



UNIwersytet
Warszawski



Warszawa, dn. 16.05.2022

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Małgorzaty Agaty Dettlaff, zatytułowanej
„Badanie oddziaływań hydrofobowych prostych cząsteczek metodami chemii
obliczeniowej – zależność od kształtu, siły jonowej oraz temperatury”**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Małgorzaty Agaty Dettlaff jest wynikiem pracy wykonanej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego pod kierunkiem naukowym prof. dr. hab. Mariusza Makowskiego.

Układ pracy jest klasyczny. Podstawową część rozprawy doktorskiej tworzy 7 rozdziałów. Rozpoczyna ją liczący 24 strony wstęp literaturowy, następnie przedstawione są cele pracy, metody badawcze (prezentujące stosowaną metodologię jak również szczegóły przeprowadzonych obliczeń), uzyskane wyniki wraz z ich dyskusją, podsumowanie i wnioski, bibliografia licząca 178 pozycji literaturowych, przedstawienie dorobku naukowego, dodatkowo streszczenie w języku polskim i angielskim. Całość liczy 94 strony. Praca jest napisana w sposób zwięzły. Przedstawione wyniki badań zostały ujęte w dwóch publikacjach naukowych, które ukazały się w bardzo dobrym czasopiśmie: *Journal of Physical Chemistry B* (**2020**, *124*, 10326-10336; **2022**, *126*, 634-642). W obydwu doktorantka jest pierwszym autorem.

Tematyka pracy doktorskiej jest bardzo interesująca. Dotyczy hydrofobowych oddziaływań międzycząsteczkowych dla prostych cząsteczek organicznych (włączając w to również fuleren), szczegółowo analizując je w zależności od kształtu, temperatury oraz siły jonowej. Choć analiza oddziaływań tego typu była/jest przedmiotem szeregu analiz, to jednak główny nurt prowadzonych badań związany jest z innego typu oddziaływaniami takimi jak wiązania wodorowe, halogenowe, oddziaływania typu π -stacking etc. Tymczasem oddziaływania tego typu są powszechne i mają duży wpływ na właściwości szeregu układów, również o znaczeniu biologicznym, jak ma to miejsce chociażby w przypadku wspomnianych

Prof. dr hab. Michał K. Cyrański
Pasteura 1
02-093 Warszawa
e-mail: mkc@chem.uw.edu.pl
Tel: 22 55 26 360

przed doktorantkę w części literaturowej związkach chaotropowych i kosmotropowych decydujących o stabilności struktury białek. Lepsze zrozumienie właściwości/oddziaływań hydrofobowych ma duże znaczenie z poznawczego punktu widzenia ale również może być pomocne w projektowaniu układów o założonej architekturze. Analizy wykonane przez doktorantkę wskazują na dużą złożoność natury badanego fenomenu.

Część literaturowa stanowi bardzo zwięzłe wprowadzenie zarówno do tematyki badań jak i używanych narzędzi. Pierwszy fragment dotyczy opisu i teorii oddziaływań hydrofobowych, ich złożoności, czynników które mają na nie wpływ, parametrów termodynamicznych, używanych metod badawczych (zarówno teoretycznych jak i eksperymentalnych) oraz kluczowej roli tego typu oddziaływań w biologii. Pewien niedosyt budzi brak podanie innych przykładów, gdzie oddziaływania hydrofobowe mają wpływ fundamentalny - w szczególności chodzi mi o przedstawienie ich w odniesieniu do wybranej przez doktorantkę grupy układów: prostych węglowodorów alifatycznych i fulerenu C₆₀. Chciałbym by doktorantka omówiła ten aspekt podczas publicznej obrony pracy. Dalszy niedosyt związany jest również z technikami eksperymentalnymi. Doktorantka stwierdza iż „istnieją techniki eksperymentalne, które w głównej mierze dostarczają parametrów termodynamicznych dotyczących oddziaływań hydrofobowych. Są to między innymi rozpraszanie promieni rentgenowskich lub neutronów” (str. 11). To stwierdzenie bardzo ogólne - czy mógłbym prosić również o rozwinięcie tego fragmentu? Choć literatura dotycząca dynamiki molekularnej jest ogromna doceniam zwięzłość z jaką zostały przedstawione najważniejsze elementy w kolejnym rozdziale. W następnej części dotyczącej modeli rozpuszczalnikowych w mojej ocenie zbyt mało poświęcono strukturze wody. W ciele stałym występuje ona w formie różnych odmian polimorficznych. Ponieważ rola wody, jak zaznacza doktorantka, jest ogromna warto byłoby poświęcić jej strukturze nieco więcej uwagi. Prosiłbym by doktorantka ustosunkowała się również do tego elementu podczas publicznej obrony. Zdecydowana większość obliczeń prezentowanych w tej pracy dotyczy temperatur w których woda jest cieczą. W mojej ocenie interesującym rozszerzeniem byłaby również analiza w temperaturach niższych (najniższą jest 248K). Być może wynika to z ograniczeń metodologicznych, jest to jednak region bardzo ważny z poznawczego punktu widzenia. Kolejne fragmenty poświęcone są polom siłowemu ze szczególnym uwzględnieniem pola siłowego AMBER, potencjałowi średniej siły PMF (ang. *Potential of Mean Force*), oraz metodzie analizy ważonych histogramów WHAM (ang. *Weighted Histogram Analysis Method*), czyli modelom (narzędziom), które były wykorzystywane i analizowane przez doktorantkę w części badań własnych. Celem pracy była analiza wpływu siły jonowej,

