



Prof. dr hab. Marek Orlik
Wydział Chemii
Uniwersytetu Warszawskiego
Ul. Pasteura 1
02-093 Warszawa

Warszawa, 30 czerwca 2017 r.

Recenzja pracy doktorskiej Pani mgr Agnieszki Godziek:
„Zastosowanie różnych technik analitycznych do badania reakcji oscylacyjnych wybranych aminokwasów białkowych”

Recenzowana rozprawa powstała w Zakładzie Chemii Ogólnej i Chromatografii Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach, jako wynik wspólnych badań Doktorantki i mgr Anny Łągiewki, prowadzonych pod kierunkiem Pani Prof. dr. hab. Teresy Kowalskiej (Promotora P. mgr A. Łągiewki) i Pana Dr. hab. Mieczysława Sajewicza (Promotora rozprawy P. mgr A. Godziek). Wyniki tych badań zostały opisane we wspólnych publikacjach, częściowo z udziałem także innych Autorów. Podobnie jak w przypadku recenzowanej równolegle rozprawy P. mgr Łągiewki jest oczywiste, że ocena indywidualnego dorobku każdej Doktorantki wymaga przyjęcia postępowania, opisanego w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 26 września 2016 r, a polegającego na przedłożeniu stosownych oświadczeń wszystkich współautorów (Dz. U. z dnia 30.09.2016, poz. 1586). Oświadczenia takie, podpisane przez obie w/w Doktorantki, ich Promotorów oraz pozostałych Autorów otrzymałem i stanowią one istotny element oceny każdej rozprawy.

Spośród łącznie 13 publikacji, których Pani mgr Agnieszka Godziek jest współautorem, Doktorantka zadeklarowała 9 publikacji jako tematycznie związanych z Jej rozprawą doktorską. Sześć z tych dziewięciu publikacji (o numerach 2, 3, 5, 7, 8, 9 w zestawieniu na s. 129-130 rozprawy) deklaruje również Pani mgr Anna Łągiewka jako tematycznie związane z Jej rozprawą. Prace te zostały opublikowane w dobrych czasopismach: *Journal of Chromatographic Science* (IF ok. 1,4), *Israel Journal of Chemistry* (IF ok. 2,2), *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis* (IF ok. 1,2), *Acta Chromatographica* (IF ok. 0,6) oraz w *Current Protein & Peptide Science* (IF ok. 3,2). Pozostałe prace zostały opublikowane w *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies* (IF ok. 0,6), a jedno opracowanie to rozdział w wydawnictwie *Planar Chromatography – Mass Spectrometry* (Taylor & Francis Group). Deklarowany przez p. mgr Godziek udział w poszczególnych publikacjach, potwierdzony oświadczeniami pozostałych współautorów, waha się od 20% do 55%, przyjmując średnią wartość ok. 33%. Oczywiście istotne znaczenie ma także to, że obie Doktorantki nie pracowały z dokładnie tymi samymi układami aminokwasów, wnosząc zatem swój indywidualny wkład merytoryczny do każdej publikacji zestawiającej ich równolegle prowadzone badania. Oświadczenie Prof. I. Epsteina z USA, dotyczące jego współautorstwa w jednej z publikacji z własnym udziałem 20% jednoznacznie wskazuje na jego zasadniczą rolę w opracowaniu teoretycznego modelu dynamiki oscylacyjnej w badanych przez obie Doktorantki układach aminokwasowych. Powyższe informacje zostały zawarte także w jednocześnie sporządzanej przeze mnie recenzji rozprawy doktorskiej p. mgr Anny Łągiewki. Z powyższych względów obie recenzje mają po części charakter porównawczy.

Tytuł rozprawy P. mgr Agnieszki Godziek sugeruje, iż jej główną treścią są metody badawcze, a nie badane zjawiska. Jednak tytuł ten mógłby równie dobrze odwoływać się do badań analogicznych zjawisk, jak w rozprawie P. mgr A. Łągiewki, tym bardziej że zagadnienia są podobne, a metody



eksperymentalne: chromatografia cienkowarstwowa, chromatografia cieczowa, skaningowa mikroskopia elektronowa, turbidymetria, polarymetria – w większości takie same. Doktorantka ma jednak prawo do własnej wersji tytułu rozprawy.

