



dr hab. Aneta Jezierska, prof. UWr
Uniwersytet Wrocławski
Wydział Chemii
e-mail: aneta.jezierska@uwr.edu.pl

Wrocław 25.03.2024 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej Pani Lizavety Petrusевич zatytułowanej:

„Computer-aided design of two-photon-absorbing organic chromophores”

wykonanej pod kierunkiem:

dr hab. inż. Roberta Zalesnego, prof. PWr

oraz dr Josepa Marii Luisa

podstawę formalną sporządzenia recenzji stanowiło pismo Przewodniczącego Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Politechniki Wrocławskiej, dr hab. inż. Roberta Góry, prof. PWr informującego mnie o Uchwale nr 753/43/RDND10/2021-2024, z której wynika powołanie mnie na recenzenta rozprawy doktorskiej Pani Lizavety Petrusевич.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska dotyczy badań nad projektowaniem sond fluoroscencyjnych w oparciu o narzędzia chemii teoretycznej. Sondy te mogłyby znaleźć zastosowanie w bioobrazowaniu, a co z tym związane w diagnostyce. Doktorantka badała zależności pomiędzy strukturą a dwufotonową absorpcją w wybranych grupach związków zawierających atom boru. Innym, ważnym aspektem badań, było opracowanie w pełni teoretycznego protokołu do symulacji widm absorpcji ze strukturą oscylacyjną dla związków zawierających atom boru w swojej strukturze. Pani Lizaveta Petrusевич zaproponowała także protokół obliczeniowy do symulacji widma, gdzie w oparciu o metodę uczenia maszynowego (ML) uwzględnione zostało niejednorodne poszerzenie pasma. Tematyka podjętych badań jest aktualna i bardzo ważna, gdyż wpisuje się w zrozumienie oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych, wpływających na właściwości fotofizyczne badanych serii związków.

Rozprawa doktorska Pani Lizavety Petrusевич została napisana w języku angielskim i zawiera 112 stron. Na początku rozprawy Doktorantka zamieściła spis stosowanych skrótów wymienionych w kolejności alfabetycznej. Praca została podzielona na sześć rozdziałów.



Rozdział pierwszy stanowi Wstęp (15 stron), gdzie Pani Lizaveta Petrusевич prezentuje rys historyczny, przykładowe cząsteczki związków mających zastosowanie w bioobrazowaniu, opisuje również nowe chromofory fluorescencyjne (np. BOPHY, BOPPY i BOAPH), a także narzędzia chemii obliczeniowej stosowane w badaniach zjawiska dwufotonowej absorpcji. Warto podkreślić, że Autorka w sposób krytyczny dokonuje oceny dostępnych narzędzi chemii teoretycznej w obszarze symulacji elektronowych stanów wzbudzonych. W rozdziale drugim, Doktorantka przedstawia cele pracy (1 strona), wskazując dwa najważniejsze:

1. Wspomagane komputerowo projektowanie udoskonalonych barwników fluorescencyjnych (zawierających atom boru) wykazujących jedno- i dwufotonową absorpcję, które mogą znaleźć zastosowanie w bioobrazowaniu;
2. Opracowanie w pełni teoretycznego i tańszego obliczeniowo protokołu do symulacji widm absorpcyjnych ze strukturą oscylacyjną o lepszej dokładności.

W rozdziale trzecim, który zawiera 7 stron i jest podzielony na dwa podrozdziały, Doktorantka pokrótce prezentuje podstawy teoretyczne opisu struktury elektronowej (absorpcja dwufotonowa), a także badania właściwości oscylacyjnych (w przybliżeniu harmonicznym i anharmonicznym). W rozdziale tym korzystne byłoby również przedstawienie, m.in. podstaw teoretycznych Teorii Funkcjonału Gęstości (DFT), Teorii Funkcjonału Gęstości zależnej od czasu (TD-DFT), metody sprzężonych klasterów (CC), czy też klasycznej dynamiki molekularnej (MD). W ten sposób rozdział ten stałby się bardziej kompletny i klarowny, tym bardziej że metody te Doktorantka stosowała w swojej pracy badawczej. Metody te stanowią fundament, na którym możliwe było dalsze badanie właściwości spektroskopowych (2PA). W rozdziale czwartym, który obejmuje 25 stron, Autorka przedstawia wyniki badań otrzymanych w oparciu o analizę struktury elektronowej barwników zawierających atom boru – analizuje cztery serie związków: A, B, C i D (razem 36 struktur). Związki te różnią się strukturalnie, co pozwala na analizę wpływu np. izomerii cis/trans, czy też podstawnika na strukturę elektronową badanych układów. W ten sposób uzyskano ogólne wnioski, na podstawie których możliwe było wyprowadzenie zależności pomiędzy strukturą a właściwościami, zwłaszcza w kontekście absorpcji dwufotonowej. Autorka rozdział ten rozpoczyna od przedstawienia protokołu obliczeniowego zastosowanego w badaniach, który jest wspólny dla omawianych serii związków. W oparciu o ten protokół można przewidzieć



