



Warszawa, 2.07.2014

RECENZJA

rozprawy doktorskiej Pani mgr Natalii Piergies

**pt. „Analysis of the molecular structures of boron analogues of amino acids,
potential kinase inhibitors, by vibrational spectroscopy methods”**

Przedstawiona do recenzji praca liczy 268 stron i ma typowy układ: główne części to część literaturowa (26 stron), cel pracy, część eksperymentalna (13 stron), omówienie i dyskusja wyników (151 stron), podsumowanie (9 stron), materiały dodatkowe, wykaz literatury, streszczenie i zestawienia (59 stron).

Część literaturowa składa się z trzech podrozdziałów. Pierwszy z nich to wstęp dotyczący kinaz białkowych i ich inhibitorów, drugi dotyczy fosfonowych i boronowych analogów aminokwasów. Po podaniu podstawowych informacji na temat kinaz oraz ich znaczenia w leczeniu chorób nowotworowych następuje kolejno omówienie fosfonowych analogów aminokwasów z wskazaniem różnic między grupą fosfonową a karboksylową oraz informacje na temat kwasów boronowych. Ta druga część zawiera tylko niektóre podstawowe i dość fragmentaryczne informacje na temat struktur. Choć Doktorantka wykorzystywała w swoich badaniach związki otrzymane przez innych badaczy i ich ogólna charakterystyka nie była przedmiotem badań, to ze względu na wiodący motyw inhibitowania enzymów dobrze byłoby uzupełnić ten rozdział o informacje na temat tego zagadnienia, poczynając od tworzenia cyklicznych estrów z diolami aż po mechanizm działania inhibitującego. Zakończeniem tego rozdziału jest podanie wzorów pięciu związków – boronowanych fosfonowych analogów aminokwasów będących obiektem badań przedstawionych w rozprawie.

W tym miejscu dość nietypowo pojawia się cel pracy: zbadanie struktur molekularnych wymienionych związków za pomocą spektroskopii w podczerwieni i

Ramana, analiza widm wibracyjnych metodą DFT oraz zbadanie mechanizmu ich adsorpcji na różnych rodzajach powierzchni metali za pomocą techniki SERS. Temat jest jasno sformułowany, a zagadnienie badawcze ważne zarówno z punktu widzenia badań podstawowych, jak i potencjalnych zastosowań.

W dalszym ciągu Doktorantka kontynuuje część literaturową: kolejny rozdział jest poświęcony opisowi metod badawczych. Następuje opis na elementarnym poziomie spektroskopii wibracyjnej, szczegółowy opis techniki SERS z omówieniem dwóch mechanizmów, podkreślenie zalet metody i możliwości badania geometrii zaadsorbowanych cząsteczek na przykładzie wcześniejszych prac prowadzonych w zespole Profesora Proniewicza, opis metodyki obliczeń DFT uwzględniający charakterystykę użytych baz i podanie przykładów opublikowanych prac dla pochodnych kwasów fenylboronowych z uwzględnieniem prac własnych Autorki nie objętych recenzowaną rozprawą oraz dla kwasów aminofosfonowych. Omówiona jest także mikroskopia elektronowa (techniki SEM i TEM) jako uzupełnienie badań SERS. Opis jest jasny i szczegółowy, a lektura tej części potwierdza bardzo dobre przygotowanie Doktorantki do podjęcia zaplanowanych badań. Odnośniki literaturowe są aktualne i dobrze dobrane, chociaż w niektórych przypadkach przy podawaniu konkretnych przykładów wygodniejsze dla czytelnika byłoby podanie odnośników do artykułów w czasopiśmie, a nie do rozdziałów w monografiach.

Część doświadczalna rozpoczyna się od opisu syntez badanych związków wykonanych przez dr Rydzewską na Politechnice Wrocławskiej. Ze względu na brak publikacji opisującej te syntezy umieszczenie tego fragmentu w rozprawie jest w pełni uzasadnione. Omówienie metodyki badań prowadzonych przez Doktorantkę jest bardzo szczegółowe i zawiera kolejno opis syntezy koloidalnych nanocząstek srebra dwiema metodami, szczegóły obliczeń DFT z uzasadnieniem doboru bazy, opis pomiarów Ramana i IR, a następnie bardzo szczegółowe omówienie spektroskopii SERS: przygotowanie próbki substancja/koloid srebra, pomiary z koloidami złota, w tym przy zmiennym pH, pomiary na srebrnej elektrodzie (sposób przygotowanie elektrody, sprawdzenie trwałości próbek dla wykluczenia rozkładu lub desorpcji), pomiary dla innych elektrod (Au, Cu) z uwzględnieniem zmiennego potencjału

elektrody oraz pomiary SEM i TEM. Ta część pracy zawiera wszystkie niezbędne informacje dla prześledzenia kolejnych etapów badań i stanowi wartościowy materiał do kontynuacji badań, świadczy też o bardzo dobrym opanowaniu przez Autorkę zarówno metod doświadczalnych, jak i obliczeniowych.

