



Politechnika Łódzka

Instytut Techniki Radiacyjnej

Profesor dr habil. Piotr Paneth

2023-01-13

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr inż. Kariny Falkiewicz zatytułowanej

Mechanizmy działania radiosensybilizatorów uszkodzeń DNA. Badania metodami chemii komputerowej

Mgr inż. Karina Falkiewicz wykonała badania potencjalnych radiosensybilizatorów w Pracowni Sensybilizatorów Biologicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, pod kierunkiem profesora dra hab. Janusza Raka, zajmującego się od lat z wielkimi sukcesami tą tematyką. Materiał naukowy zawarty w rozprawie wpisuje się w nurt badań prowadzonych w zespole profesora Raka i stanowi konsekwentne ogniwo w poszukiwaniach farmaceutyków mających usprawnić metody radioterapeutycznej walki z nowotworami. Badania mgr Falkiewicz poświęcone są analizie mechanizmów działania związków z różnych grup oraz ich stabilności. Za bardzo ciekawe uznaję włączenie się Doktorantki w debatę naukową związaną z funkcjonowaniem w literaturze alternatywnych mechanizmów działania mimetyków tlenu.

Formalna strona pracy nie budzi zastrzeżeń; choć w wielu miejscach nie jest napisana składnią, którą lubię to jest ona gramatycznie całkowicie poprawna (z bardzo nielicznymi i niewartymi wymieniania błędami korektorskimi). Na moje wysokie uznanie zasłużyła część przeglądowa pracy, w której znalazły się najistotniejsze zagadnienia związane z prezentowanymi w części doświadczalnej badaniami. Zarówno dobór materiału w tej części jak i bardzo przejrzysty sposób prezentacji nie tylko stanowi doskonały wstęp, ale ma dużą wartość dla propagowania nauki (że nie wspomnę o znaczącym ułatwieniu recenzentowi czytania dalszej części rozprawy). Praca jest ponadto niezwykle bogato ilustrowana, co choć powoduje pewną redundancję z opisem słownym, stanowi jednak pomoc w śledzeniu przytaczanych argumentów i wniosków. Również podsumowanie uzyskanych wyników jest bardzo klarowne. Rozprawa oparta jest na dobrze dobranej, bogatej (obejmującej 164 pozycje) literaturze.

Moja merytoryczna ocena pracy jest bardzo wysoka co powoduje u mnie pewien dyskomfort bo w zasadzie nie mam uwag (czy gdyby to ująć kolokwialnie jako recenzent nie mam się do czego przyczepić). Wręcz przeciwnie, opisane przez Doktorantkę problemy z niezgodnościami wyników obliczeniowych z doświadczeniem, które zaowocowały wykazaniem, że niekiedy teoria funkcyjonału gęstości elektronowej jest niewystarczająca i konieczne jest wykorzystanie dokładniejszych metod perturbacyjnych, pozwoliły mi, idąc tym śladem, na uzyskanie zgodności z doświadczeniem w moich bieżących badaniach polimeryzacji z otwarciem pierścienia. Na pochwałę zasługuje również dobór poziomów teorii do odpowiednich badań; mgr Falkiewicz podsumowała je w Tabeli 3, opierając się głównie na funkcyjonałach dostępnych w okresie, kiedy rozpoczynała realizację swoich badań. Niemniej nie straciła z oczu rozwoju metodologii obliczeniowej w trakcie realizacji doktoratu, i na przykład wykorzystwała w porównaniach (Tabela 8) nowszy i wydaje się znacząco lepszy funkcyjonał ω B97x-D.



90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116

tel. 42 631 31 99, www.mitr.p.lodz.pl, paneth@p.lodz.pl



W tym zakresie chętnie usłyszałbym argumenty Doktorantki które skłoniły ją do uznania za lepsze pozostałe dwa funkcjonały (a zwłaszcza CAM-B3LYP), podczas gdy analiza porównania wartości z tej tabeli wcale nie jest jednoznaczna – dla **dU** rzeczywiście są one lepsze, jednakże dla **6IUrd** znacząco najbliższy wartości doświadczalnej jest właśnie wynik uzyskany za pomocą funkcjonału ω B97x-D. Może warto było się zastanowić z czego wyniknęła rozbieżność dla pierwszego z tych związków.

Pozostając przy drobnych wątpliwościach, w opisie badań chemometrycznych Doktorantka omawia metodę budowy zależności QSAR, w której wykorzystwała dobór specyficznych deskryptorów w odniesieniu do alternatywnych mechanizmów. Jakkolwiek procedura ta jest logiczna i wydaje się, że okazała się skuteczna, jednak pozostaje ona w sprzeczności z ogólnie przyjętymi sposobami znajdowania takich zależności; po pierwsze należałoby uwzględnić możliwie szeroki wachlarz deskryptorów strukturalnych a w tym konkretnym przypadku w szczególności kwantowych i iteracyjnie znaleźć minimalną ich liczbę, która pozwala na analizę istotnych zależności struktura-aktywność. Rozumiem zarówno ideę, jak i fakt bardzo małego zbioru danych doświadczalnych, na których można było oprzeć analizę, jednakże zaproponowane postępowanie mogło *a priori* wykluczyć inny mechanizm, różny od obu rozpatrywanych.

Nie rozumiem również celowości, opisanych na końcu paragrafu 3.1.3. obliczeń energii na poziomie teorii MP2/cc-pVDZ dla struktur zoptymalizowanych na poziomie MP2/aug-cc-pVTZ. Ponadto, mgr Falkiewicz w opisie metodologii obliczeń informuje, że wykorzystywała popularny program do obliczeń kwantowych Gaussian w wersjach 09 i 16. Zakładam (jednak taka informacja nie pojawia się w rozprawie), że wersje były wykorzystywane rozbieżnie, tj. do obliczeń w danej części badań była wykorzystywana tylko jedna wersja. Gdyby było inaczej, niezbędne jest zadbanie o porównywalność wyników, gdyż różnią się one wieloma domyślnymi ustawieniami (zwłaszcza rzutującym na dokładność obliczeń DFT) i energetyka ścieżek reakcji liczona w „trybie mieszanych wersji” mogłaby się okazać niepoprawna.

Na uznanie zasługuje sposób, w jaki bardzo zręcznie Doktorantka połączyła metody obliczeniowe z danymi doświadczalnymi do analizy przebiegów i budowy równań modeli kinetycznych co pozwoliło na znaczące pogłębienie zrozumienia badanych procesów. Mam nadzieję, że konsekwentne prowadzenie w ten sposób dalszych badań doprowadzi do opracowania funkcjonalnego farmaceutyku, co przełożyłoby wysiłek naukowy na praktyczne zastosowanie medyczne. Jeszcze raz pragnę zwrócić uwagę na włączenie się Doktorantki w nurt aktualnej dyskusji na temat mechanizmów reakcji mimetyków tlenu co podkreśla zarówno jej dojrzałość naukową jak i aktualność tematyki.

Konkludując uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia wszelkie wymagania określone w Ustawie o tytule i stopniach naukowych i dlatego wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie mgr inż. Kariny Falkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.