

Załącznik 2

Autoreferat
Charakterystyka oddziaływań
międzycząsteczkowych w układach o znaczeniu
biomedycznym

Katarzyna Dopierała



Politechnika Poznańska, Wydział Technologii Chemicznej

Poznań 2023

Słowa podziękowania kieruję do współpracowników z Politechniki Poznańskiej i innych uczelni, z którymi szłam wspólnie, krócej lub dłużej ścieżką naukową.

Spis treści

1. Informacje o kandydatce.....	1
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.....	1
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.....	1
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)	1
4.1. Monotematyczny cykl publikacji- informacje podstawowe.....	1
4.2. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników	5
Wprowadzenie	5
Motywacja i cel badań.....	5
Omówienie prac stanowiących osiągnięcie naukowe.....	8
Podsumowanie	34
Przyszłe perspektywy	35
4.3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowych.....	38
Literatura cytowana w powyższym rozdziale (z wyłączeniem prac stanowiących cykl H1-H12)	40
5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.....	49
6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę	52
7. Inne informacje dotyczące kariery zawodowej.....	55

1. Informacje o kandydatce

Imię i nazwisko: Katarzyna Dopierała

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

16.12.2008	Stopień naukowy doktora nauk chemicznych w zakresie technologii chemicznej , Wydział Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej; Tytuł rozprawy doktorskiej: <i>Właściwości adsorpcyjne pochodnych substancji lizosomotropowych</i>
30.06.2004	Tytuł zawodowy magistra inżyniera, Ochrona Środowiska , Wydział Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej, Tytuł pracy: <i>Badanie równowagi i dynamiki adsorpcji w modelowych układach mieszanych surfaktantów</i>

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych

01.10.2010 - obecnie	Adiunkt - Instytut Technologii i Inżynierii Chemicznej, Wydział Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej
01.10.2009 - 30.09.2010	Asystent – Instytut Technologii i Inżynierii Chemicznej, Wydział Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

4.1. Monotematyczny cykl publikacji- informacje podstawowe

Osiągnięciem naukowym, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy jest monotematyczny cykl 10-ciu (+2) publikacji nt. **Charakterystyka oddziaływań międzycząsteczkowych w układach o znaczeniu biomedycznym.**

Nr	Dane bibliograficzne	IF ^a	Liczba cytowań ^b	Punkty ^c
H1	<p>Dopierała, K.*, Wamke, A., Dutkiewicz, M., Maciejewski, H., Prochaska, K., Interfacial properties of fully condensed functional silsesquioxane: A Langmuir monolayer study. Journal of Physical Chemistry C, 2014, 118, 24548 – 24555, wyd. ACS.</p> <p><i>Mój wkład merytoryczny obejmował opracowanie koncepcji pracy, wykonanie pomiarów izoterm π-A, izoterm potencjału powierzchniowego i krzywych A-t, badań reologicznych, interpretację i opracowanie wyników badań, napisanie manuskryptu i korespondencję z redakcją.</i></p>	4,772	13	35
H2	<p>Dopierała, K.*, Bojakowska, K., Karasiewicz, J., Maciejewski, H., Prochaska, K., Interfacial behaviour of cubic silsesquioxane and silica nanoparticles in Langmuir and Langmuir-Blodgett films. RSC Advances, 2016, 6, 94934 – 94941, wyd. RSC.</p> <p><i>Mój wkład merytoryczny obejmował opracowanie koncepcji pracy, wykonanie części pomiarów izoterm π-A i obrazów BAM, otrzymanie filmów Langmuira-Blodgett, pomiary kąta zwilżania, interpretację i opracowanie wyników badań, napisanie manuskryptu i korespondencję z redakcją.</i></p>	3,100	7	35
H3	<p>Dopierała, K.*, Rojewska, M., Skrzypiec, M., Dutkiewicz, M., Maciejewski H., Prochaska K., Preparation and characterisation of monolayers and Langmuir–Blodgett films of liquid crystal mixed with cubic silsesquioxanes, Liquid Crystals, 2018, 45:3, 351-361, wyd. Taylor & Francis.</p> <p><i>Mój wkład merytoryczny obejmował opracowanie koncepcji pracy, rejestrację obrazów BAM, wykonanie części pomiarów izoterm π-A, wybranych krzywych potencjału powierzchniowego i ich graficzne opracowanie, interpretację wyników badań, napisanie manuskryptu i korespondencję z redakcją.</i></p>	3,078	5	30
H4	<p>Dopierała, K.*, Maciejewski, H., & Prochaska, K. Interaction of polyhedral oligomeric silsesquioxane containing epoxycyclohexyl groups with cholesterol at the air/water interface. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2016, 140, 135–141, wyd. Elsevier.</p> <p><i>Mój wkład merytoryczny obejmował opracowanie koncepcji pracy, wykonanie pomiarów i obliczeń, interpretację wyników badań i ich graficzne opracowanie, napisanie manuskryptu i korespondencję z redakcją.</i></p>	3,887	7	35
H5	<p>Dopierała, K.*, Skrzypiec, M., Morphology, compressibility and viscoelasticity of the mixed lipid monolayers in the presence of β-carotene. Chemistry and Physics of Lipids, 2018, 213, 88-95, wyd. Elsevier.</p> <p><i>Mój wkład merytoryczny obejmował opracowanie koncepcji pracy, wykonanie pomiarów reologicznych i rejestrację obrazów BAM oraz ich wizualizację, interpretację wyników badań, napisanie manuskryptu i korespondencję z redakcją.</i></p>	2,536	7	25

H6	Dopierała, K.* , Karwowska, K., Petelska, A. D., Prochaska, K., Thermodynamic, viscoelastic and electrical properties of lipid membranes in the presence of astaxanthin. Biophysical Chemistry , 2019, 258, 106318, wyd. Elsevier.	2,352	9	70
	<i>Mój wkład merytoryczny obejmował opracowanie koncepcji pracy, wykonanie pomiarów reologicznych, izoterm π-A, i obrazów BAM oraz ich wizualizację, interpretację wyników badań, napisanie większości tekstu manuskryptu i korespondencję z redakcją.</i>			
H7	Dopierała, K.* , Krajewska, M., Prochaska, K., Binding of α -lactalbumin to oleic acid monolayer and its relevance to formation of HAMLET-like complexes. International Dairy Journal , 2019, 89, 96–104, wyd. Elsevier.	2,512	3	100
	<i>Mój wkład merytoryczny obejmował opracowanie koncepcji pracy, zaplanowanie i nadzór prowadzonych badań, interpretację wyników badań, napisanie manuskryptu i korespondencję z redakcją.</i>			
H8	Dopierała, K.* , Kołodziejczak-Radzimska*, A., Prochaska, K., Jesionowski, T., Immobilization of lipase in Langmuir – Blodgett film of cubic silsesquioxane on the surface of zirconium dioxide. Applied Surface Science , 2022, 573, 151184, wyd. Elsevier.	7,392 ^d	0	140
	<i>Mój wkład merytoryczny obejmował opracowanie koncepcji przeniesienia enzymu na powierzchnię ciała stałego, dobór warunków transferu filmu Langmuira-Blodgett, wykonanie izoterm π-A, pomiary kinetyki penetracji warstwy, pomiary metodą powierzchniowej reologii dylatacyjnej, interpretację wyników badań na granicy faz woda/powietrze, transfer filmu na ciało stałe oraz analizę i opis obrazów AFM, jak również udział w napisaniu manuskryptu i korespondencję z wydawnictwem.</i>			
H9	Dopierała K.* , Syguda A., Wojcieszak M., Materna K., Effect of 1-Alkyl-1-methylpiperidinium bromides on lipids of fungal plasma membrane and lung surfactant, Chem. Phys. Lipids , 2022, 248, 105240, wyd. Elsevier.	3,570 ^d	0	100
	<i>Mój wkład merytoryczny obejmował opracowanie koncepcji pracy, wykonanie badań monowarstw Langmuira i filmów Langmuira-Blodgett, interpretację wyników badań, napisanie manuskryptu i korespondencję z redakcją.</i>			
H10	Dopierała K.* , Weiss M., Krajewska M., Błońska J., Towards understanding the binding affinity of lipid drug carriers to serum albumin, Chem. Phys. Lipids 2023, 250, 105271, wyd. Elsevier.	3,570 ^d	1	100
	<i>Mój wkład merytoryczny obejmował opracowanie koncepcji pracy, wykonanie części pomiarów krzywych relaksacji, wytworzenie filmów Langmuira-Blodgett, interpretację wyników badań monowarstw i ich wizualizację, napisanie większości tekstu manuskryptu (oprócz analizy wyników AFM) i korespondencję z redakcją.</i>			
Łącznie (H1-H10)		30,530	52	670

^a Współczynnik Impact Factor z roku opublikowania pracy, ^b bez autocytowań, wg bazy Web of Science, ^c punkty MNiSW/MEiN w roku opublikowania, ^d Impact Factor z roku 2021, * autor korespondencyjny

Ponadto, do cyklu habilitacyjnego zaliczam prace **H11-H12**, które zostały włączone również do rozprawy doktorskiej dr inż. Martynty Krajewskiej pt. *”Biomimetic systems studied by Langmuir and Langmuir-Blodgett techniques”* (Politechnika Poznańska, 2023), wobec której sprawowałam funkcję promotora pomocniczego.

Nr	Dane bibliograficzne	IF ^a	Liczba cytowań ^b	Punkty ^c
H11	Dopierała* , K., Krajewska, M., & Prochaska, K., Study on pH-dependent interactions of linoleic acid with α -lactalbumin. Food Hydrocolloids , 2020, 111, 106217, wyd. Elsevier. <i>Mój wkład merytoryczny obejmował opracowanie koncepcji pracy, pomiary izoterm π-A, napisanie manuskryptu i korespondencję z wydawnictwem.</i>	11,504	4	140
H12	Dopierała, K.* , Krajewska, M., & Weiss, M. Physicochemical Characterization of Oleanolic Acid-Human Serum Albumin Complexes for Pharmaceutical and Biosensing Applications. Langmuir , 2020, 36(13), 3611–3623, wyd. ACS. <i>Mój wkład merytoryczny obejmował opracowanie koncepcji pracy, wykonanie pomiarów techniką Langmuira i Langmuira-Blodgett, rejestrację obrazów BAM, interpretację wyników badań, napisanie manuskryptu i korespondencję z redakcją.</i>	3,882	6	100
łącznie (H1-H12)		52,155	62	910

^a Współczynnik Impact Factor z roku opublikowania pracy, ^b bez autocytowań, wg bazy Web of Science, ^c punkty MNiSW/MEiN w roku opublikowania, ^d Impact Factor z roku 2021, * autor korespondencyjny

Prace zostały opublikowane w latach 2014-2023. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) z roku opublikowania prac wynosi 52,155, a łączna wartość punktów MEiN wynosi 910. **We wszystkich artykułach jestem pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym oraz odpowiadam za koncepcję pracy.** Oświadczenia współautorów o wkładzie merytorycznym w powstanie wyżej wymienionych prac stanowią Załącznik 5. Oświadczenia dotyczące indywidualnego wkładu poszczególnych autorów w powstanie prac **H11-H12** są spójne z oświadczeniami, które zostały zamieszczone w rozprawie doktorskiej dr inż. Martynty Krajewskiej. Kopie wspomnianych oświadczeń przedstawiłam również w Załączniku 5. Kopie prac **H1-H12** zestawiałam w Załączniku 6.

4.2. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników

Wprowadzenie

Amfifilowa natura wielu związków chemicznych uzdalnia je do tworzenia nierozpuszczalnych, monomolekularnych warstw na granicy faz woda/powietrze. Choć metoda wytwarzania filmów organicznych na powierzchni wody znana jest od lat, dzięki rozwojowi nowych technik badawczych wciąż cieszy się zainteresowaniem naukowców i pozwala znaleźć odpowiedzi na wiele pytań naukowych. Od końca XIX wieku, kiedy to niemiecka badaczka Agnes Pockels rozpoczęła eksperymenty dotyczące ciśnienia powierzchniowego we własnej kuchni, aż do dziś dokonał się ogromny postęp w metodach charakteryzowania cienkich filmów powierzchniowych. Liczba publikacji określona słowami kluczowymi „*Langmuir film*” lub „*Langmuir-Blodgett film*” opublikowana w minionej dekadzie wynosi odpowiednio 2585 i 2430 dokumentów (wg bazy Scopus). Prace te ukazały się w czasopismach reprezentujących wiele różnych dziedzin wiedzy, często łączących chemię z nauką o materiałach, fizyką, bioinżynierią, a także naukami biologicznymi i medycznymi. Te ostatnie stały się przedmiotem mojego szczególnego zainteresowania i inspiracją do poszukiwań własnej ścieżki naukowej.