istotne właściwości fotofizyczne badanych układów. Następnie Pani Lizaveta Petrusевич omawia strategie zastosowane w projektowaniu nowych barwników zawierających atom boru. Doktorantka przedstawia rezultaty wykonanych symulacji kwantowo-chemicznych badanych serii związków i formułuje wnioski dotyczące struktury elektronowej, a co z tym związane właściwości spektroskopowych ważnych z punktu widzenia projektowania nowych sond fluorescencyjnych. Podkreśla znaczenie i trudność symulacji, zwłaszcza kiedy chcemy uwzględnić efekty rozpuszczalnikowe. Zwraca również uwagę na znaczenie konformacji cząsteczki, co widoczne jest np. w seriach związków A i C. Serię D stanowią pochodne BOPHY, które są nową grupą barwników dyskutowaną w literaturze od 2014 roku i stąd wiedza o ich właściwościach fotofizycznych jest nadal ograniczona. Warto w tym miejscu podkreślić, że podjęcie badań przez Panią Lizavetę Petrusевич nad pochodnymi BOPHY, jest bardzo istotne dla poznania absorpcji dwufotonowej i innych właściwości fotofizycznych tej grupy związków. Zatem rezultaty badań teoretycznych przedstawionych w tym rozdziale, mają ważne znaczenie poznawcze i stanowią istotny wkład w poszerzenie stanu wiedzy. Cennym elementem tego rozdziału jest również porównanie wyników badań otrzymanych na drodze teoretycznej z dostępnymi danymi eksperymentalnymi i ich szczegółowa dyskusja. Rozdział piąty (32 strony) poświęcony jest omówieniu rezultatów badań teoretycznych dotyczących symulacji widm absorpcji ze strukturą oscylacyjną. Został on podzielony na dwa podrozdziały. W pierwszym z nich Doktorantka omawia widma absorpcji ze strukturą oscylacyjną otrzymane dla serii związków E, związków A1-A6, dla związków z serii B (ale bez związku B3) oraz serii F. Pani Lizaveta Petrusевич na stronie 54 pisze, że protokół przygotowany został dla barwników zawierających grupę BF_2 , jednak seria związków B nie zawiera takiego ugrupowania. Doktorantka przedstawia rezultaty bardzo różnorodnych testów wykonanych w celu zaproponowania dokładnego i wydajnego protokołu symulacji widm w przybliżeniu harmonicznym, jak również z udziałem anharmoniczności (seria F) – protokół obliczeniowy został schematycznie przedstawiony na Rysunku 27. Warto zauważyć, że Pani Lizaveta Petrusевич dyskutuje wady i zalety testowanych modeli obliczeniowych, a także swoje spostrzeżenia ilustruje na Rysunkach. Podobnie, jak w poprzednim rozdziale, rezultaty badań otrzymanych w oparciu o metody teoretyczne zostały porównane z dostępnymi danymi doświadczalnymi. W drugim podrozdziale, Doktorantka omawia rezultaty badań teoretycznych



dotyczących niejednorodnego poszerzenia pasma w oparciu o serie związków B (oprócz związku B3) i F. Przedstawia również zaproponowany protokół obliczeniowy zastosowany w badaniach, który został oparty na tzw. uczeniu maszynowym. Nie wyjaśnia jednak dokładnie, w jaki sposób zostają otrzymane widma związków, w szczególności brak szerszego opisu sposobu doboru struktur otrzymanych z symulacji MD. Ponadto opis protokołu MD zastosowanego w symulacjach (Rozdział 4, strona 29) nie pozwala ocenić, czy uwzględnione zostały oddziaływania niekowalencyjne barwnika z cząsteczkami rozpuszczalnika, mogące mieć wpływ na reorganizację sfery solwatacyjnej. Rozdział szósty stanowią wnioski wynikające z zaprezentowanych rezultatów badań teoretycznych (2 strony). Następnie w rozprawie doktorskiej została zamieszczona Bibliografia, która zawiera 292 pozycje literaturowe. Doktorantka cytuje przede wszystkim artykuły naukowe, sporadycznie książki, a także programy komputerowe, które zostały wykorzystane w toku prowadzonych badań. Pozycja 253, to cytowanie publikacji, gdzie Doktorantka jest jednym ze współautorów. W tym miejscu nasuwa się pytanie, dlaczego w Bibliografii, Autorka nie cytuje innych publikacji, w których jest współautorką, a które są powiązane z rozprawą doktorską? Następne części pracy stanowią: spis schematów (11), spis rysunków (41), a także spis tabel (10). Ostatnim elementem jest spis publikacji, które powstały w trakcie realizacji rozprawy doktorskiej. W czasie pisania recenzji, zwróciłam uwagę, że Doktorantka w spisie publikacji (zamieszczonym na końcu rozprawy doktorskiej) napisała Petrusевич, L., natomiast w publikacjach i cytowaniu 253 (Bibliografia) jest napisane Petrusевич E.F. Kwestia ta jednak została już wyjaśniona. Należy także wspomnieć, że w ORCID Doktorantka ma wpisane obie wersje transkrypcji imion.