temperatury, kształtu oraz rozmiaru cząstek na oddziaływania hydrofobowe w oparciu o symulacje metodami dynamiki molekularnej. W ramach pracy wykorzystane zostały dwa modele wody (TIP3P oraz TIP4PEW). Analizowanymi układami były dimery ośmiu nasyconych prostych węglowodorów alifatycznych (metanu, etanu, propanu, butanu, heksanu, oktanu i dekanu), rozgałęzionego (neopentan) oraz cyklicznego (adamantan) jak również aromatycznego fulerenu C_{60} . Związki te rozważano w dwóch grupach uwzględniając ich kształt elipsoidalny (etan, propan, butan, heksan, oktan i dekan) oraz sferyczny (metan, neopentan, adamantan, fuleren C_{60}). Zastanowiło mnie dlaczego w analizie nie uwzględniono (poza propanem) układów o kształcie elisoidalnym o nieparzystej liczbie atomów węgla. Czy było to kwestią przypadku, czy też był to świadomy wybór? To pytanie jedynie z czystej ciekawości, ponieważ znane są prace strukturalne, gdzie układy o nieparzystej liczbie atomów węgla charakteryzują pewne anomalie (relatywnie niższe temperatury topnienia) w porównaniu w układami o liczbie parzystej (*New J. Chem.* **2000**, 24, 579). Fuleren C_{60} jest układem nieporównywalnie większym od pozostałych rozważanych układów. Jego uwzględnienie silnie determinuje przedstawione w pracy analizy (głębokość minimum kontaktowego, czy bariera desolwatacji wzgl. liczby atomów węgla) dlatego też zależności były również dyskutowane z jego ominięciem. Bardzo cennym rozwinięciem tej systematycznej analizy byłoby również uwzględnienie fulerenów mniejszych ale wysoce symetrycznych takich jak choćby C_{20} , C_{24} czy C_{28} . To naturalnie jedynie luźna uwaga, wskazująca na możliwość kontynuacji tej tematyki w przyszłości.

W ramach pracy zostały wyznaczone wykresy potencjałów średniej siły dla wszystkich homodimerów uwzględniając dwa modele wody. Większość charakteryzowała się kształtem typowym dla oddziaływań hydrofobowych z trzema ekstremami - dwoma minimami (minimum kontaktowym i minimum oddzielnym rozpuszczalnikiem) oraz jednym maksimum (maksimum desolwatacyjnym). Dla dłuższych węglowodorów (heksan, oktan, dekan) kształt był zdeformowany, co związane było z zanikaniem minimum oddzielnego rozpuszczalnikiem oraz maksimum desolwatacyjnego. Znalaziono relację pomiędzy głębokością minimum kontaktowego a liczbą atomów węgla przy czym największa wartość zaobserwowano dla fulerenu C_{60} . W przypadku układów sferycznych wszystkie charakterystyczne ekstrema w potencjale średniej siły były przesunięte w kierunku większych odległości. Interesujące zależności otrzymano analizując wpływ siły jonowej, aczkolwiek wyniki te różniły się nieco uwzględniając model wody. Analizując je doktorantka wskazała iż model TIP3P, choć mniej zaawansowany niż TIP4PEW wydaje się być prawdopodobnie bardziej odpowiednim dla tego typu badań. Kolejnym interesującym wnioskiem