Motywacja i cel badań

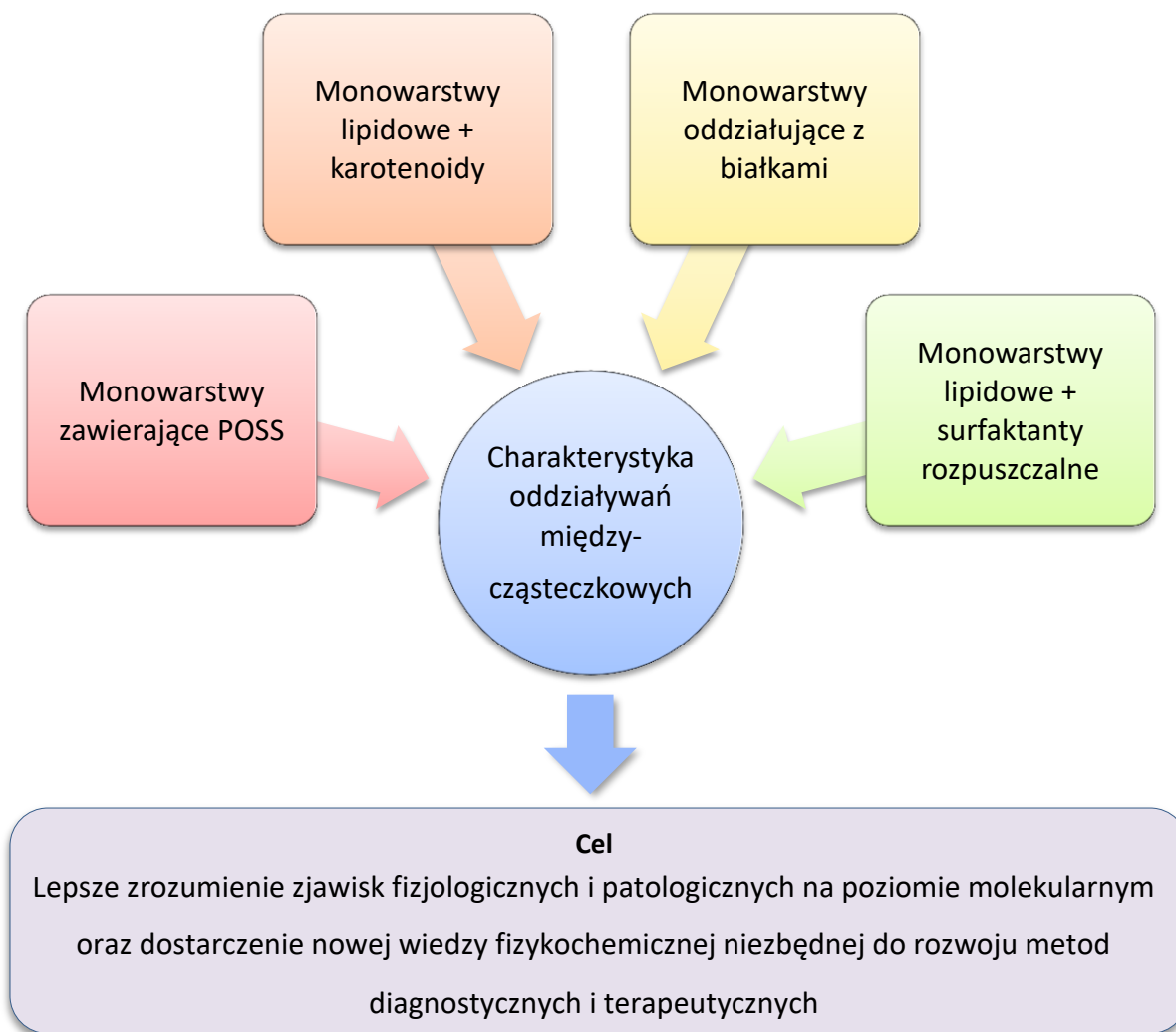
Do lepszego zrozumienia zjawisk fizjologicznych i patologicznych zachodzących w organizmach żywych oraz opracowania skutecznych terapii potrzebne są często długotrwałe i kosztowne badania biochemiczne, genetyczne, czy farmaceutyczne. Wiele z nich wymaga także badań *in vivo* i wiąże się z potencjalnym pojawieniem się problemów natury etycznej. Stosowanie modeli pozwalających odpowiedzieć na pytania dotyczące natury wspomnianych zjawisk stanowi coraz częściej wsparcie dla medycyny i farmacji. Z jednej strony odtworzenie procesów zachodzących w organizmach żywych dostarcza istotnych informacji podstawowych, z drugiej zaś może samo w sobie stanowić strategię będącą źródłem nowych środków terapeutycznych, czy narzędzi diagnostycznych opartych na mechanizmach naśladujących naturę. Innym wyzwaniem w badaniach rozmaitych zjawisk o znaczeniu istotnym dla zdrowia jest konieczność przyjrzenia się im w skali molekularnej. **Takie manipulowanie cząsteczkami jest możliwe w technice filmów Langmuira, która stanowi metodologiczny trzon mojego dorobku**

habilitacyjnego. Wszechstronność tej metody sprawiła, że mogłam wykorzystać ją do lepszego poznania układów o zróżnicowanym składzie. Jednak **nadrzędne pytanie, jakie stawiałam sobie w toku tworzenia cyklu habilitacyjnego dotyczyło tego, jak oddziaływania międzycząsteczkowe na granicy faz determinują zachowanie złożonych monowarstw mających znaczenie dla zdrowia człowieka i rozwoju różnych obszarów biomedycyny.** Głównym celem badań była zatem charakterystyka zjawisk powierzchniowych i analiza oddziaływań międzycząsteczkowych w monowarstwach Langmuira i filmach Langmuira-Blodgett w układach o znaczeniu biomedycznym.

Tematykę badawczą podjętą w cyklu prac **H1-H12** można również przedstawić jako próbę odpowiedzi na pytanie, czy technika monowarstw Langmuira i filmów Langmuira-Blodgett może być wykorzystana do:

- **modyfikacji powierzchni materiałów do celów biomedycznych,**
- **rozwoju metod diagnostycznych i analitycznych,**
- **oceny zjawisk fizykochemicznych mających wpływ na stabilność i efektywność formulacji farmaceutycznych,**
- **odtworzenia zjawisk fizjologicznych i patologicznych zachodzących w organizmach żywych,**
- **oceny wpływu związków chemicznych na błony komórkowe.**

Koncepcję cyklu prac stanowiących podstawę osiągnięcia habilitacyjnego oparłam na czterech typach układów badawczych i schematycznie przedstawiłam ją na Rysunku 1.



Rysunek 1 Schemat koncepcji cyklu publikacji będących podstawą osiągnięcia habilitacyjnego

We wszystkich pracach będących podstawą osiągnięcia habilitacyjnego stosowałam metodologię opartą na kilku kluczowych technikach badawczych oraz technikach uzupełniających, które zestawiałam na Rysunku 2.

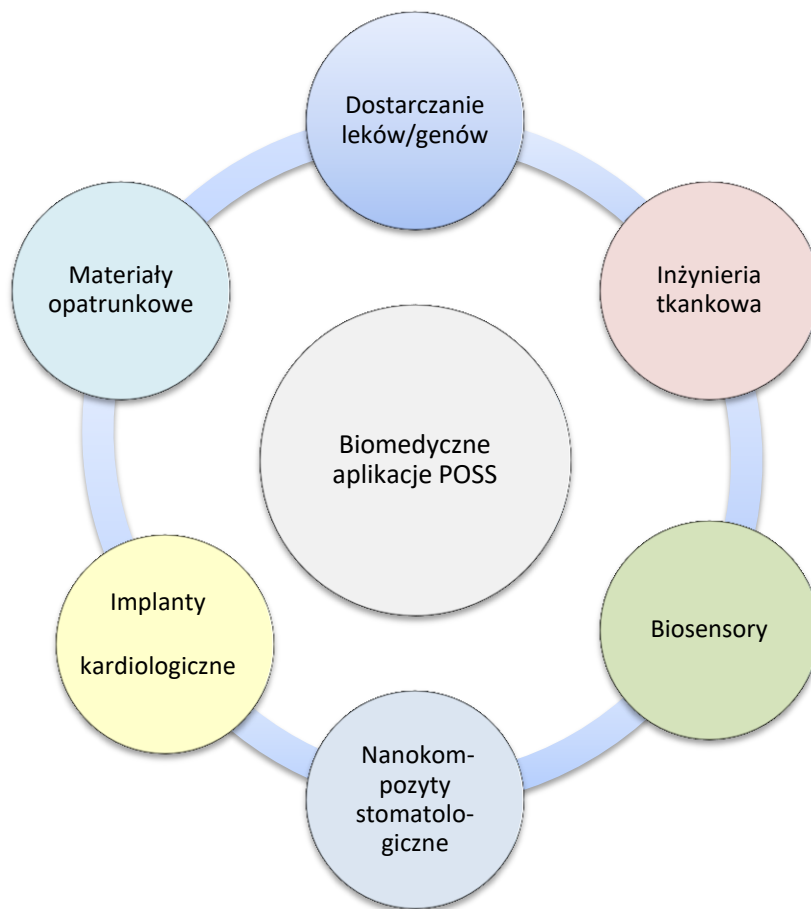
Charakterystyka monowarstw na granicy faz woda/powietrze	Charakterystyka warstw na ciele stałym	Pozostałe techniki
<ul style="list-style-type: none"> • Pomiary izoterm π-A • Pomiary krzywych $A/A_0(t)$ • Pomiar potencjału powierzchniowego • Przeniesienie filmów na powierzchnię ciała stałego techniką horyzontalną i wertykalną • Mikroskopia kąta Brewstera (BAM) • Międzyfazowa reologia dylatacyjna • Międzyfazowa reologia ścinająca (ISR) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pomiar kąta zwilżania i wyznaczenie energii powierzchniowej • Mikroskopia sił atomowych (AFM) • Skaningowa mikroskopia elektronowa (SEM) • Spektroskopia w podczerwieni • Spektroskopia fotoelektronów w zakresie promieniowania X (XPS) • Niskotemperaturowa sorpcja N_2 	<ul style="list-style-type: none"> • Analizy metodą magnetycznego rezonansu jądrowego • Analiza wielkości cząstek metodą dynamicznego rozpraszania światła laserowego (DLS) • Technika hydratacji cienkiego filmu lipidowego • Pomiary ruchliwości elektroforetycznej • Pomiary aktywności enzymatycznej • Spektrofotometria UV-Vis • Pomiar napięcia powierzchniowego metodą analizy kształtu kropli

Rysunek 2 Zestawienie technik badawczych stosowanych w pracach H1-H12

Omówienie prac stanowiących osiągnięcie naukowe

Monowarstwy zawierające funkcjonalizowane silseskwioksany klatkowe (POSS)

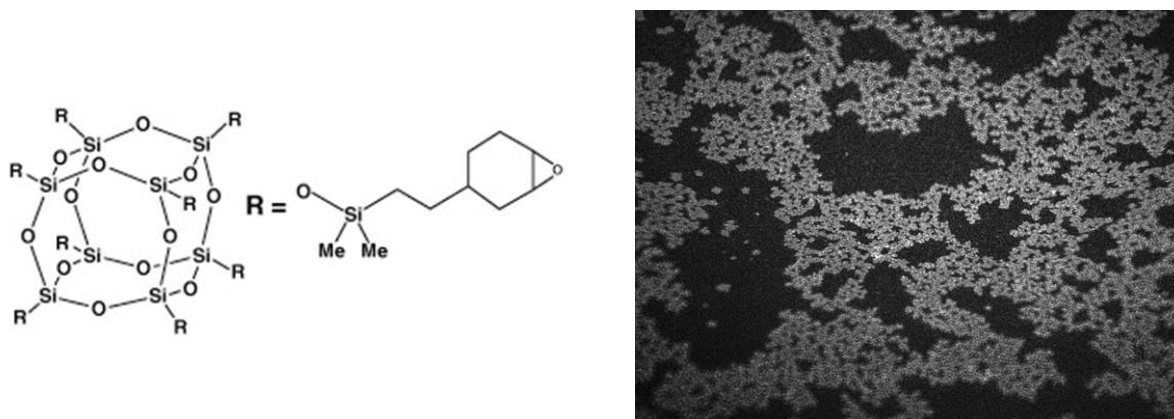
Początek mojej pracy nad cyklem publikacji **H1-H12** wiązał się z badaniem stosunkowo nowych związków chemicznych o ogromnym potencjale- funkcjonalizowanych poliedrycznych oligomerycznych silseskwioksanów klatkowych (POSS). Doniesienia literaturowe wskazywały na liczne możliwości wykorzystania tych związków w obszarze biomedycyny, co zobrazowałam na Rysunku 3. Jednak istotną przeszkodą w powszechnym wykorzystaniu tych związków była ich wysoka cena. Z tego powodu zainteresowałam się możliwością tworzenia ultracienkich warstw z użyciem POSS. W 2002 r. Deng i wsp. wykazali bowiem, że częściowo skondensowane poliedryczne oligomeryczne silseskwioksany klatkowe (POSS) są zdolne do tworzenia nierozpuszczalnych monowarstw na granicy faz woda/powietrze¹. Okazało się, że dzięki wprowadzeniu różnych grup funkcyjnych do struktury cząsteczki, możliwe było manipulowanie ich właściwościami fizykochemicznymi, co przekładało się na ich zachowanie na granicy faz.