Podsumowując, za najważniejsze wyniki badań uzyskanych przez Panią Lizavetę Petrusевич uważam:

1. Wykazanie, że wprowadzenie dodatkowego atomu azotu do grupy elektronokceptorowej zawierającej atom boru, prowadzi do wzrostu siły przejścia dwufotonowego, przesunięcia energii wzbudzenia i poprawy fotostabilności badanych związków;
2. Spostrzeżenie, że pochodne zawierające dwa atomy azotu w pierścieniu heterocyklicznym, wykazują podobną siłę przejścia dwufotonowego, ale wydajność

kwantowa fluorescencji tych barwników w dużym stopniu zależy od pozycji heteroatomu w pierścieniu;

3. Zbadanie po raz pierwszy dwufotonowej absorpcji w pochodnych BOPHY i zauważenie, że podstawniki wykazujące słabsze właściwości elektronodonorowe w strukturach kwadрупolowych wykazują wyższą siłę przejścia dwufotonowego, w porównaniu do silniejszych podstawników elektronodonorowych w strukturach dipolarnych;
4. Zaproponowanie nieempirycznego protokołu obliczeniowego do symulacji widm absorpcji ze strukturą oscylacyjną dla barwników fluorescencyjnych zawierających atom boru;
5. Opracowanie protokołu obliczeniowego opartego o metodę uczenia maszynowego uwzględniającego niejednorodne poszerzenie pasma w symulacji widm;
6. Wskazanie 11 spośród 36 badanych związków, jako obiecujących kandydatów na sondy w dwufotonowej mikroskopii fluorescencyjnej.

Chciałabym podkreślić, że Pani Lizaveta Petrusевич zrealizowała zamierzone cele badawcze. Autorka poprawnie dobrała metody obliczeniowe, a uzyskane w oparciu o nie wyniki badań, starannie zinterpretowała i przedstawiła odpowiednie wnioski. Cenne jest krytyczne podejście Doktorantki do otrzymanych rezultatów badań. A zatem, na podstawie przedłożonej do oceny rozprawy doktorskiej, mogę stwierdzić, że Pani Lizaveta Petrusевич wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

W mojej ocenie przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani Lizavety Petrusевич stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, który można zdefiniować jako komputerowo wspomagane projektowanie chromoforów organicznych zawierających atom boru i wykazujących dwufotonową absorpcję.

W przedłożonej do oceny rozprawie doktorskiej, Pani Lizaveta Petrusевич nie uniknęła jednak tzw. błędów edytorskich (wspomnę tylko o niektórych), np. na stronie 8 powinno być Scheme 2, zamiast Figure 2. Na stronie 21 powinno być iv, zamiast vi. Na niektórych rysunkach brakuje podpisu osi y. W zamieszczonej Bibliografii w pozycjach 44 i 50 można zauważyć stosowanie różnych skrótów tytułu tego samego czasopisma. W pozycjach literaturowych 93, 130, 195, 247, 257 brakuje numerów stron, natomiast w pozycjach 190, 223 brakuje nazwisk



autorów publikacji. W pozycji literaturowej 219, Autorka podała pełny tytuł czasopisma zamiast skrótu. Brakuje również np. cytowania Hohenberg, P.; Kohn, W. "Inhomogeneous electron gas". Phys. Rev. 1964, 136, B864–B871, a także Kohn, W.; Sham, L.J. "Self-consistent equations including exchange and correlation effects". Phys. Rev. 1965, 140, A1133–A1138. Chciałabym jednak podkreślić, że przytoczone „usterki” nie mają większego wpływu na wartość recenzowanej rozprawy doktorskiej.

Warto zauważyć, że Pani Lizaveta Petrusевич jest współautorką **13 publikacji naukowych**, które powstały w czasie kształcenia w Szkole Doktorskiej Politechniki Wrocławskiej. Prace zostały opublikowane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, m.in. w *Journal of Physical Chemistry Letters*, *Journal of Materials Chemistry C*, *Journal of Physical Chemistry A*, czy też *Journal of Chemical Theory and Computation*.

W podsumowaniu recenzji stwierdzam, że Pani Lizaveta Petrusевич w rozprawie doktorskiej przedstawiła ciekawe wyniki badań teoretycznych, które wnoszą istotny wkład w projektowanie i poszukiwanie nowych sond w oparciu o barwniki zawierające atom boru, a także proponuje protokół obliczeniowy, który w dokładniejszy i bardziej korzystny obliczeniowo sposób przewiduje widma absorpcyjne ze strukturą oscylacyjną. Zatem, przedłożona do oceny rozprawa doktorska Pani Lizavety Petrusевич **spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.)** i wnoszę do Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Politechniki Wrocławskiej o dopuszczenie Pani Lizavety Petrusевич do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Aneta Jezierska

dr hab. Aneta Jezierska, prof. UWr