Jak wskazywałem w recenzji p. mgr Łągiewki, również w przypadku p. mgr Godziek, wyniki badań i ich interpretacja stanowią kontynuację prowadzonych wcześniej w tym samym zespole studiów nad intrygującymi zjawiskami niemonotonicznej dynamiki przemian, jakim w roztworach ulegały związki z grup profenów, hydroksykwasów, a także aminokwasów. O tym, czy są to rzeczywiste procesy oscylacyjne w takim sensie, w jakim ujmuje to dynamika nieliniowa, można wnioskować dopiero na podstawie spełnienia przez nie stosownych kryteriów, w tym - identyfikacji pętli dodatnich i ujemnych sprzężeń zwrotnych.

W badaniach p. mgr Godziek przedmiotem badań stały się analogiczne procesy dotyczące aminokwasów białkowych, ulegające w warunkach prowadzonych eksperymentów samorzutnej peptyzacji. W odróżnieniu od opracowania p. mgr Łągiewki, badania TLC dotyczą w tej rozprawie hydroksyproliny i seryny. Badania metioniny prowadzone za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej występują w obu pracach, choć opisane są innymi wykresami (o innej skali czasowej), podobnie jak widmo masowe, dotyczące innych czasów przechowywania roztworu. Badanie samorzutnych procesów peptyzacji dotyczyły układów L-Ser L-Met, L-His – L-Thr, L-Phe – L-Pro, a więc po części innych niż w przypadku p. mgr Łągiewki.

Recenzent uznaje więc, że obie Doktorantki pracowały równolegle nad analogicznymi zagadnieniami, stosując w większości te same metody badawcze, lecz dla znacząco różnych układów aminokwasów. Opinię tę potwierdzają treści oświadczeń Doktorantek.

Od strony formalnej rozprawa Pani mgr Łągiewki ma tradycyjny układ. Całość obszernego opracowania liczy 136 stron, z czego 47 stron przypada na część literaturową, a 64 strony na opis badań własnych. Podany jest także spis publikacji własnych oraz licznych wystąpień konferencyjnych. Spis pozostałej literatury zawiera 190 pozycji. W przekazanej mi zwartej wersji rozprawy załączone są także kopie publikacji stanowiących podstawę ubiegania się o stopień naukowy doktora.

Przejdę teraz do szczegółowego omówienia poszczególnych części pracy. W **części literaturowej** zawarta jest podstawowa charakterystyka aminokwasów, ze szczególnym uwzględnieniem właściwości optycznych, a także interesująco zredagowane rozważania o strukturze peptydów i białek. W rozważaniach o tzw. „czystości chiralnej” aminokwasów w organizmach żywych wskazuje się na nie zawsze wspominany szczegół, iż mimo zdecydowanej przewagi L-aminokwasów w niektórych organizmach spotyka się także D-aminokwasy. W odniesieniu do informacji zawartych na s. 11 sądzę, że nie tyle różni enancjomery zachowanie wobec światła spolaryzowanego, co raczej światło takie różnie się zachowuje w oddziaływaniu z każdym z enancjomerów. Na s. 13 podane są widma absorpcyjne, a nie adsorpcyjne, a ponadto – czy należą do nich widma uzyskane wymienionymi dalej technikami? Interesująca jest opisana dalej, pogłębiona charakterystyka i opis znaczenia fizjologicznego wybranych aminokwasów: cysteiny, fenyloalaniny, histydyny, hydroksyproliny, metioniny, proliny, seryny i treoniny.

Na s. 34 – 36 zawarta jest bardzo syntetyczna ogólna charakterystyka chemicznych reakcji oscylacyjnych. Nieco kontrowersyjna wydaje mi się opinia Doktorantki, że reakcje oscylacyjne „na pierwszy rzut oka wydają się chaotyczne, jednak cechują się uporządkowaniem”. W mojej opinii regularne, periodyczne oscylacje są przejawem właśnie *porządku*, który tylko w szczególnych warunkach może okazać się tak złożony, że aż aperiodyczny, czyli chaotyczny. Prawdą jest natomiast, że niektórzy chemicy wciąż traktują tego typu procesy z niedowierzaniem, ale nie należy się temu dziwić, skoro klasyczny kurs chemii nie zawiera żadnych informacji o tego typu zjawiskach, nie tylko



w Polsce. Przywołane w tym tekście charakterystyczne ubarwienie w świecie zwierząt może być interpretowane jako przestrzenne struktury Turinga, ale to bardzo szczególna sytuacja – układ homogeniczny wtedy nie oscyluje, czyli jest stabilny względem homogenicznych fluktuacji, a destabilizacja w kierunku wzorów przestrzennych następuje dopiero po zaburzeniu tej homogeniczności, w wyniku czego uruchomiona zostaje dyfuzja, sprzęgająca się z reakcją chemiczną; dodatkowym warunkiem jest to, aby współczynnik dyfuzji substancji katalizującej (tzw. aktywatora) był mniejszy od współczynnika dyfuzji inhibitora.