Rysunek 3 Biomedyczne aplikacje POSS (opracowanie własne na podstawie^{2,3})

Na podstawie badań przeprowadzonych dla kilku wybranych struktur POSS aż do roku 2014 uważano, że właściwości warstwotwórcze mają tylko niecałkowicie skondensowane silseskwioxany klatkowe. Mimo to podjęłam próbę wytworzenia nierozpuszczalnych monowarstw z wykorzystaniem nowych związków typu całkowicie skondensowanych POSS, o strukturze tzw. zamkniętej klatki. Związki te zostały zsyntezowane w zespole prof. dr hab. inż. Hieronima Maciejewskiego z Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, z którym współpracowałam w ramach realizacji projektu NCN OPUS 3 pod kierownictwem prof. dr hab. inż. Krystyny Prochaska. W pracy **H1** opisałam efekty badań nad oktakis[2-(3,4-epoksycykloheksylo)etylo]dimetylosilyloksy]oktasilseskwioxanem (OE-POSS). Na podstawie otrzymanych izoterm ciśnienia powierzchniowego (π) w funkcji powierzchni przypadającej na pojedynczą cząsteczkę (A) oraz krzywych potencjału powierzchniowego **wykazałam, że możliwe jest utworzenie nierozpuszczalnej monowarstwy z wykorzystaniem całkowicie**

skondensowanej cząsteczki POSS. Ponadto, obrazy zarejestrowane za pomocą mikroskopu kąta Brewstera pozwoliły mi wykazać, że w monowarstwie OE-POSS zachodzi zjawisko tworzenia się charakterystycznych gwiazdzistych domen, które wskutek dalszego sprężania stopniowo łączą się i tworzą wielowarstwy o morfologii przypominającej struktury pierścieniowe lub sieciowe, które przedstawiłam na Rysunku 4 wraz ze strukturą chemiczną OE-POSS.

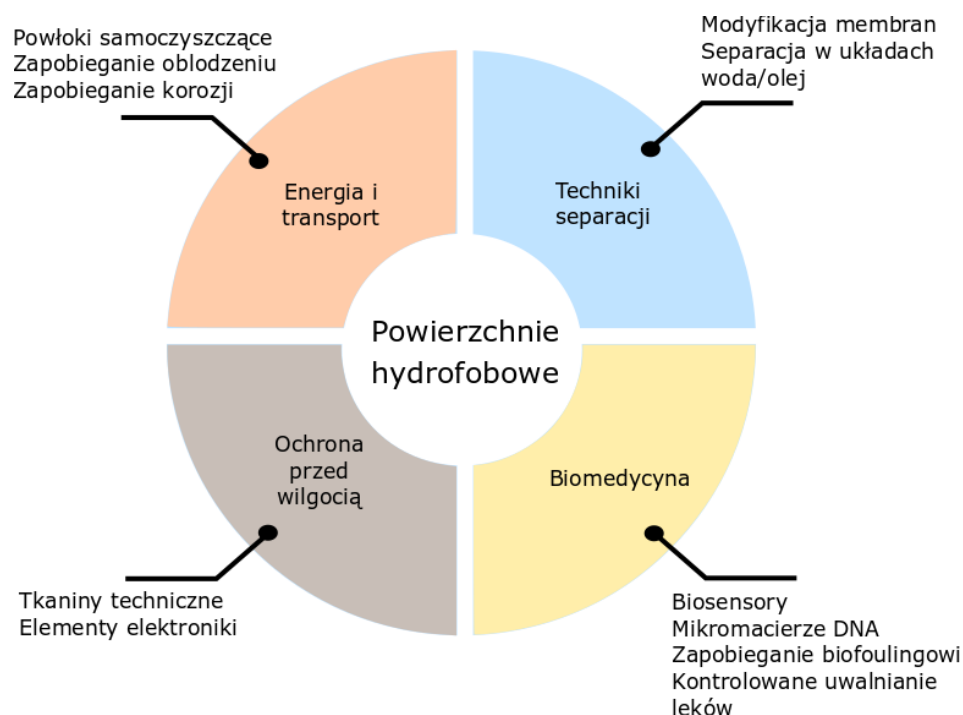


Rysunek 4 Struktura chemiczna OE-POSS i morfologia monowarstwy OE-POSS na granicy faz woda/powietrze [H1]

Odkrycie to stało się początkiem szerszej zakrojonych badań zespołowych nad wpływem struktury chemicznej cząsteczki typu POSS na jej zdolności warstwowotwórcze i – w konsekwencji – na możliwość przeniesienia takiej warstwy na ciało stałe w postaci filmu Langmuira-Blodgett⁴⁻⁶. Dzięki rozwinięciu tego wątku badawczego jestem współautorką patentu dotyczącego powłok hydrofobowych opartych na związkach typu POSS [P1]. Moje wnioski dotyczące nierozpuszczalnych monowarstw tworzonych przez całkowicie skondensowane POSS zostały później zweryfikowane przez innych autorów. Przykładowo, Paczesny i wsp. badając monowarstwy innych, całkowicie skondensowanych POSS potwierdzili możliwość tworzenia przez nie filmów Langmuira i Langmuira-Blodgett, a Hasan i wsp. opisali warstwy LB zbudowane z hybrydowych kopolimerów blokowych POSS-PEG^{7,8}.

Biorąc pod uwagę łatwość funkcjonalizacji klatkowej struktury POSS, oczekiwałam, że zachowanie tego typu związków na granicy faz woda/powietrze umożliwi zaprojektowanie powłoki hydrofobowej o grubości jednej cząsteczki POSS i przeniesienie jej na ciało stałe. Hipotezę tę postawiłam w pracy **H2**, w której przedmiotem badań były trzy funkcjonalizowane

silseskwioxany klatkowe o różnej liczbie podstawników 1,1,2,2,3,3,4,4-oktafluoropentyloksypropylo}dimetylosiloksylowych i {3-glicydoksypropylo}-dimetylosiloksylowych. Na podstawie przebiegu izoterm π -A wytypowałam heptakis({1,1,2,2,3,3,4,4-oktafluoropentyloksypropylo}dimetylosiloksy)({3-glicydoksypropylo}-dimetylosiloksy)oktasilseskwioxan (POSS 7:1) jako związek warstwowotwórczy, który wykorzystałam do stworzenia ultracienkiej powłoki o charakterze hydrofobowym. Ponadto, w celu modyfikacji chropowatości powierzchni, do monowarstwy POSS 7:1 wprowadziłam dodatek nanocząstek krzemionki. Oddziaływania pomiędzy cząstkami SiO₂ a monowarstwą POSS wpłynęły korzystnie na stabilność filmu na granicy faz woda/powietrze. Na podstawie wyników badań na granicy faz woda/powietrze stwierdziłam, że dodatek 1,5% krzemionki pozwala uzyskać homogeniczną warstwę o odpowiednich właściwościach reologicznych, która może być przeniesiona na powierzchnię szkła. Efektem transferu pojedynczej warstwy LB zbudowanej z cząsteczek POSS 7:1 i krzemionki był wzrost wartości kąta zwilżania powierzchni do 135°. Tego typu powierzchnie mają duży potencjał aplikacyjny, który przedstawiłam na Rysunku 4.



Rysunek 5 Zastosowania powierzchni hydrofobowych (opracowanie własne)

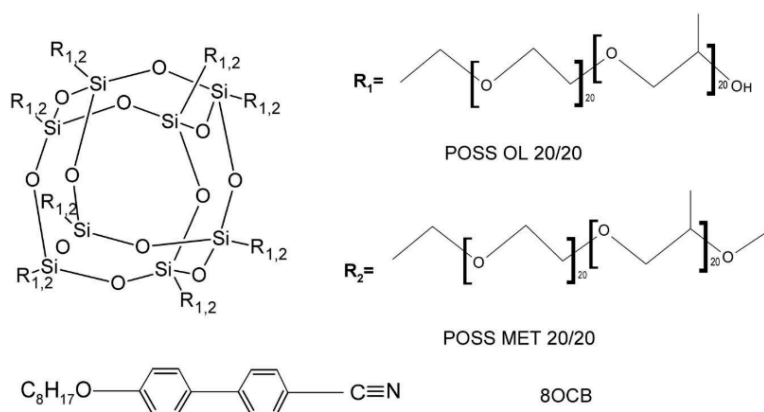
O ile wytwarzanie powłok hydrofobowych, a zwłaszcza superhydrofobowych na skalę przemysłową wymaga jeszcze pokonania wielu ograniczeń, takich jak wysoki koszt, czy niewielka trwałość powłoki⁹, o tyle do rozwiązania problemów w mikro- i nanoskali, hydrofobowe filmy Langmuira-Blodgett stanowią atrakcyjną strategię. W tym ujęciu, na szczególną uwagę zasługują biomedyczne aplikacje powierzchni hydrofobowych¹⁰. Interesująca wydaje się możliwość użycia ich do kontrolowanego uwalniania substancji leczniczej z matrycy dzięki opóźnieniu wnikania wody (lub płynu biologicznego) do jej wnętrza. Inne zastosowania obejmują wytwarzanie powłok zapobiegających adhezji drobnoustrojów lub płytek krwi w aplikacjach związanych ze stosowaniem sprzętu medycznego, który ma kontakt z krwią. Wreszcie, powłoki hydrofobowe mogą służyć do konstrukcji urządzeń i testów analitycznych oraz do wytwarzania biomateriałów o zdefiniowanym, kulistym kształcie. Warto zwrócić uwagę, że znaczna część materiałów biomedycznych jest jednorazowego użytku i często ma niewielkie rozmiary. Z tej perspektywy, ograniczenia w wytwarzaniu powłok hydrofobowych istotne w makroskali, tracą na znaczeniu. **Metoda wytwarzania powłoki hydrofobowej którą opracowałam i opisałam w artykule H2 stanowi więc alternatywę dla znanych wcześniej rozwiązań¹¹, a jedną z jej najważniejszych zalet jest niewielkie zużycie materiału powłokotwórczego.**

Liczne doniesienia literaturowe dotyczące aplikacji POSS w obszarach biomedycznych oraz ich zdolności do tworzenia filmów Langmuira skłoniły mnie także do zainteresowania się ultracienkimi warstwami zawierającymi POSS oraz ciekłe kryształy (LC). Dzięki zdolności ciekłych kryształów do zmiany orientacji cząsteczek pod wpływem różnych bodźców cienkie warstwy zbudowane z takich materiałów mają szerokie zastosowanie w medycynie^{11,12}. Ciekłe kryształy w medycynie mogą służyć do konstrukcji laserów medycznych i urządzeń do obrazowania optycznego¹³ lub jako elementy sensorów np. do wykrywania biomolekuł lub patogenów¹⁴. Ich właściwości wykorzystuje się także w formulacjach farmaceutycznych i kosmetycznych¹⁵. Reakcja warstwy LC na określone bodźce może być wykorzystana do kontrolowanego i celowego uwalniania substancji leczniczej. Natomiast w inżynierii tkankowej cienkie warstwy ciekłych kryształów mogą służyć do kontrolowania orientacji komórek i ich wzrostu¹⁶. Część technologii wykorzystujących ciekłe kryształy powstało na drodze obserwacji rozwiązań istniejących w

naturze, np. w procesach samoorganizacji lipidów, czy białek. Strategie biomimetyczne próbuje się także zaadaptować w powłokach antyrefleksyjnych, czy w technologiach opartych na fotonice¹¹.

