



RECENZJA

**rozprawy doktorskiej mgr Samanty Romanowskiej
zatytułowanej *Racjonalne projektowanie potencjalnych radiosensybilizatorów –
pochodnych uracylu – oraz przewidywanie wybranych właściwości tych układów
w oparciu o wyniki obliczeń kwantowomechanicznych***

Rozprawa doktorska mgr Samanty Romanowskiej wykonana została w Pracowni Sensybilizatorów Biologicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, pod kierunkiem profesora dra hab. Janusza Raka. Recenzję zacznę od strony formalnej rozprawy, gdyż jedynie jej w zasadzie dotyczą moje uwagi krytyczne. Rozprawa liczy ponad 240 stron i składa się z dwóch podstawowych części; około 50cio-stronicowej części zasadniczej oraz kopii 6 publikacji (wraz z suplementami), na których oparta jest rozprawa. Ten coraz popularniejszy sposób prezentacji wyników jest bardzo korzystny, jednakże w moim przekonaniu zamieszczanie suplementów w pełni zgodnych z opublikowanymi jest (przynajmniej w tym przypadku) przesadną starannością. Jakiemu celowi, na przykład, przyświecało zamieszczenie 37 stron współrzędnych kartezyjskich wszystkich atomów 116 związków, na dodatek w pojedynczej kolumnie, jednostronnie?¹ Mam również pewne zastrzeżenia co do samego tytułu rozprawy, gdyż pojęcie racjonalnego projektowania (zwykle leków) jest tradycyjnie mocno powiązane z określonymi metodami chemii obliczeniowej i chemometrii, ale chemia kwantowa ma w tym podejściu jedynie marginalne zastosowanie ze względu na nieporównywalnie wyższą czasochłonność. *Teoretyczne przewidywanie wybranych właściwości pochodnych uracylu - potencjalnych radiosensybilizatorów* brzmiałoby dla mnie lepiej, być może ze względu na moje zaangażowanie w „racjonalne projektowanie” w tradycyjnym ujęciu.

Część zasadnicza rozprawy opatrzona jest krótkim lecz dynamicznym wstępem i jasno określonym celem badań. Poprzedzenie części prezentującej wykonane badania opisem zastosowanej metodologii obliczeń uwalnia odbiorcę od dalszej analizy aparatu obliczeniowego i pozwala skupić się na rozważaniach mechanistycznych. Mgr Romanowska biegle posługuje się narzędziami chemii obliczeniowej i wszelkie zmiany poziomu teorii, użytego funkcjonału gęstości elektronowej, czy funkcji bazy są logicznie uzasadnione. Całość oparta jest na dobrze dobranej i bardzo aktualnej (10% publikacji z ostatnich dwóch lat), obejmującej 124 pozycje literaturze. Całość dopełnia ładna szata graficzna, zaś tekst jest praktycznie wolny od błędów stylistycznych i literowych.

¹ Przyznaję, że niedawno w recenzji innej rozprawy doktorskiej pisałem, że ...”rozprawa, zapewne z myślą o ochronie środowiska, napisana jest (dość nietypowo) czcionką o rozmiarze 11 z pojedynczą interlinią. Druk obustronny nie daje recenzentowi możliwości swobodnego okomentowania wybranych fragmentów. Również czytanie pracy jest nieco uciążliwe”... ale wydaje mi się, że przedstawiony przykład stanowi ilustrację drugiego ekstremum.



Politechnika Łódzka

Instytut Techniki Radiacyjnej

Profesor dr hab. Piotr Paneth

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Romanowskiej

strona 2

Mgr Romanowska postawiła sobie za cel opracowanie nowych pochodnych uracylu, o lepszych właściwościach, z punktu widzenia dysocjacyjnego przyłączenia elektronu, niż modelowa 5-bromo-2'-deoksyurydyna. Swoje badania oparła na obliczeniach kwantowochemicznych przemian tych związków w wyniku radiolizy w roztworach wodnych oraz fragmentacji w fazie gazowej indukowanej elektronami o określonej energii. Uwzględnienie różnie uprotonowanych form pozwoliło na uzyskanie bardzo dobrej zgodności wyników teoretycznych z danymi doświadczalnymi. Wyniki badań pozwoliły na zaproponowanie 5-selenocyjaniano-, jak również 5-triflano- i 5-jodo-4-tio- pochodnych 2'-deoksyurydyny jako potencjalnych radiosensybilizatorów.