W przypadku reakcji homogenicznych ryzykowne jest stwierdzenie, że stężenia zarówno substratów, jak i produktów zmieniają się w sposób oscylacyjny. Oscylacyjnym zmianom (wzrostowi i obniżeniu stężenia) ulegają nietrwałe produkty przejściowe, zaangażowane w procesy tworzące pętle dodatniego i ujemnego sprzężenia zwrotnego. Dokładnie to przedstawia rys. 21 na s. 35.

Odnosnie do kryteriów występowania oscylacji, nie do końca rozumiem sformułowanie „silne niezrównoważenie pod względem kinetycznym”, choć sądzę, że chodzi o istotne odchylenie układu od stanu równowagi, w którym szybkości reakcji prostych i odwrotnych nie są wyrównane. Niezbyt zręczne jest używanie słowa „obecność” w odniesieniu zarówno do równań różniczkowych, jak i pętli sprzężeń zwrotnych. Na s. 35 pojawia się błąd w zapisie nazwiska Körösa jako współtwórcy modelu FKN reakcji Bielousowa-Żabotyńskiego.

Odnosnie do rozdziału 3.2.1, zatytułowanego „Mechanizm reakcji oscylacyjnych aminokwasów”, mam pewne zastrzeżenia właśnie do owego tytułu, ponieważ podane tu reakcje nie spełniają kryteriów takiej dynamiki – nie ma wskazanych etapów sprzężeń zwrotnych destabilizujących stan stacjonarny w stronę oscylacji. Podane reakcje mogą natomiast częściowo wyjaśniać, w jaki sposób jeden enancjomer przekształca się w drugi, np. w procesie racemizacji, ale przebieg tak pokazywanych procesów nie ma powodu być oscylacyjnym. Podobnie peptyzacja nie ma w ogólnym przypadku dynamiki oscylacyjnej. Schematy podane w tym rozdziale można zatem uważać za pewne składowe elementy bardziej złożonego mechanizmu, w którym dochodzi do oscylacyjnej niestabilności. Taki mechanizm, zgodny z zasadami dynamiki nieliniowej, opisany jest dopiero w rozdziale 3.2.2., jako model opracowany z udziałem Prof. I. Epsteina. Tak jak pisałem w recenzji rozprawy P. mgr Łagiewki, podane równania kinetyczne nie pokazują w pełni, w jaki sposób parametry agregacji, n_{11} , n_{21} , n_{12} i n_{22} implementowane są w procedurze numerycznej. Nie jest to także podane w oryginalnej publikacji, a dobrym obyczajem jest podawanie nie tylko wszystkich szczegółów procedur eksperymentalnych, ale także równań, na podstawie których wykonane zostały obliczenia, aby jedno i drugie można było odtworzyć. W odniesieniu do schematu reakcji warto zauważyć, że etap 3 i etap 7 to w istocie etapy AUTOkatalityczne. Nieprecyzyjny jest podpis pod rys. 22, pokazującym modelowe oscylacje bez podania parametrów modelu, a poza tym – co oznacza pojęcie „sygnału analitycznego oscylatorów”? Zgodnie z opisem osi rzędnych to najprawdopodobniej stężenie modelowego oligomeru. Nie wydają mi się też zręczne terminy, a raczej skróty myślowe „oligomer szybszy”, „oligomer wolniejszy”, które wymagają wyjaśnienia.

Kończący część teoretyczną rozprawy, rozbudowany rozdział 4 o samoorganizacji peptydów, w tym o sposobach otrzymywania i przykładowych zastosowaniach nanostruktur peptydowych, stanowi jej ważną i interesująco zredagowaną część.

W podsumowaniu recenzji części literaturowej uważam dobór materiału i jego kompozycję za wymagające komentarza. Tytuł pracy wskazuje zastosowanie metod badawczych, z których żadna jednak nie została scharakteryzowana w części teoretycznej, dopiero w części eksperymentalnej zestawione są warunki prowadzenia pomiarów konkretną metodą. Ponadto wyrażam zastrzeżenia wobec lakoniczności i nieściśłości pojęć odnoszących się do opisu reakcji oscylacyjnych. Procesom tym należało także poświęcić więcej uwagi ze względu znów na tytuł rozprawy, jednoznacznie kładący nacisk na badania reakcji oscylacyjnych.