Ważnym zagadnieniem związanym z aplikacjami LC jest kwestia uporządkowania ciekłych kryształów na powierzchni. W celu kontrolowania orientacji LC i właściwości mechanicznych warstw ciekłokrystalicznych stosuje się substancje dodatkowe, np. polimery¹⁷. Dzięki technice LB możliwe jest wytworzenie ultracienkich warstw LC uporządkowanych w płaszczyźnie. Dlatego w kolejnym etapie badań zajęłam się filmami dwuskładnikowymi, w których oprócz POSS znajdowały się także ciekłe kryształy. Do tej pory tego typu układy nie były opisane w literaturze.

W pracy **H3** wykorzystałam jednocześnie trzy efekty: zalety ultracienkich filmów, właściwości fizykochemiczne ciekłych kryształów, a także unikalne właściwości funkcjonalizowanych POSS. Przedmiotem mojego zainteresowania były monowarstwy zbudowane z POSS zawierających grupy polieterowe oraz z ciekłych kryształów. Do badań wytypowałam oktakis[hydroksypoli(etoksypropoksy)propylo]oktasilseskwioksan (POSS OL 20/20) i oktakis [metoksy-poli(etoksypropoksy)propylo]oktasilseskwioksan (POSS MET 20/20) zmieszane w różnych stosunkach wagowych z 4-oktyloksy-4'-cyjanobifenylem (8OCB), który jest przestawicielem prętopodobnych ciekłych kryształów.



Rysunek 6 Struktury chemiczne związków użytych do wytworzenia filmów LB: POSS OL 20/20, POSS MET 20/20 i 8OCB [H3]

Niezależnie od typu mieszaniny i proporcji składników, przebieg izoterm ciśnienia powierzchniowego i krzywych potencjału powierzchniowego wskazał na zachodzące zmiany orientacji cząsteczek w filmie, a także sugerował tworzenie na granicy faz dwuskładnikowych wielowarstw. Morfologia filmów zawierających 8OCB i POSS OL 20/20 zarejestrowana za pomocą mikroskopu kąta Brewstera okazała się być podobna do opisanych wcześniej układów zawierających nanocząstki i polimery lub lipidy. Cząsteczki POSS były zlokalizowane w monowarstwie ciekłego kryształu, na krawędziach domen tworzonych przez 8OCB, a dla stosunku wagowego składników 1:1 tworzenie tego typu struktur było odwracalne.

W związku z tym, że właściwości elastyczne ciekłych kryształów należą do isotnych cech decydujących o ich zastosowaniach, w pracy **H3 przeprowadziłam także badania właściwości lepkością badanych układów bezpośrednio w cienkiej warstwie** z użyciem dwóch metod reologii międzyfazowej. Pomiary oparte na deformacji powierzchni metodą oscylacji barier wykazały niewielką zależność modułów elastyczności i lepkości od częstotliwości oraz od ciśnienia powierzchniowego, a także pewną dominację cech elastycznych nad lepkiemi. Z kolei zastosowanie deformacji ścinającej pozwoliło ustalić, że układy dwuskładnikowe różniły się właściwościami lepkością badanych układów w porównaniu z monowarstwą 8OCB, czy samego POSS, dla których moduły elastyczności (G') i moduł sprężystości (G'') przyjmowały podobne wartości w całym zakresie badanych ciśnień powierzchniowych. W przypadku większości filmów dwuskładnikowych wartości modułu G' i G'' zmieniały się wraz ze wzrostem ciśnienia powierzchniowego, szczególnie po przekroczeniu ciśnienia $\pi=8$ mN/m, co potwierdziło, że zmiany obserwowane na izotermach π -A były związane z tworzeniem struktury wielowarstwowej. **Wynik ten jest obiecujący w kontekście potencjalnych zastosowań badanych układów w sensorach.** Z tego powodu podjęłam także próbę przeniesienia warstw zbudowanych z 8OCB i obu typów funkcjonalizowanych silseskwioksanów na ciało stałe. Wartość współczynnika transferu bliska jedności potwierdziła przeniesienie warstwy na powierzchnię krzemu. Obrazy SEM dla filmu LB o składzie 8OCB+POSS MET 20/20 wykazały obecność struktury sieciowej. **Wyniki badań opisane w pracy H3 stanowią pierwsze doniesienie na temat cienkich warstw zbudowanych z połączenia materiału ciekłokrystalicznego i funkcjonalizowanych silseskwioksanów.**

Jako, że poliedryczne oligomeryczne silsekwioksany klatkowe zyskiwały coraz większe zainteresowanie w obszarze nauk biomedycznych, w kolejnych latach prowadziłam badania mające na celu ocenę oddziaływania tych związków z cząsteczkami o znaczeniu biologicznym. Problem ten podjęłam w pracy **H4**, w której badałam interakcje pomiędzy OE-POSS oraz cholesterolem, jako istotnym składnikiem błon komórkowych odpowiedzialnym m.in. za ich płynność, grubość i integralność. W badaniach wykorzystałam mieszaniny OE-POSS i cholesterolu o różnych proporcjach obu składników. Na podstawie izoterm π -A, obliczonych współczynników ściśliwości stwierdziłam, że cząsteczki OE-POSS nie mieszały się z cholesterolem w monowarstwie. Zamiast tego, występowała separacja faz w efekcie wykluczania OE-POSS z warstwy powierzchniowej przy ciśnieniu powierzchniowym odpowiadającym załamaniu filmu czystego OE-POSS. Potwierdzeniem tego wniosku były obrazy z mikroskopu kąta Brewstera zarejestrowane podczas sprężania monowarstw OE-POSS, cholesterolu oraz ich mieszanin. Niezależnie od ilości OE-POSS w filmie, morfologia warstw dwuskładnikowych wyraźnie zmieniała się po przekroczeniu ciśnienia powierzchniowego 20 mN/m, sugerując utratę dwuwymiarowej struktury i powstanie wielowarstwy. Z aplikacyjnego punktu widzenia brak mieszalności pomiędzy cząsteczkami cholesterolu i OE-POSS jest efektem pożądanym, sugeruje bowiem, że obecność OE-POSS w materiale biomedycznym nie wpływa na płynność i integralność komórek eukariotycznych, z którymi wchodzi w kontakt. Biorąc pod uwagę potencjał POSS jako nanonośników leków¹⁸, znaczników kontrastowych do celów diagnostycznych, czy materiałów w inżynierii tkankowej¹⁹, badania *in vitro* pozwalające ocenić ich oddziaływanie ze składnikami błon komórkowych w skali molekularnej są tanią i łatwodostępną formą wstępnej oceny ich bezpieczeństwa, czy biokompatybilności.

Monowarstwy zawierające lipidy i karotenoidy

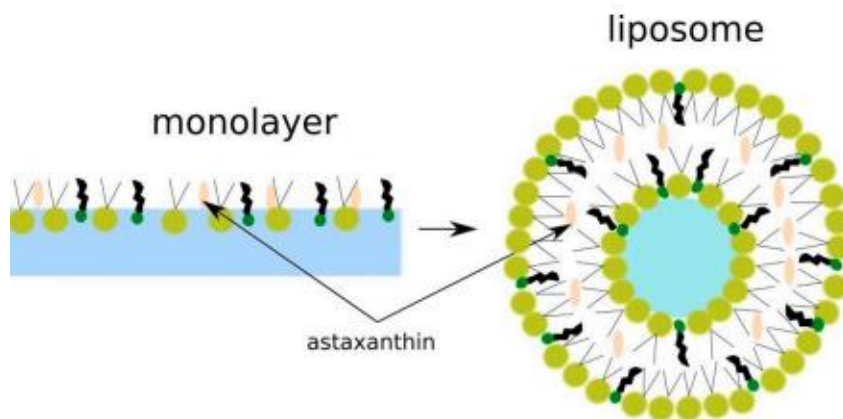
Zachowanie wieloskładnikowych warstw Langmiura zawierających cząsteczki o znaczeniu biologicznym, w tym cholesterol, badałam także w odniesieniu do karotenoidów. W pracy **H5** podjęłam się oceny oddziaływania β -karotenu z monowarstwą zbudowaną z dipalmitoilofosfatydylocholiny (DPPC) oraz cholesterolu (CHOL). Przebieg izoterm π -A oraz obrazy BAM wskazały, że oddziaływanie karotenoidu z warstwą lipidową jest uzależnione od proporcji DPPC/CHOL. Ponadto wykorzystując metodę reologii dylatacyjnej stwierdziłam, że β -

karoten, choć sam nie tworzy monowarstw na granicy faz woda/powietrze, znacząco zmienia właściwości elastyczne monowarstwy lipidowej, w szczególności, gdy dominuje w niej DPPC. Wynika to z preferencyjnych oddziaływań β -karotenu z dipalmitoilofosfatydylocholiną. Zatem biorąc pod uwagę występujące w naturze wariacje w zawartości cholesterolu w komórkach żywych, można oczekiwać selektywnego oddziaływania karotenoidu z dwuwarstwą lipidową w błonie cytoplazmatycznej. W tym kontekście badany układ można więc traktować jako uproszczony model błony komórki eukariotycznej, w której lipidy w kontakcie z β -karotenem mogą ulegać reorganizacji. Koncepcja monowarstwy lipidowej jako modelowej błony cytoplazmatycznej nie jest oczywiście nowa, a wielu autorów traktuje ją jako przydatne narzędzie w ocenie zjawisk zachodzących na o poziomie błony komórkowej²⁰⁻²³.

Z drugiej strony, otrzymane wyniki wskazują na możliwe zjawiska fizykochemiczne w farmaceutycznych i kosmetycznych nośnikach lipidowych zawierających karotenoidy. W przypadku karotenoidów do takich nośników należą przede wszystkim liposomy, a także nanostruktury lipidowe wzbogacone o surfaktanty^{24,25}. Podejście oparte na analizie monowarstw lipidowych pozwala przewidzieć stabilność formulacji liposomowych, ocenić wpływ struktury chemicznej składników na upakowanie lipidów w dwuwarstwie, czy oddziaływanie nośnika ze składnikiem bioaktywnym, które przekłada się na jego kinetykę uwalniania z formulacji^{26,27}. **Wyniki badań monowarstw lipidowych opisane w pracy H5 stanowią więc krok naprzód w kierunku rozwiązania problemu niskiej rozpuszczalności i biodostępności karotenoidów. Wpisują się one również w obecne zainteresowanie rozwojem żywności funkcjonalnej. Co więcej, zastosowanie w badaniach warstw lipidowych metod reologii powierzchniowej stanowi odpowiedź na potrzebę rozwoju nowych typów nośników substancji bioaktywnych, charakteryzujących się zdolnością do deformacji kształtu, która umożliwi transport substancji bioaktywnej np. przez skórę²⁸.**

Kontynuując badania nad oddziaływaniem karotenoidów z warstwami lipidowymi w pracy **H6** scharakteryzowałam układ zawierający inny karotenoid–astaksantynę (AS), czerwony barwnik o silnych właściwościach przeciwutleniających. W pracy tej przedstawiłam efekty badań oddziaływania astaksantyny z monowarstwami zbudowanymi z dipalmitoilofosfatydylocholiny i cholesterolu oraz dwuwarstwami o tym samym składzie. Na podstawie izoterm π -A oraz

obrazów BAM wykazałam, że astaksantyna wbudowuje się w monowarstwę lipidową. Stwierdziłam również istotne różnice we właściwościach lepkosprężystych filmów dwuskładnikowych (DPPC+CHOL) oraz trójskładnikowych (DPPC:CHOL:AS), w szczególności dla układów, w których dominującym składnikiem była DPPC. Podobnie jak w przypadku β -karotenu wykazałam istnienie silniejszych oddziaływań astaksantyny z DPPC niż z cholesterolem. Jednak z powodu różnic w budowie cząsteczek obu karotenoidów, natura tych oddziaływań okazała się odmienna. W przypadku astaksantyny, obserwowane efekty można wytłumaczyć budową grupy polarnej w cząsteczce DPPC, zdolnej do tworzenia wiązań wodorowych z grupą polarną AS. Jako, że astaksantyna posiada dwie grupy hydroksylowe w cząsteczce, można oczekiwać znaczącego wpływu jej struktury na orientację w dwuwarstwie lipidowej. Dlatego w pracy **H6** scharakteryzowałam także liposomy o składzie odpowiadającym zawartości składników w monowarstwach pod kątem ich rozmiarów oraz gęstości ładunku powierzchniowego. Stwierdziłam, że wnioski z analizy monowarstw lipidowych tworzonych z udziałem astaksantyny i z badań liposomów o tym samym składzie są spójne. W ten sposób **wykazałam, że technika filmów Langmuira stanowi cenne narzędzie uzupełniające do charakteryzowania lipidowych nośników substancji bioaktywnych oraz doboru ich optymalnego składu**. Koncepcję tę obrazuje Rysunek 7.