wyciągnięty na podstawie analizy dwuwymiarowych funkcji dystrybucji opisujących gęstość wody i średnią liczbę wiązań wodorowych między cząsteczkami wody był taki, iż wzrost siły jonowej nie zmienia gęstości wody, zmienia za to średnią liczbę wiązań wodorowych. Ta ostatnia tendencja zależy silnie od modelu wody użytego do symulacji. W ramach pracy przeanalizowano również wpływ temperatury na oddziaływania hydrofobowe przy różnych wartościach siły jonowej. Doktorantka wykazała, iż niezależnie od siły jonowej głębokość minimum kontaktowego (w konsekwencji siła oddziaływań hydrofobowych) wzrastała wraz ze wzrostem temperatury. Analiza nadmiarowych wielkości termodynamicznych oddziaływań hydrofobowych (zawężając rozważania do dwóch układów – adamantanu i heksanu) pozwoliła doktorantce stwierdzić, że obecność soli ma wpływ na nadmiarową pojemność cieplną. Dla obu hydrofobowych dimerów nadmiarowa pojemność cieplna była ujemna i asymptotycznie malała w wartości bezwzględnej wraz ze wzrostem stężenia soli. Zachowanie to zostało zracjonalizowane poprzez uporządkowanie cząsteczek wody w sferze hydratacyjnej. Wniosków szczegółowych jest bardzo wiele, nie sposób ich wszystkich omówić, dlatego wymieniłem te elementy, które wydawały się być najciekawsze. W mojej ocenie są one ważne i wskazują na duży potencjał badawczy. Jest to w szczególności istotne biorąc pod uwagę fakt, iż oddziaływania hydrofobowe są trudne do jednoznacznego zdefiniowania. Dodatkowo, biorąc pod uwagę stosunkowo niewielkie efekty energetyczne wymagają one narzędzi teoretycznych o różnym stopniu zaawansowania, uwzględnienia modeli oddziaływań o zróżnicowanej złożoności i uwzględnienia szeregu układów modelowych. Nie mam wątpliwości iż ta praca bardzo dobrze wpisuje się w ten nurt badań.

Rozprawa doktorska przygotowana została niezwykle starannie pod względem edytorskim (udało mi się znaleźć tylko jedną literówkę na stronie 46 w słowie „desolwatacyjne”), co wystawia bardzo dobre świadectwo osobowości doktorantki. Drobne niezręczności językowe nie mają znaczenia dla przejrzystości prezentacji wyników. Także forma ich prezentacji w mojej ocenie jest na wysokim poziomie. Miłym ukłonem w kierunku recenzenta byłoby co prawda używanie na wykresach bardziej zróżnicowanych kolorów (dot. rys. 5-8, 17-26, gdzie w miejsce koloru niebieskiego lub granatowego mógłby być użyty inny - to poprawiłoby przejrzystość), jednak nie stanowiło to szczególnie dużego utrudnienia.

Reasumując: Stwierdzam, iż rozprawa doktorska mgr Małgorzaty Agaty Dettlaff zawiera istotne elementy nowości naukowej. Doktorantka w sposób profesjonalny postawiła problem badawczy, wykazała się biegłością w zakresie prezentowanej tematyki przedmiotu oraz doskonałością warsztatu badawczego. Prezentacja wyników jest na wysokim poziomie.

Ich analiza wskazuje na dużą dojrzałość naukową Doktorantki. Uważam, że uzyskane przez nią wyniki stanowią znaczący wkład w rozwój chemii, w szczególności chemii fizycznej i obliczeniowej i są inspirujące do podjęcia dalszych badań. Staranność z jaką została przygotowana rozprawa wystawia jednoznacznie pozytywne świadectwo dla osobowości Jej Autorki. Przedstawione wyniki badań zostały ujęte w dwóch publikacjach naukowych, które ukazały się w bardzo dobrym czasopiśmie: *Journal of Physical Chemistry B* (2020, 124, 10326-10336; 2022, 126, 634-642). W pracach tych doktorantka jest pierwszym autorem. Na uwagę zasługuje fakt, iż jest ona również autorem 3 innych wysoko notowanych publikacji naukowych.

Jestem całkowicie przekonany, iż praca doktorska mgr Małgorzaty Agaty Dettlaff spełnia wszelkie warunki formalne przez obowiązującą ustawę o stopniach i tytułach naukowych. W związku z powyższym wnioskuję o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



MK Cy

Michał K. Cyrański