Część opisującą **badania własne** Doktorantki rozpoczyna określenie celu pracy, zestawienie odczynników, materiałów oraz sprzętu pomiarowego. Doktorantka zamierzała więc zbadać stosownymi metodami, m. in. chromatograficznymi, polarymetrycznymi, turbidymetrycznymi, spektrometrią w podczerwieni, spektroskopią mas oraz skaningową mikroskopią elektronową procesy peptyzacji różnych aminokwasów, z analizą morfologii faz stałych, i z jednoczesną obserwacją zmian proporcji między enancjomerami, uznawanych tu za przejaw chemicznych reakcji oscylacyjnych. W spisie odczynników i materiałów podany jest m. in. zestaw badanych aminokwasów: L-cysteina, L-feniloalanina, L-histydyna, L-hydroksypolina, L-metionina, L-prolina, L-seryna, D-seryna, DL-seryna i L-treonina. Ważne jest znów podkreślenie, iż nie jest to zestaw substancji w pełni tożsamy z badanymi przez P. mgr A. Łągiewkę, do których należały: L-cysteina, DL-cysteina, L-feniloalanina, D-feniloalanina, L-hydroksypolina, L-metionina, L-fenyloglicyna. Ponownie proponuję sprawdzić, czy podany w Tabeli 11 siarczan miedzi(II) był naprawdę siedmiowodny, skoro diagramy fazowe hydratów CuSO_4 , uwzględniają najwyżej pentahydrat, a podana w Tabeli firma POCH w swoim katalogu ma także jedynie pięciowodny oraz bezwodny CuSO_4 .

Metodyka badań z użyciem w/w odczynników i stosownych rozpuszczalników (w chromatografii) została opisana na s. 54 – 62. Opis ten obejmuje także próbę biuretową oraz pożyteczny test mikrobiologiczny, mający na celu weryfikację biologicznej czystości długo przechowywanych na potrzeby badań próbek.

Od s. 63 rozprawy rozpoczyna się szczegółowy opis wyników badań własnych i ich interpretacja. Cienkowarstwowa chromatografia, wsparta analizą densytometryczną świeżo sporządzonego i przechowywanego przez 37 dni roztworu L-Hyp, ujawniła tworzenie oligopeptydu oraz powstanie w drugim przypadku pewnej ilości konkurencyjnego D-enancjomeru. Niewątpliwie po 37 dniach powstaje także pewna ilość peptydu, nieobecnego w świeżo sporządzonym roztworze, co potwierdzają także widma spektrometrii mas. W przypadku analogicznych badań dla aminokwasów: L-Ser, D-Ser i DL-Ser przejawiały się trudności z doбором fazy ruchomej do rozdzielania enancjomerów. Tym niemniej udało się wykazać, że najbardziej intensywną dynamikę wykazuje peptyzacja racematu DL, a najmniej intensywna jest ona dla enancjomeru L. Niemonotoniczne zmiany stężeń aminokwasów wykazały także pomiary metodą HPLC. W zestawieniu z pomiarami metodą spektrometrii mas, opisanymi w rozdziale 2.3, udowodnione stało się tworzenie w tych układach peptydów. Pomiary turbidymetryczne (powtarzam pytanie z recenzji p. mgr Łągiewki: jak należy rozumieć szczegóły tego pomiaru w świetle opisu osi rzędnych wykresu jako „nephelometric turbidity”?) dowiodły, iż proces peptyzacji zachodził z utworzeniem rozproszonej fazy stałej. Analogicznie jak w przypadku badań p. mgr Łągiewki, niemal dokładnie 24-cykl periodyczny dla L-Ser (rys. 37-a) sugeruje pytanie o ewentualną rolę zmieniającego się w ciągu dnia stopnia oświetlenia lub temperatury w obserwowanej dynamice. Pomiary polarymetryczne, dostarczające jedynie wypadkowej czynności optycznej ulegających peptyzacji aminokwasów wydają mi się trudne do jednoznacznej interpretacji. Podobne obserwacje, opisywane także w rozprawie P. mgr Łągiewki, zostały zestawione dla aminokwasu L-metioniny, badanej metodą HPLC i spektrometrii mas, a zmieniające się niemonotonicznie w czasie stężenie aminokwasu zinterpretowane zostało jako przesłanka o naprzemiennym, określanym tu jako oscylacyjne, tworzeniu i rozpadzie peptydów.