Rysunek 7 Schemat koncepcji monowarstwy lipidowej jako narzędzia pozwalającego ocenić właściwości formulacji liposomowej na przykładzie układu zawierającego astaksantynę [H6]

W przypadku karotenoidów podejście to pozwoliło lepiej zrozumieć mechanizm ich wbudowywania się w warstwy lipidowe na poziomie molekularnym. Ponadto praca **H6** wpisuje

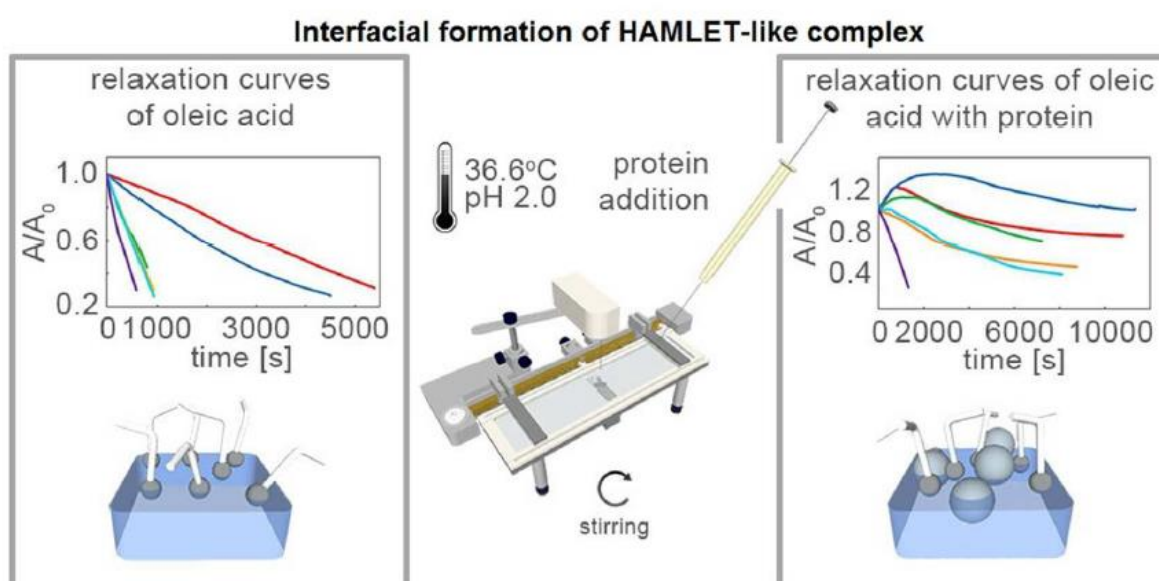
się we współczesny nurt zainteresowania astaksantyną w środowisku naukowym, czego odzwierciedleniem są dążenia do opracowania nowych formułacji zawierających ten związek, w tym także formułacji liposomowych²⁹⁻³¹.

Monowarstwy lipidowo-białkowe

Kontynuując badania nad oddziaływaniami międzycząsteczkowymi w monowarstwach lipidowych o znaczeniu farmaceutycznym, w pracach **H7** oraz **H10-H12** skupiłam się nad układami typu lipid-białko. Inspiracją do rozwijania tej ścieżki badawczej stały się doniesienia na temat unikalnych właściwości kompleksu kwasu oleinowego (OA) z α -laktoalbuminą zwanego kompleksem HAMLET (od ang. **H**uman **A**lpha-lactalbumin **M**ade **L**Ethal to **T**umor cells), który tworzy się naturalnie w organizmie noworodka karmionego mlekiem matki³². Dzięki aktywności antynowotworowej potwierdzonej (w tym także w badaniach klinicznych), dla ponad 40 typów guzów, a także dzięki działaniu antybakteryjnemu, HAMLET szybko stał się nowym kandydatem na lek wykazującym zerowe lub minimalne skutki uboczne³³. Mimo tych doniesień o właściwościach kompleksu HAMLET, mechanizm jego powstawania i działania nie był w pełni wyjaśniony³⁴⁻³⁶. Początkowo uważano, że czynnikiem odpowiedzialnym za cytotoksyczność jest białko, późniejsze badania wskazywały na dominującą rolę kwasu oleinowego³⁷, a kolejni autorzy przekonywali, że zdolność do apoptozy komórek nowotworowych wynika z synergistycznego oddziaływania kwasu oleinowego i białka³⁸. Efektem badań nad cytotoksycznością kompleksów typu HAMLET *in vitro* i *in vivo* było stwierdzenie, że nie ma jednego czynnika powodującego selektywne niszczenie komórek guza nowotworowego przez kompleks HAMLET, a sposób jego działania jest bardzo złożony i obejmuje nawet kilkanaście różnych mechanizmów³⁹⁻⁴¹. Co więcej, pojawiły się sugestie, że podobne kompleksy mogą się tworzyć z α -laktoalbuminy pochodzącej z mleka różnych ssaków, a nawet z udziałem innych białek serwatkowych i kwasów tłuszczowych⁴². Zaowocowało to wzrostem zainteresowania metodami odtworzenia kompleksu w warunkach *in vitro*^{43,44}. **Wciąż jednak brakowało metody, która pozwoliłaby poznać fizykochemiczne mechanizmy powstawania kompleksu HAMLET w skali molekularnej w warunkach zbliżonych do naturalnych.**

Biorąc pod uwagę amfifilową naturę kwasu oleinowego oraz właściwości fizykochemiczne α -laktoalbuminy **opracowałam prosty model pozwalający poznać w skali**

molekularnej zjawiska towarzyszące tworzeniu się kompleksu w warunkach naturalnych tj. w żołądku człowieka. Model ten stał się podstawą realizowanego działania naukowego NCN Miniatura 1 pt. , którego byłam kierownikiem. W pracy **H7** skupiłam się na doborze warunków eksperymentalnych pozwalających odtworzyć proces powstawania kompleksu HAMLET *in vitro*. Pomiary były więc prowadzone w temperaturze zbliżonej do temperatury ciała ludzkiego oraz w pH subfazy wodnej równym 2, odpowiadającym pH środowiska żołądka. Istotą eksperymentu było monitorowanie kontaktu białka z warstwą kwasu oleinowego, a jego idea została przedstawiona na Rysunku 8.



Rysunek 8 Idea eksperymentu polegającego na badaniu trwałości monowarstwy OA w czasie (po lewej) oraz jej odpowiedzi na wstrzyknięcie białka do subfazy (po prawej) [H7]

Roztwór ludzkiej α -laktoalbuminy (HLA) wprowadzany był do wodnej subfazy na dwa sposoby tj. przed lub po utworzeniu monowarstwy OA. Przebieg krzywych π -A dla kwasu oleinowego wskazał, że w czasie kolejnych cykli sprężania i rozprężania następowała stopniowa utrata cząsteczek z granicy faz. Do podobnego wniosku doprowadził eksperyment kinetyczny, w którym rejestrowałam w czasie zmiany powierzchni względnej monowarstwy (A/A_0) sprężonej do określonego ciśnienia powierzchniowego. Ponadto przebieg krzywych $A/A_0(t)$ pozwolił mi stwierdzić, że stabilność filmu OA jest silnie uzależniona od upakowania cząsteczek na granicy

faz i jest tym mniejsza, im wyższe jest ciśnienie powierzchniowe, do którego sprężona była warstwa.

W obecności HLA stwierdziłam znaczące różnice w zachowaniu monowarstwy OA na granicy faz. Na podstawie izoterm π -A stwierdziłam wzrost stabilności filmu związany z obecnością białka na granicy faz. Z kolei monitorowanie odpowiedzi monowarstwy OA na wstrzyknięcie HLA do subfazy pozwoliło wyodrębnić kilka etapów penetracji filmu kwasu tłuszczowego przez cząsteczki białka: (1) dyfuzję i adsorpcję białka na granicy faz, (2) wbudowanie cząsteczek białka w strukturę monowarstwy i (3) tworzenie kompleksu lipidowo-białkowego. Na podstawie otrzymanych wyników **zapropo nowałam możliwy mechanizm oddziaływania białka z monowarstwą**, który zachodzi w wyniku reorganizacji cząsteczek na granicy faz oraz częściowego rozwinięcia białka, czego skutkiem są oddziaływania hydrofobowe pomiędzy niepolarnymi resztami aminokwasowymi α -laktoalbuminy, np. tryptofanem oraz łańcuchem kwasu oleinowego. Zmiany konformacyjne w cząsteczce białka zachodzące po adsorpcji HLA pod monowarstwą OA powodują wzrost jego aktywności powierzchniowej i możliwość dalszej penetracji filmu lipidowego.

Analogiczne pomiary przeprowadziłam także monowarstwy OA w obecności lizozymu, który wykazuje 40% podobieństwa strukturalnego i sekwencji aminokwasów do HLA⁴⁵ oraz dla α -laktoalbuminy bydlęcej. Spośród badanych białek, α -laktoalbumina cechowała się większą tendencją do wiązania się z kwasem tłuszczowym na granicy faz w porównaniu do lizozymu. Wniosek ten potwierdzają dane literaturowe dotyczące cytotoksyczności kompleksów typu HAMLET, które wskazują, że im więcej cząsteczek kwasu tłuszczowego zostaje związanych przez białko, tym silniejsze jest działanie cytotoksyczne kompleksu⁴⁶. Na podstawie wyników badań opublikowanych w pracy **H7** wskazałam więc, że lizozym oraz oba badane warianty α -laktoalbuminy charakteryzują się odmienną kinetyką penetracji monowarstwy OA. Efekt tej penetracji był różny dla trzech badanych białek, co może świadczyć o innej stechiometrii wiązania z warstwą lipidową, a tym samym pozwala zrozumieć różnice w efektach biologicznych wywoływanych przez kompleksy.

Poprzez pracę H7 zainicjowałam szerzej zakrojone badania nad kompleksem HAMLET, w których także uczestniczyłam wspólnie z dr inż. Martyną Krajewską, wobec której pełniłam

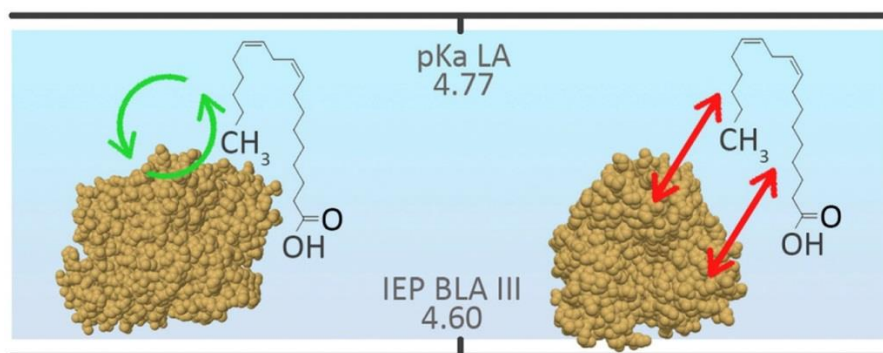
rolę promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim⁴⁷⁻⁴⁹. Najważniejszym efektem tych prac było wyjaśnienie fizykochemicznych przyczyn tworzenia się kompleksu w warunkach fizjologicznych. Doprowadziły one także do ustalenia wpływu pH, temperatury i obecności jonów wapnia na zachowanie warstwy lipidowo-białkowej zawierającej α -laktoalbuminę, a także do udanego przeniesienia jej na stały nośnik, co stanowi krok naprzód w kierunku ich praktycznego wykorzystania np. jako powłok antybakteryjnych, produktów leczniczych, żywności funkcjonalnej, czy mieszanek mlekozastępczych dla niemowląt.

W świetle doniesień literaturowych o możliwości powstawania także innych kompleksów białkowo-lipidowych o unikalnych właściwościach biologicznych^{46,50,51}, w pracy **H11** podjęłam badania nad mechanizmem tworzenia takich kompleksów pomiędzy kwasem linolowym (LA), a α -laktoalbuminą bydlęcą (BLA III). Ponadto motywacją do dalszych badań nad monowarstwami kwasów tłuszczowych i α -laktoalbuminą pochodzenia zwierzęcego był fakt, że α -laktoalbumina bydlęca jest jednym z białek alergicznych o istotnym znaczeniu klinicznym⁵². **Istotną rolę w rozwoju reakcji alergicznej organizmu może jednak odgrywać oddziaływanie alergenów z lipidami**⁵³⁻⁵⁵, dlatego niezbędne są badania, które pozwalają zidentyfikować konkretne pary typu białko+lipid i ocenić jak wiązanie lipidów wpływa na właściwości immunoreaktywne białka.