Bardzo obszerna część pracy – omówienie wyników badań własnych – rozpoczyna się od opisu i dyskusji widma i wyników obliczeń dla niezaadsorbowanych cząsteczek. Obliczenia wykonano dla monomeru związku *p*-PhS i dla różnych form dimeru. Analiza energii i porównanie widm doświadczalnych z wynikami obliczeń pozwoliło wytypować najtrwalszy dimer. Dla wszystkich pięciu związków określono strukturę dimerów tego typu. Obliczone widma porównano z doświadczalnymi. Przeprowadzono szczegółową dyskusję drgań charakterystycznych dla poszczególnych fragmentów cząsteczek. Drugą część stanowi porównanie doświadczalnych i obliczonych widm SERS dla określenia geometrii zaadsorbowanych cząsteczek. Wprowadzeniem do tego rozdziału jest podanie kilku prostych przykładów z literatury, po czym następuje omówienie pierwszego układu, zawierającego litą elektrodę srebrną; omówienie widm, przypisanie pasm na podstawie obliczeń DFT i literatury i opis geometrii zaadsorbowanych cząsteczek: skręcenia pierścienia benzenowego oraz ułożenia poszczególnych grup funkcyjnych względem powierzchni elektrody. Ten fragment, jak i następne, kończy się szczegółowym podsumowaniem i bardzo czytelnymi rysunkami struktur zaadsorbowanych cząsteczek. Następne fragmenty pracy dotyczą kolejnych układów, zawierających koloidalne cząstki srebra przy zmiennym pH, koloidalne cząstki złota, lite elektrody Ag, Au i Cu przy zmiennych potencjałach elektrod. Ostatnie badane układy to związek *p*-PhR na koloidalnych cząstkach złota przy różnym pH i różnych stężeniach oraz *o*-PhR na koloidalnych cząstkach srebra przy różnej długości fali promieniowania pobudzającego i różnym pH. Autorka oprócz analizy widm oscylacyjnych wykorzystuje widma UV-VIS dla potwierdzenia oddziaływań między metalem a badanymi związkami, a także pomiary TEM pokazujące zmiany powierzchni po adsorpcji. Do oceny wpływu zmiany potencjału wykorzystwała mapy korelacyjne. Badania dla każdego układu kończą się

podsumowaniem ze szczegółowym opisem geometrii zaadsorbowanej cząsteczki i oddziaływania poszczególnych fragmentów z metalem.

Ostatnim rozdziałem rozprawy jest obszerne posumowanie. Obejmuje ono szczegółowe omówienie wyników dla poszczególnych układów, jest więc właściwie zebraniem 12 podsumowań umieszczonych w omówieniu wyników. Lektura tego długiego omówienia jest trudna, a ocena wpływu poszczególnych czynników (typ elektrody, rodzaj metalu, pH, potencjał elektrody i inne) wymaga starannego przeczytania i robienia notatek. Szkoda, że Autorka nie umieściła uproszczonego podsumowania, nawet jeśli wpływ poszczególnych czynników nie byłby jednoznaczny. Brakuje również analizy przyczyn wpływu zmian na geometrię zaabsorbowanych cząsteczek, bądź taka analiza jest dość lakoniczna (np. uwaga o zmianie koordynacji atomu boru przy zmianie pH czy stwierdzenie występowania mechanizmu CT).

Recenzowana praca zawiera bardzo obszerny i świetnie udokumentowany materiał doświadczalny, a jej Autorka wykazała bardzo dobrą znajomość technik spektroskopowych i ich interpretacji, a także związanych z nimi metod obliczeniowych. O zakresie i jakości badań świadczy fakt opublikowania ich wyników w pięciu publikacjach w bardzo dobrych czasopismach, w tym dwóch w *J. Phys. Chem. A*. W tym samym czasopiśmie Doktorantka opublikowała jeszcze 2 prace z podobnej dziedziny, ale dla innych układów.

Praca przygotowana jest starannie pod względem redakcyjnym. Schematy i rysunki są czytelne, a lista schematów, rysunków i tabel ułatwia orientację.

Obowiązkiem recenzenta jest zwrócenie uwagi na niezręczne sformułowania i błędy, które jednak pojawiły się w pracy:

str. 16: czy rzeczywiście przyczyną wystąpienia struktury jonu obojnaczego dla kwasów aminofosfonowych jest wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe?

str. 20: na rysunku zostały pokazane wzory strukturalne badanych związków, ich struktury molekularne pojawiają się dopiero od Tabeli 1.

str. 72: w punkcie (iv) chyba opuszczono słowa „roughened silver electrode”.

Proszę również o wyjaśnienie, dlaczego do ostatnich badań (str. 193) użyto związku *o*-PhR (a do poprzednich *p*-PhR – str. 182 i 189).

W pracy znalazłem również znaczną liczbę tzw. literówek, głównie opuszczonych lub przestawionych liter. Izomer *meta* jest konsekwentnie błędnie nazywany „*metha*”. W zestawieniu literatury są błędy w nazwiskach (np. odnośnik [1] – 2 razy ci sami autorzy, i to z błędami) oraz niejednolity sposób cytowania (kolejność inicjały/nazwisko, nazwy czasopism kursywą lub nie)

Powyższe uwagi nie umniejszają bardzo wysokiej oceny poziomu merytorycznego i redakcyjnego recenzowanej pracy. **W konkluzji stwierdzam, że recenzowana przeze mnie rozprawa doktorska jest obszernym i wartościowym opracowaniem dobrze przygotowanych, przeprowadzonych i zinterpretowanych badań dotyczących ważnego z punktu widzenia badań podstawowych i potencjalnych zastosowań układów. Rozprawa spełnia wymagania wynikające z ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. Wnoszę zatem o dopuszczenie Pani mgr Natalii Piergies do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Recenzowana praca wyróżnia się w porównaniu z innymi rozprawami. Wynika to przede wszystkim z tego, że obejmuje bardzo obszerny materiał doświadczalny, wykorzystujący zaawansowane techniki badań i interpretacji wyników, a także metody obliczeniowe. Co więcej, Autorka ma znaczący dorobek publikacyjny, omówiony we wcześniejszej części recenzji. **Dlatego z pełnym przekonaniem wnioskuję o wyróżnienie pracy.**



Prof. dr hab. inż. Andrzej Sporzyński