Najciekawsza, moim zdaniem, część pracy, rozpoczyna się od s. 78, gdy opis peptyzacji zostaje rozszerzony na parę różnych aminokwasów. Rys. 42 pokazuje zsynchronizowane w czasie niemonotoniczne zmiany stężeń aminokwasów L-Ser i L-Met, sugerujące ich wzajemne oddziaływanie w kierunku tworzenia heteropeptydu, co potwierdziła analiza metodą spektrometrii mas. Analogiczne badania dla L-His. L-Thr oraz ich mieszaniny okazały się nieco utrudnione z



powodu znacznej szybkości peptyzacji pierwszego z tych aminokwasów, utrudniającej pomiar metodą HPLC, ale i w tym przypadku porównanie wyników z badaniami metodą spektrometrii mas jednoznacznie dowiodło zachodzenia procesu peptyzacji, prowadzącej zarówno do homo-, jak i heteropeptydów. Z kolei badania turbidymetryczne, opisane na rys. 52 uważam za trudne do jednoznacznej interpretacji. Komentarza wymaga jednak użyte na s. 84 sformułowanie, iż „nieliniowy charakter otrzymanej krzywej potwierdza, że badana reakcja ma charakter oscylacyjny”. Nieliniowość i oscylacyjny charakter zmian to nie są synonimy, przebieg może być nieliniowy, lecz monotoniczny, a zatem nieoscylacyjny. Oscylacje to tylko jeden z wariantów przebiegów nieliniowych, w którym powtarzają się wzrost i spadek wartości zmiennej dynamicznej – tu stężenia odpowiedniej substancji.

Opisana dalej peptyzacja w układzie L-Phe – L-Pro okazała się możliwa do precyzyjnego śledzenia za pomocą metody HPLC, w której monitorowane były stężenia każdego z monomerycznych aminokwasów i głównego produktu ich peptyzacji. W szczególności rys. 56, a także bardziej szczegółowy rys. 57 (w sensie zawężonej skali czasowej) wykazuje logiczną korelację między obniżeniem stężenia obu monomerów i jednoczesnym wzrostem stężenia peptydu. Tak jak w przypadku wcześniej badanych układów, spektrometria mas dostarcza jednoznacznych dowodów na powstawanie zarówno homo-, jak i heteropeptydów, w czasie sięgającym w tym przypadku 122 dni. Potrzebny był jednak rok przechowywania próbek, aby mogły zostać zaobserwowane włókna peptydowe, przy jednoczesnym negatywnym wyniku badań mikrobiologicznych, dowodzących, iż w badanym układzie, utrzymywanym w temp. ok. 21°C nie rozwinęły się mikroorganizmy. Co ciekawe, optycznie oceniana gęstość włókien zmieniała się w czasie na sposób pulsacyjny, stanowiąc kolejną przesłankę do tego, aby mechanizm tego typu zjawisk powiązać z tworzeniem i rozpadem agregatów peptydów. Ukazują to także badania turbidymetryczne, ujawniające ponownie niepokojący okres dobowy quasi-periodycznych wahań charakterystyki określanej jako „nephelometric turbidity” i – jak powyżej – sugerującej potrzebę uściślenia metodologii eksperymentalnej. Morfologie tych włókien zostały ujawnione za pomocą skaningowego elektronu mikroskopowego i przedstawione w postaci odpowiednich mikrografii. Tym razem doktorantka zastosowała do badań owych faz stałych spektroskopię w podczerwieni, odnajdując w widmach włókien peptydowych po pierwsze niższe dla czystych aminokwasów wartości *absorbancji* (nie absorpcji, jak to jest podane na s. 98) oraz charakterystykę sugerującą pośrednio tworzenie wiązań peptydowych. Tworzenie oligopeptydów po długim okresie przechowywania mieszaniny L-Phe – L-Pro potwierdziły badania metodą spektrometrii mas.