Z problemem alergii na białka mleka krowiego wiąże się także trzeci powód podjęcia badań nad oddziaływaniem kwasu tłuszczowego z bydlęcą α -laktoalbuminą. **Obecność alergenów w produktach spożywanych przez człowieka wymaga bowiem kontroli, a ta jest możliwa, gdy istnieją skuteczne narzędzia do wykrywania tych substancji. Badanie zdolności wiązania różnych ligandów przez α -laktoalbuminę stanowi więc odpowiedź na potrzebę opracowania takich metod.** W tym kontekście obiecujące wyniki opisano już dla α -laktoalbuminy jako biomarkera nowotworu piersi⁵⁶.

W pracy **H11** przedstawiłam efekty badań monowarstw kwasu linolowego w obecności α -laktoalbuminy w dwóch różnych pH subfazy: pH 2,0 i 6,2. Dobór warunków eksperymentalnych wynikał z wartości punktu izoelektrycznego białka (4,2-4,6) oraz pKa kwasu wynoszącego 4.77 i konieczności oceny wpływu oddziaływań natury elektrostatycznej na zachowanie badanego układu. W badaniach stosowałam temperaturę 36,6°C, co miało

odzwierciedlić warunki panujące w organizmach żywych. W porównaniu do zachowania monowarstwy kwasu oleinowego opisanej w pracy **H7**, monowarstwa kwasu linolowego okazała się mniej wrażliwa na zmiany pH. Stwierdziłam jednak, że aktywność powierzchniowa białka jest wyższa w pH 6,2 niż w pH 2,0. Analizując przebieg izoterm π -A dla monowarstwy kwasu linolowego i pomiary dla tego samego kwasu zarejestrowane w obecności białka udowodniłam, że α -laktoalbumina jest zdolna do wbudowywania się w monowarstwę LA. Oddziaływanie białka z kwasem jest jednak uzależnione od pH subfazy oraz od upakowania cząsteczek LA na granicy faz woda/powietrze. Na podstawie przebiegu krzywych $A/A_0(t)$ w pH 2,0 wykazałam, że odpowiedź monowarstwy kwasu tłuszczowego na wstrzyknięcie białka do subfazy jest kilkietapowa, a efektywne wbudowywanie się cząsteczek białka jest możliwe tylko dla luźno upakowanej monowarstwy LA. Za to zjawisko odpowiadają przede wszystkim oddziaływania hydrofobowe pomiędzy niepolarnym łańcuchem w cząsteczce kwasu linolowego i hydrofobowymi aminokwasami białka, które zostają odsłonięte w wyniku zmian konformacyjnych typowych dla tego zakresu pH. W pH 6,2 efekt wzrostu powierzchni względnej pod wpływem dodatku białka jest znacznie silniejszy, szczególnie dla luźno upakowanej monowarstwy. W tych warunkach, oddziaływania pomiędzy BLA III a LA są zdominowane przez elektrostatyczne odpychanie ujemnie naładowanych cząsteczek obu związków i ich konkurowanie o miejsce na granicy faz. Schemat przedstawiający oddziaływania LA z BLA III w pH 2,0 i 6,2 przedstawiłam na Rysunku 9.



Rysunek 9 Schematyczne przedstawienie oddziaływania kwasu linolowego z α -laktoalbuminą bydłą w pH 2,0 i pH 6,2 [H11]

Podsumowując, monowarstwa kwasu linolowego w obecności α -laktoalbuminy wykazuje duże podobieństwo do układu kwasu oleinowego i HLA opisanego w pracy **H7**. Z

fizykochemicznego punktu widzenia, oba układy stanowią alternatywne wersje kompleksu typu HAMLET/BAMLET- odpowiednio dla ludzkiej i bydłowej α -laktoalbuminy, gdyż ich zachowanie w warunkach zbliżonych do fizjologicznych (modelowe środowisko żołądka) jest bardzo podobne. **Ponadto wyniki badań opisanych w pracy H10 dostarczają wiedzy fizykochemicznej, która jest niezbędna do praktycznego wykorzystania układów lipidowo-białkowych do celów diagnostycznych i farmaceutycznych.**

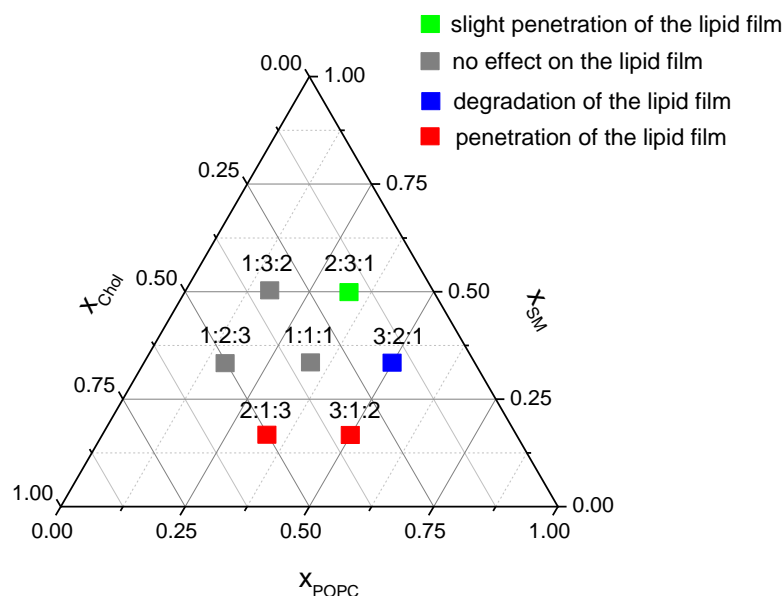
Możliwość odtworzenia zjawisk zachodzących w organizmie żywym z użyciem monowarstw lipidowych i białek skłoniła mnie do zainteresowania się innym ważnym z punktu widzenia zdrowia ludzkiego problemem – wiązaniem lipidowych nośników leków z albuminą osocza ludzkiego (SA). Albumina, stanowiąca ponad połowę wszystkich białek osocza, jest odpowiedzialna za transport związków niepolarnych, np. toksyn, metali ciężkich, hormonów i wielu leków i ich metabolitów^{57,58}. W przemyśle farmaceutycznym albumina wykorzystywana jest także jako bezpieczny i wszechstronny nośnik leków, który dodatkowo może wpłynąć korzystnie na ich farmakokinetykę i umożliwić kontrolowane uwalnienie substancji aktywnej⁵⁹. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia literaturowe na temat nowych formacji farmaceutycznych opartych na albuminie, a część z nich weszła w fazę badań klinicznych⁶⁰. Opracowano m.in. metodę otrzymywania nanocząstek lipidowych związanych z SA do stosowania m.in. w terapiach opartych o małe interferujące RNA (siRNA)⁶¹. Tego typu nanohybrydy są przykładem układów białkowo-lipidowych, które, jak wspomniano wcześniej, stanowią niezwykle obiecujący i stale rozwijający się trend w projektowaniu leków⁶².

Dużym zainteresowaniem przemysłu farmaceutycznego cieszą się także lipidowe systemy dostarczania leków, ponieważ w porównaniu do konwencjonalnych formacji farmaceutycznych pozwalają zwiększyć biodostępność leku, kontrolować jego zdolność do przenikania przez błony komórkowe, absorpcję, dystrybucję i metabolizm. W ostatnich latach pojawiło się wiele nowych formacji farmaceutycznych opartych na lipidowych nośnikach leków m.in. do dostarczania kwasów nukleinowych w terapiach opartych na mRNA⁶³, czy w systemach transdermalnych⁶⁴. Pomimo niekwestionowanych zalet formacje oparte o lipidowe nanonośniki (np. liposomy) mają również wady, takie jak ograniczona stabilność, czy przedwczesne opuszczanie krwioobiegu. Z tego powodu podejmuje się szereg działań mających

na celu wydłużenie czasu przebywania takich leków w ustroju, a jedna z takich strategii polega na wiązaniu lipidów w formulacji farmaceutycznej z albuminą osocza pochodzenia zwierzęcego⁶⁵.

Oddziaływania lipidów z albuminą odgrywają więc istotną rolę w zachowaniu wielu farmaceutyków i mają kluczowe znaczenie dla ich skuteczności. Mimo to, literatura tematu skupiała się głównie na ocenie oddziaływań pomiędzy substancją aktywną i albuminą⁶⁶⁻⁶⁸. **Do tej pory brakowało jednak doniesień na temat oddziaływań pomiędzy lipidowymi nośnikami leków i albuminą osocza, a zwłaszcza oceny wpływu składu warstwy lipidowej na wiązanie przez białko.** Dlatego też w pracy **H10** podjęłam badania dotyczące **(a)** natury oddziaływań albuminy z filmami lipidowymi o różnym składzie, **(b)** ich stabilności w obecności białka, **(c)** roli stężenia białka w wiązaniu SA z monowarstwą lipidową oraz **(d)** struktury filmu lipidowo-białkowego. Zaproponowany układ badawczy opierał się na trójskładnikowej monowarstwie lipidowej zbudowanej z 1-palmitoilo-2-oleoilo-sn-glicero-3-fosfocholiny (POPC), sfingomieliny (SM) i cholesterolu (Chol) o różnych stosunkach molowych składników (łącznie zbadałam 7 kompozycji).

Badając monowarstwy POPC/SM/Chol wykazałam, że po sprężeniu monowarstwy do ciśnienia $\pi=30$ mN/m znacznie różniły się stabilnością na granicy faz woda/powietrze, co stanowi pewien **wyznacznik stabilności formulacji farmaceutycznej opartej na warstwie lipidowej**. Najszybsza utrata cząsteczek z monowarstwy widoczna była na krzywych $A/A_0(t)$ dla filmów, w których łączna zawartość POPC i Chol była największa. Różnice w stabilności filmów można wytłumaczyć przede wszystkim znaczącą rolą cholesterolu, który powodował efekt kondesujący w monowarstwach. Cholesterol wykazuje też szczególne powinowactwo do sfingomieliny, dzięki możliwości powstawania wiązania wodorowego pomiędzy grupą hydroksylową Chol i grupą amidową SM, a także dzięki temu, że gromadząc się w pobliżu grupy amidowej może ograniczyć kontakt ze środowiskiem wodnym (tzw. efekt parasola)⁶⁹. Stwierdziłam też, że wprowadzenie do badanego układu albuminy spowodowało odpowiedź monowarstwy zależną od składu filmu lipidowego, a różnice te obrazuje Rysunek 10.



Rysunek 10 Diagram demonstrujący zależność pomiędzy zawartością poszczególnych składników w monowarstwie trójskładnikowej POPC/SM/Chol, a jej odpowiedzią na obecność albuminy osocza w układzie [H10]

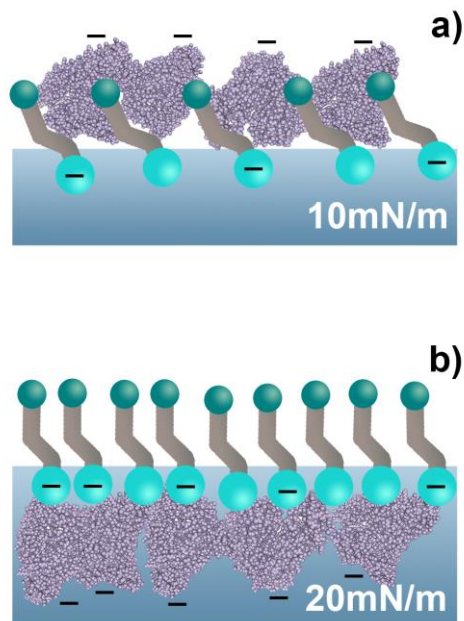
Albumina w stężeniu 0,28 $\mu\text{g/ml}$ wbudowała się efektywnie w monowarstwy o składzie POPC/SM/Chol 2:1:3 i 3:1:2. Dla pozostałych mieszanin stwierdziłam brak istotnego wpływu albuminy na monowarstwę lub nawet przyspieszoną utratę cząsteczek z granicy faz (dla układu 3:2:1). Obserwowany efekt penetracji monowarstwy przez cząsteczki białka był silnie zależny od stężenia albuminy w subfazie, jak również od upakowania cząsteczek lipidów na granicy faz. Na podstawie przebiegu izoterm π -A oraz krzywych A/A_0 -t doszłam do wniosku, że albumina wykazuje preferencje wiązania monowarstw wzbogaconych w POPC i Chol.

