyczną z chemii.

Stwierdzam zatem, że przedstawiona mi rozprawa doktorska pani mgr Alicji Mikołajczyk pt. „Metody komputerowego projektowania modyfikowanych powierzchniowo nanocząstek tlenków metali o właściwościach fotokatalitycznych” spełnia warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z późniejszymi zmianami (Dz. U. 2016, poz. 882) i wnoszę o dopuszczenie mgr Alicji Mikołajczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. Dorota Rutkowska-Żbik