Interesująca jest także treść rozdziału 7, poświęconego badaniom wpływu budowy strukturalnej aminokwasów na nanostrukturę peptydową, mającym na celu ustalenie, który aminokwas decyduje o kształcie i szybkości tworzenia nanostruktur peptydów. W badaniach tych zaznaczyła się duża różnica skal czasowych tworzenia nanopeptydów: od jednego roku dla układu: L-Phe – L-Pro do zaledwie kilku dni dla L-Pro – L-Cys. Udało się wykazać korelację strukturalną, polegającą na tym, że sferyczność nanostruktury była uwarunkowana obecnością 3 grup funkcyjnych -COOH, -NH₂, oraz -SH, przy czym ta ostatnia, pochodząca od cysteiny, umożliwiała tworzenie istotnych dla przyjęcia tej geometrii mostków disulfidowych. Z kolei w układzie L-Phe-L-Pro powstającą strukturę determinuje fenyloalanina. Dla układu L-Ser – L-Met to metionina jako kolejny aminokwas siarczkowy decydowała o nadaniu nanostrukturze trójwymiarowości.

Rozprawę prawie kończy opis wyników modelowań oscylacyjnej dynamiki układu L-Phe i L-Pro, wykorzystujących mechanizm opracowany przez Prof. I. Epsteina. Tak jak wcześniej w tej recenzji oraz w recenzji rozprawy p. mgr Anny Łągiewki, wyrażam przekonanie, że opis tego modelu powinien ukazywać, w jaki sposób w procedurze numerycznej wprowadzane są np. stopnie agregacji,



wyrażone wartościami parametrów n_1 , n_2 , n_{11} , n_{21} , n_{22} , wśród których ponadto tylko dwa pojawiają się w podpisie pod rys. 72, a niektórych nie można znaleźć w równaniach chemicznych lub kinetycznych. Niewątpliwie ten opis mógł zostać zredagowany znacznie bardziej przekonująco dla czytelnika, który opisanych tam obliczeń nie wykonywał, ale pragnąłby je odtworzyć.

Z nie do końca jasnych dla mnie powodów dopiero ostatni rozdział tej pracy omawia pozytywne wyniki prób biurowych, dowodzących powstawania peptydów dla różnych układów aminokwasów, choć moim zdaniem bardziej logiczne byłoby umieszczenie na samym końcu rozprawy omawianych wyżej modeli numerycznych.

W podsumowaniu części rozprawy omawiającej badania własne Doktorantki warto podkreślić odpowiedni dobór metod badawczych, których z jednej strony różnorodność, a z drugiej – pewna komplementarność pozwoliły na przekonujące wykazanie tworzenia i destrukcji struktur peptydowych i ujawniły ich mikroskopową strukturę. Oczywiście podobną konkluzję można sformułować w odniesieniu do rozprawy P. mgr Anny Łągiewki. Jakkolwiek w obu recenzjach nader ostrożnie używałem pojęcia „reakcji oscylacyjnych”, mając na uwadze konkretne mechanistyczne kryteria takiej dynamiki, przyznaję, że wprowadzenie autokatalitycznego procesu agregacji peptydów, po którym następuje ich rozpad, wniosło wiele do zrozumienia niemonotonicznych zmian stanu badanych aminokwasów lub ich par, tym bardziej że dynamikę tę udowadniają bezpośrednie optyczne obserwacje tworzenia i zaniku fazy stałej. Tym niemniej, podobnie jak w przypadku rozprawy P. mgr Łągiewki, uważam za celową głębszą analizę wpływu niejednorodności przestrzennej układu z rozproszoną fazą stałą na interpretację przynajmniej niektórych eksperymentów wykazujących niestabilność charakterystyk układu w funkcji czasu.

Od strony formalnej rozprawa została starannie przygotowana, usterki są nieliczne i częściowo już zostały omówione wyżej. Warta wskazania jest pewna niekonsekwencja w symbolice stosowanej do oznaczenia substancji chemicznych i zmiennych. Na s. 106 i 107 symbole C i P, pisane prostą czcionką, oznaczają zarówno reagenty, jak i ich stężenia, choć te ostatnie powinno być pisane kursywą. Naprawdę warto stosować się do tych w praktyce bardzo użytecznych reguł, ułatwiających interpretację równań matematycznych w chemii (i nie tylko).

W konkluzji – na podstawie analizy rozprawy, w zestawieniu z załączonymi oświadczeniami Doktorantki i współautorów publikacji, wyrażam przekonanie, że przedstawiona do recenzji praca zawiera istotne elementy nowości naukowej, a zatem spełnia urzędowe wymogi Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 roku (z późniejszymi zmianami), a także zwyczajowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Wnoszę więc o dopuszczenie Pani mgr Agnieszki Godziek do dalszych etapów postępowania w procedurze uzyskiwania stopnia naukowego doktora.

Prof. dr hab. Marek Orlik