Ocena merytoryczna przedstawionej rozprawy spowodowała u mnie pewną rozterkę, bo z jednej strony była niezwykle łatwa a z drugiej niezwykle trudna. Łatwość wynika z faktu, że rozprawa oparta jest na aż sześciu artykułach naukowych, opublikowanych w bardzo dobrych czasopismach, w których selekcja dokonuje się w wyniku rzetelnej analizy merytorycznej (zwłaszcza w odniesieniu do prac zgłoszonych przez autorów z państw obcych). Trudnością jest natomiast wywiązanie się z roli (krytycznego) recenzenta, gdyż jak napisałem na wstępie nie znajduję mankamentów merytorycznych przedstawionych w rozprawie badań. Tak się (niezbyt fortunnie) złożyło, że właśnie ukończyłem ocenę dorobku naukowego dwóch kandydatów do stopnia doktora habilitowanego. Na tym tle, dorobek Doktorantki (sumaryczny współczynnik oddziaływania IF przekraczający 37, łączny IF publikacji stanowiących przedmiot rozprawy bliski 19, czy 43 cytowania trzech artykułów opublikowanych w latach 2015-2017) można uznać za bardzo zbliżony, a zatem i charakter rozprawy bliższy osiągnięciu naukowemu ocenianemu w postępowaniu habilitacyjnym, niż pracy doktorskiej.

W świetle powyższych uwag (czy raczej ich braku) chciałbym jedynie odnieść się do zastosowanego przez Doktorantkę modelu ośrodka. Jeśli dobrze rozumiem układy skondensowane były optymalizowane z uwzględnieniem modelu ciągłego ośrodka. Takiego jasnego stwierdzenia zabrakło mi w pracach (lub je przeoczyłem). Nie stanowi to jednak problemu, gdyż oba podejścia (uwzględnienie rozpuszczalnika przy wykorzystaniu struktury uzyskanej dla fazy gazowej lub jej reoptymalizacja) są akceptowalne. Natomiast w szczegółowych opisach schematu obliczania entalpii swobodnej aktywacji² w fazie skondensowanej brakuje mi informacji czy uwzględniany był czynnik związany ze zmianą stanu standardowego przy przejściu od fazy gazowej do fazy skondensowanej. Ten dość subtelny problem może mieć znaczenie dla uzyskanych barier energetycznych (choć pewnie bardziej jako błąd systematyczny) z kilku powodów. Po pierwsze, modele ciągłe są domyślnie sparametryzowane na uzyskanie entalpii swobodnej. Dlatego liczenie entalpii swobodnej poprzez częstości drgań może prowadzić do podwójnego uwzględniania poprawek do energii (o ile pamiętam były z tym problemy w pakiecie Gaussian03, ale nie wiem czy problem został całkowicie usunięty w używanym przez Doktorantkę Gaussian09). Po drugie, domyślnie parametry modeli ciągłych uwzględniają stan standardowy, który dla roztworów oznacza stężenie 1 M. Ale założenie występowania stanów przejściowych w takich stężeniach jest nie-

² W pracy opublikowanej w ChemPhysChem nastąpiło chyba wymieszanie terminów polsko- i angielskojęzycznych w tym zakresie.





Politechnika Łódzka

Instytut Techniki Radiacyjnej

Profesor dr hab. Piotr Paneth

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Romanowskiej

strona 3

realne. Co wobec tego z poprawką na zmianę stanu standardowego? W końcu, w modelach uwzględniających mikrosolwatację wnęka kawitacyjna uwzględnia cząsteczki rozpuszczalnika użyte jawnie co zapewne powoduje, że parametry przyjęte dla modelu rozpuszczalnika (na przykład napięcie powierzchniowe) nie będą poprawne. Czy te zagadnienia zostały w jakiś sposób uwzględnione w obliczeniach?

Zaprezentowana tematyka jest bardzo aktualna i ma duże znaczenie zarówno teoretyczne jak i duży potencjał praktyczny (o czym może świadczyć polskie i europejskie zgłoszenie patentowe na syntezę i zastosowania pochodnej selenocyjanianowej). W tematyce tej zespół profesora Raka jest bez wątpienia wiodącym, a wykonane przez Doktorantkę obliczenia stanowią jej mocne ogniwo. Konkludując uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa z nawiązką spełnia wszelkie wymagania określone w Ustawie o tytule i stopniach naukowych i dlatego wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie mgr Samanty Romanowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, o ile spełnione są inne wymogi regulaminowe lub zwyczajowe ustanowione przez Radę Wydziału, wnoszę o wyróżnienie recenzowanej rozprawy.