Dzięki analizie AFM filmów przeniesionych na powierzchnię ciała stałego możliwe było stwierdzenie, że w przypadku układu POPC/SM/Chol o stosunku molowym składników 3:1:2 niemal 100% białka zostało związane z filmem lipidowym. Oznacza to, że albumina, będąc białkiem globularnym z niepolarnymi resztami aminokwasów schowanymi w hydrofobowym wnętrzu, na granicy faz musi ulegać zmianom w obrębie struktury trzeciorzędowej, aby pozostać w obszarze grup niepolarnych lipidów. Obrazy AFM pozwoliły również stwierdzić, że adsorpcja albuminy w warstwie POPC/SM/Chol prowadzi do powstawania powtarzalnych struktur wielowarstwowych. Z praktycznego punktu widzenia ten wniosek ma znaczenie dla

efektywności nanostruktur lipidowych wprowadzanych wraz z substancją leczniczą do organizmu (zwłaszcza dożylnie), gdyż rozmiar cząstek może mieć wpływ na czas ich przebywania w krwioobiegu. Przede wszystkim jednak adsorpcja białek osoczowych na powierzchni liposomów wpływa na ich wychwytywanie przez komórki fagocytarne układu siateczkowo-śródbłonkowego (RES), co powoduje eliminację leku jako ciała obcego, transport do wątroby i śledziony, gdzie jest metabolizowany. Dlatego też wyniki badań przedstawione w pracy **H10 pokazują możliwy scenariusz dla lipidowych nośników leków o różnym składzie wprowadzonych do krwioobiegu**. Z punktu widzenia efektywności nanoformulacji lipidowych może to oznaczać, że związanie takich nośników z białkiem przed wprowadzeniem do organizmu może przyczynić się do wydłużenia czasu przebywania leku w ustroju. Z drugiej strony, wprowadzenie nośnika lipidowego niezwiazanego z białkiem może spowodować adsorpcję białek osoczowych i usuwanie leku z krwioobiegu. Tym samym, w pracy **H10 wykazałam, że badanie oddziaływań składników nanonośników leków z albuminą może być źródłem informacji istotnych dla projekowania nowych, efektywnych formulacji farmaceutycznych**. Z metodologicznego punktu widzenia badania opisane w pracy **H10** stanowią z kolei **pierwsze doniesienie na temat oddziaływania trójskładnikowych filmów Langmuira z albuminą osocza**.

Problem wiązania albuminy osocza ludzkiego w układach o znaczeniu biomedycznym podjęłam także w pracy **H12**, w której badałam oddziaływania pomiędzy SA, a kwasem oleanolowym (OLA). Związek ten, należący do grupy pentacyklicznych triterpenów znany jest ze swoich właściwości przeciwzapalnych, hepatoprotekcyjnych, a nawet antynowotworowych i cieszy się dużym zainteresowaniem w literaturze naukowej⁷⁰⁻⁷². Wciąż poszukuje się jednak odpowiednich nanonośników dla tego związku, które pozwoliłyby uzyskać formulację o odpowiedniej rozpuszczalności, biodostępności i stabilności⁷³. Z drugiej strony, jak wspomniano wcześniej, systemy dostarczania leków oparte na albuminie stanowią przedmiot intensywnych badań. Przełomowym momentem w rozwoju takich formulacji farmaceutycznych okazało się zatwierdzenie w 2005 roku i wprowadzenie na rynek produktu Abraxane zawierającego nanocząstki albuminy jako nośnik cytostatyku-paklitakselu⁷⁴. Hipoteza badawcza, którą postawiłam w pracy **H12** dotyczyła możliwości wykorzystania albuminy osocza jako potencjalnego nośnika substancji bioaktywnej, jaką jest kwas oleanolowy. Pierwszym krokiem

do opracowania takiej formulacji jest fizykochemiczna ocena oddziaływań pomiędzy jej składnikami. Wykorzystując zdolność kwasu oleanolowego do tworzenia nierozpuszczalnych monowarstw na granicy faz woda/powietrze zaplanowałam serię eksperymentów, które miały kompleksowo scharakteryzować zachowanie tego związku w obecności albuminy, a w szczególności zdolność do wiązania OLA przez białko. Wyniki pomiarów izoterm π -A wskazały na zdolność białka do wbudowywania się w monowarstwę kwasu oleanolowego, a obrazy morfologii filmu zarejestrowane techniką BAM sugerowały, że jego struktura ma charakter dwuwarstwy. Może to wynikać z dużej sztywności monowarstwy OLA. Z tego powodu zostały wykonane również badania monowarstwy metodą powierzchniowej reologii ścinającej (ISR). **Innowacją wprowadzoną do eksperymentu reologicznego było połączenie go z wymianą subfazy**, t.j. wymianą subfazy wodnej na subfazę zawierającą albuminę za pomocą pompy perystaltycznej. Metoda ta zapewniła możliwość pomiarów parametrów reologicznych na tej samej monowarstwie–najpierw dla samego OLA, a następnie dla OLA w obecności albuminy. Wzrost modułu elastyczności i sprężystości po wprowadzeniu białka do układu potwierdził adsorpcję białka na granicy faz, co może mieć istotne znaczenie dla stabilności i właściwości reologicznych formulacji farmaceutycznych. Analiza wszystkich wyników doprowadziła do wniosku, że w przypadku luźno upakowanej warstwy OLA, albumina adsorbowała się w monowarstwie pomiędzy cząsteczkami kwasu oleanolowego, podczas gdy w przypadku bardziej skondensowanego filmu OLA, białko adsorbowało się w regionie grup polarnych OLA, prowadząc do reorganizacji cząsteczek OLA na granicy faz i otrzymania dwuwarstwy, co przedstawia schematycznie Rysunek 11. Taka struktura filmu powierzchniowego podyktowana jest oddziaływaniami elektrostatycznymi pomiędzy ujemnie naładowanymi cząsteczkami albuminy, a częściowo zjonizowanymi cząsteczkami kwasu oleanolowego, a także oddziaływaniami hydrofobowymi w obszarze grup niepolarnych.



Rysunek 11 Struktura filmu zbudowanego z cząsteczek OLA sprężonego do ciśnienia powierzchniowego $\pi=10$ mN/m (a) i 20 mN/m i poddanego działaniu albuminy osocza [H12]

W obu przypadkach efektem oddziaływania obu składników jest wytworzenie stabilnego kompleksu a granicy faz, a proces ten w badanych warunkach jest nieodwracalny. Wnioski te potwierdziłam badaniami topografii powierzchni metodą mikroskopii sił atomowych po przeniesieniu filmu na powierzchnię miki. Dodatkowo, badania energii powierzchniowej filmów na powierzchni ciała stałego pozwoliły uzyskać wgląd w oddziaływania pomiędzy cząsteczkami w warstwach jedno- i wieloskładnikowych, a w szczególności potwierdziły rolę oddziaływań hydrofobowych w tworzeniu filmu dwuskładnikowego.

Wnioski z badań opisanych w pracy H12 mają znaczenie także z fizjologicznego punktu widzenia, mogą bowiem pomóc lepiej zrozumieć efekty farmakokinetyczne po podaniu kwasu oleanolowego, gdyż wiązanie leku z albuminą w osoczu decyduje o jego stężeniu we krwi i intensywności działania, podobnie jak w przypadku nanonośników lipidowych. Co więcej, przeniesienie monowarstwy lipidowo-białkowej na powierzchnię ciała stałego stanowi **krok naprzód w kierunku opracowania nowych metod bioanalitycznych do oznaczania stężenia albuminy we krwi**, które wciąż są poszukiwane jako alternatywa dla tradycyjnego testu immunoenzymatycznego ELISA⁷⁵. Potrzeba ta wynika z kolei z istotnej roli albuminy jako biomarkera stosowanego w diagnostyce chorób⁷⁶.

Z metodologicznego punktu widzenia badania opisane w pracach **H7** oraz **H10-H12** stanowią dość uniwersalny opis protokołów pomiarów fizykochemicznych możliwy do użycia dla innych monowarstw o zróżnicowanym składzie w obecności różnych białek. **Biorąc pod uwagę dużą liczbę procesów fizjologicznych i patologicznych zachodzących z udziałem lipidów i białek (w szczególności w błonach komórkowych), rozwinięcie metod pozwalających na ich charakterystykę stanowi niewątpliwą wkład w poznanie mechanizmów tych zjawisk.**

Monowarstwy typu lipid + surfaktant rozpuszczalny

Struktura fizyczna i natura chemiczna lipidowych filmów Langmuira sprawia, że stanowią one układy będące prostym modelem błon komórkowych. Monowarstwa lipidowa często jest traktowana jako połowa naturalnej dwuwarstwy lipidowej⁷⁷. To podobieństwo powoduje, że nierozpuszczalne filmy organiczne są wykorzystywane i akceptowane w nauce m.in. do badania oddziaływań substancji bioaktywnych z błonami bakteryjnymi⁷⁸, błoną erytrocytów⁷⁹, do oceny stabilności filmu łożowego^{80,81}, czy do charakteryzowania oddziaływań lipidów błonowych z DNA i peptydami^{82,83}. W pracy **H9** wykorzystałam wieloskładnikowe monowarstwy lipidowe do stworzenia modeli błony komórkowej grzyba oraz modelu warstwy surfaktantu płucnego. W artykule **H9** podjęłam się oceny oddziaływania bromków 1-alkilo-1-metylopiperydyniowych [MePipC_n][Br] z modelowymi błonami komórek grzybowych oraz z modelową warstwą surfaktantu płucnego. Motywacją do podjęcia badań w tym obszarze była potrzeba znalezienia nowych, skutecznych fungicydów i jednocześnie poznanie ich wpływu na organizm człowieka. Na podstawie struktury chemicznej bromków 1-alkilo-1-metylopiperydyniowych, będących prekursorami cieczy jonowych, **postawiłam hipotezę, że mogą one wykazywać aktywność biologiczną, podobnie jak wiele innych soli czwartorzędowych**^{84,85}. W szczególności zainteresowała mnie ich potencjalna aktywność grzybobójcza, dzięki której mogłyby być wykorzystane jako fungicydy. Jednak w tym kontekście coraz częściej wskazuje się na problem rozprzestrzeniania się w atmosferze środków ochrony roślin, które rozpylone w powietrzu transportowane są na duże odległości na skutek działania czynników antropogennych i naturalnych, a tym samym mogą stanowić zagrożenie dla układu oddechowego organizmów żywych. Poszukiwanie skutecznych środków ochrony roślin powinno więc wiązać się z jednoczesną oceną potencjalnego ryzyka dla układu oddechowego ludzi i zwierząt. Takie

badania często wymagają analizy zależności aktywności biologicznej od struktury chemicznej badanej grupy związków. Ponadto pełna ocena wpływu fungicydów na układ oddechowy, w szczególności na pęcherzyki płucne, może być utrudniona lub nawet niemożliwa, dlatego **uzasadnionym krokiem jest poszukiwanie modeli pozwalających ocenić potencjał danego związku, a także ryzyko płynące z jego stosowania.** Taką strategię zaproponowałam w pracy **H9.**

Badania biologiczne z użyciem ośmiu soli o różnej długości łańcucha niepolarnego (C4-C18) wskazały, że analizowane związki powodują zmniejszenie aktywności metabolicznej grzybów *Candida albicans* i *Candida krusei*, przy czym najsilniejszy efekt uzyskano dla bromków z łańcuchem C14 i C18. Po sprawdzeniu aktywności powierzchniowej w wodnych roztworach badanych bromków, zaproponowałam układ badawczy składający się z lipidów DMPC:DMPE:ERG w stosunku molowym 1:1:2, będący uproszczonym modelem błony komórkowej grzybów oraz z DPPC:POPC:POPG:Chol w stosunku molowym 6:2:1:1 odpowiadający składem lipidowym warstwie tzw. surfaktantu płucnego w pęcherzykach płucnych pełniącego w nich rolę ochronną^{86,87}. W ten sposób opracowałam model błon komórek organizmów docelowych (grzybów) i niedocelowych (warstwa surfaktantu w pęcherzykach płucnych) i porównałam efekt działania na nie badanych bromków w tych samych warunkach. W przypadku modelowej błony komórki grzybowej analiza zmian powierzchni względnej w czasie wykazała dwustopniowy mechanizm degradacji monowarstwy DMPC:DMPE:ERG pod wpływem [MePipC_n][Br] i znaczące różnice w przebiegu krzywych dla różnych długości łańcucha cząsteczki bromku. Efekt ten można wyjaśnić hydrofobowością cząsteczki bromku, różnym czasem osiągnięcia równowagi w monowarstwie przez surfaktanty rozpuszczalne i różnicami we współczynnikach podziału woda/warstwa lipidowa. Ponadto na podstawie analizy wyników stwierdziłam, że w badanym układzie może dochodzić do solubilizacji cząsteczek ergosterolu w micelach bromków powstających w subfazie na skutek wysycenia granicy faz przez lipidy. Z powodu struktury chemicznej solubilizacja cząsteczek ergosterolu jest łatwiejsza niż w przypadku fosfolipidów i powoduje ich desorpcję z granicy faz.

W przypadku modelowej warstwy surfaktantu płucnego interakcje pomiędzy bromkami, a DPPC:POPC:POPG:Chol okazały się zdominowane poprzez oddziaływania typu dipol-dipol i siły

elektrostatyczne. Efekty obserwowane na izotermach ciśnienia powierzchniowego, krzywych potencjału powierzchniowego oraz na krzywych relaksacji/penetracji można wyjaśnić reorganizacją dipoli ($P^- - N^+$) w grupie polarnej DPPC zachodzącą pod wpływem bromków adsorbujących się na granicy faz i zwiększeniem odległości między cząsteczkami w monowarstwie. Ponadto ujemny ładunek cząsteczki POPG i dodatni ładunek cząsteczki bromku powodują, że oddziaływania elektrostatyczne odgrywają znaczącą rolę w destabilizowaniu błony. Innym czynnikiem mającym znaczenie dla wbudowywania się bromku w warstwę surfaktantu płucnego jest obecność wiązań podwójnych C=C w cząsteczkach POPC i POPG, które zwiększają płynność błony i ułatwiają jej penetrację przez surfaktanty obecne w subfazie.

W przypadku bromku [MePipC₁₄][Br] dla tego samego stężenia stwierdziłam odmienny wpływ na modelową błonę komórki grzybowej i warstwę surfaktantu płucnego, co sugeruje **możliwość selektywnego działania tego związku na komórki organizmów docelowych, przy jednoczesnym braku negatywnych skutków dla układu oddechowego człowieka.**

W pracy H9 wytypowałam również charakterystyczne składniki obu typów błon, t.j. DPPC i ERG i przeprowadziłam dla nich osobne badania mające na celu określenie roli tych specyficznych komponentów w oddziaływaniu z badanymi bromkami. Było to podyktowane faktem, że ergosterol nie występuje w błonach komórkowych zwierzęcych, w związku z tym może być celem dla substancji grzybobójczych. Z kolei wybór DPPC związany był z dominującą ilością tego lipidu w warstwie surfaktantu płucnego. Wyniki tych eksperymentów pokazały odmienny wpływ stężenia bromku [MePipC₁₂][Br] na monowarstwy obu typów, tj. upłynnienie filmu ERG i kondensację filmu DPPC. Stwierdziłam też, że stężenie bromku miało znacznie większy wpływ na monowarstwę ergosterolu niż na dipalmitoilofosfatydylocholinę. Wniosek ten pokazuje, że **możliwe jest modulowanie efektu działania bromków na modelowe błony komórkowe, co stwarza szansę na znalezienie kompromisu pomiędzy skuteczną dawką fungicydu, a jego bezpieczną ilością w środowisku i otoczeniu człowieka.** Poprzez badania z zastosowaniem warstwy DPPC wykazałam również, że istotną rolę we wbudowywaniu się bromków w błony lipidowe pełnią czynniki geometryczne t.j. dopasowanie długości niepolarnych łańcuchów w cząsteczce fosfolipidu i bromków, które wpływa na oddziaływania hydrofobowe pomiędzy cząsteczkami.

Badania opisane w pracy H9 stanowią pierwszy krok w kierunku praktycznego wykorzystania bromków 1-alkilo-1-metylopiperydyniowych w środkach grzybobójczych. Poprzez przeprowadzone badania modelowe potwierdziłam zdolność bromków do działania na błony komórek grzybowych. Jednocześnie w badaniach modelowych **wykazałam, że związki te mogą potencjalnie wywierać negatywny wpływ na zdrowie człowieka, jeśli przedostaną się do pęcherzyków płucnych.** Sugeruje to, że konieczna jest odpowiednia kontrola średnicy kropeł rozpylanych w atmosferze, która decyduje o ich dystrybucji w układzie oddechowym lub zastosowanie odpowiednich środków ochronnych dla osób mających bezpośredni kontakt z aerozolami zawierającymi takie fungicydy. Niemniej jednak odpowiednia manipulacja długością łańcucha w cząsteczce bromku i jego stężeniem stwarza szansę na ograniczenie negatywnych skutków dla zdrowia w przypadku kontaktu z organizmem człowieka.

Immobilizacja lipazy w filmach Langmuira-Blodgett opartych na POSS

Doświadczenia zdobyte w pracy nad układami opisanymi w publikacjach **H1-H7** i **H9-H12** połączyłam finalnie w badaniach nad immobilizacją biokatalizatorów w filmach Langmuira-Blodgett. Biokataliza wskazywana jest, jako jeden z najbardziej obiecujących kierunków rozwoju w przemyśle farmaceutycznym. Unieruchamianie enzymów jest często niezbędnym krokiem w zwiększaniu efektywności procesów enzymatycznych. Spośród wielu enzymów, lipazy należą do jednych z najbardziej wszechstronnych, a ich aktywność katalityczna jest wykorzystywana szczególnie w reakcjach estryfikacji, amonolizy, hydrolizy, w syntezie peptydów, czy biodegradowalnych poliestrów do celów biomedycznych⁸⁸. Wysoka stereoselektywność lipaz sprawia, że są przydatne w syntezie farmaceutycznej do otrzymywania optycznie czystych enancjomerów^{89,90}. Aktywność biologiczna oraz metabolizm enancjomerów może być bowiem zupełnie odmienny, powodując, że tylko jeden z nich ma działanie terapeutyczne. Takie właściwości mają m.in. związki stosowane do produkcji leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych z najstraszniejszym przykładem talidomidu, który w lat 50-tych XX wieku wywołał masowe, katastrofalne skutki związane z teratogennym działaniem jednego z enancjomerów, podczas gdy drugi wykazywał działanie lecznicze⁹¹. Kataliza i biokataliza stanowią odpowiedź na potrzebę produkcji farmaceutyków w postaci czystych enancjomerów, a dodatkowo ich użycie jest działaniem zgodnym z zasadami zielonej chemii⁹². Jednak niezbędnym

krokiem dla efektywnej biokatalizy jest immobilizacja enzymu. **Spośród wielu dostępnych metod immobilizacji enzymów, technika Langmuira-Blodgett stanowi stosunkowo nowy trend.** Dotychczasowe doniesienia literaturowe skupiały się na opisie immobilizacji enzymów techniką LB na powierzchniach modelowych, takich jak szkło, czy mika, pozwalających dobrze scharakteryzować enzym na unieruchomiony na ciele stałym. Ponadto jako główny składnik filmu LB stosowano przede wszystkim lipidy. W ten sposób opisano unieruchomienie na powierzchni ciała stałego enzymów takich jak rodanaza⁹³, katalaza⁹⁴ i ureaza⁹⁵. **Nie było natomiast dotąd doniesień literaturowych dotyczących immobilizacji lipazy z użyciem metody LB.**

Dzięki immobilizacji enzymów techniką LB, pojawiły się nowe drogi ich aplikacji, przede wszystkim jako elementów biosensorów, np. do wykrywania glukozy, czy mocznika⁹⁶. Przewaga sensorów opartych na ultracienkich filmach nad innymi urządzeniami tego typu wynika ze znacznie większej czułości i krótszego czasu odpowiedzi⁹⁷, którą można uzyskać dzięki zorganizowanej warstwie cząsteczek, o aktywności biologicznej lub katalitycznej uzależnionej od ich uporządkowania⁹⁸. W przypadku enzymów, ich adsorpcja w monowarstwie lipidowej chroni je przed denaturacją, stąd często obserwuje się większą aktywność enzymów w filmie LB niż w roztworze⁹⁹.

W obliczu rozwoju chorób cywilizacyjnych pojawiła się potrzeba rozwoju biosensorów opartych o lipazę. Wynika ona z konieczności oceny zawartości trójglicerydów w próbkach biologicznych, takich jak osocze, a ta z kolei jest uzasadniona hiperlipidemią związaną z chorobami układu krążenia, wątroby oraz cukrzycą. Do tej pory, najbardziej powszechne sposoby wykrywania trójglicerydów opierały się na metodach spektrofotometrycznych¹⁰⁰, fluorometrycznych¹⁰¹ i chromatograficznych¹⁰², a także na sensorach elektrochemicznych i amperometrycznych¹⁰³. **Jednak wobec postępującej miniaturyzacji i personalizacji urządzeń biomedycznych, pojawia się konieczność rozwoju łatwo dostępnych narzędzi diagnostycznych. Technika cienkich filmów Langmuira-Blodgett stanowi odpowiedź na tę potrzebę¹⁰⁴.** Dlatego w publikacji **H8**, będącej zwieńczeniem mojej pracy nad cyklem habilitacyjnym, wykorzystałam swoje wcześniejsze doświadczenia ze związkami z grupy POSS oraz z monowarstwami zawierającymi białka i zaproponowałam immobilizację lipazy grzybowej

techniką Langmuira-Blodgett z wykorzystaniem 1,3,5,7,9,11,14-heptacykloheksylotrycyklo[7.3.3.15,11]heptasiloksano-3,7,14-triolu (TCyPOSS) jako materiału warstwowotwórczego. Materiałem wybranym jako podłoże do immobilizacji był tlenek cyrkonu (IV), którego aplikacje biomedyczne są dobrze znane, również w sensoryce^{105–107}. Na podstawie przebiegu izoterm π -A i krzywych $A/A_0(t)$ oceniłam możliwość adsorpcji lipazy w monowarstwie na powierzchni ciekłej i wybrałam odpowiednie stężenie lipazy na potrzeby immobilizacji na ciele stałym. Scharakteryzowałam również właściwości lepkosprężyste monowarstwy zbudowanej z TCyPOSS i lipazy, które okazały się być odmienne od parametrów monowarstwy samego TCyPOSS. Badania właściwości filmu po przeniesieniu na powierzchnię ciała stałego potwierdziły obecność cząsteczek lipazy rozmieszczonych w filmie TCyPOSS. Lipaza immobilizowana w filmie LB wykazywała nieco niższą aktywność enzymatyczną niż lipaza natywna, ale jej aktywność niewiele się zmieniła po 8 dniach, podczas gdy aktywność natywnej lipazy zmniejszyła się o 20%. Ponadto lipaza immobilizowana w filmie LB zachowała 65% aktywności początkowej po trzech cyklach reakcji. Zastosowana metodyka umożliwiła mi opis struktury filmu LB zawierającego lipazę i TCyPOSS oraz oddziaływań występujących w układzie. Wyniki przedstawione w pracy **H8** stanowią **pierwszy opis immobilizacji lipazy wykonanej techniką LB, a także są pierwszym doniesieniem na temat immobilizacji enzymu techniką LB z wykorzystaniem nielipidowej substancji warstwowotwórczej.**

Podsumowanie

Prace **H1-H12** poszerzają dotychczas znane możliwości techniki monowarstw Langmuira o nowe obszary. W swojej pracy naukowej wykazałam jej wszechstronność jako narzędzia do pozyskiwania informacji o fizykochemii układów o znaczeniu biomedycznym na poziomie molekularnym. Zaczynając od odkrycia nowych związków warstwowotwórczych z grupy POSS [**H1**] i oceny ich oddziaływań z innymi materiałami [**H2-H4**], poprzez charakterystykę monowarstw lipidowych [**H5-H6**], białkowo-lipidowych [**H7, H10, H11**] oraz innych filmów wieloskładnikowych [**H9, H12**], zakończyłam pracę nad cyklem publikacyjnym powracając do pierwotnej koncepcji POSS jako materiału warstwowotwórczego [**H8**]. Ta ścieżka nie byłaby jednak możliwa do pokonania, gdyby nie stopniowe budowanie koncepcji wieloskładnikowego filmu Langmuira

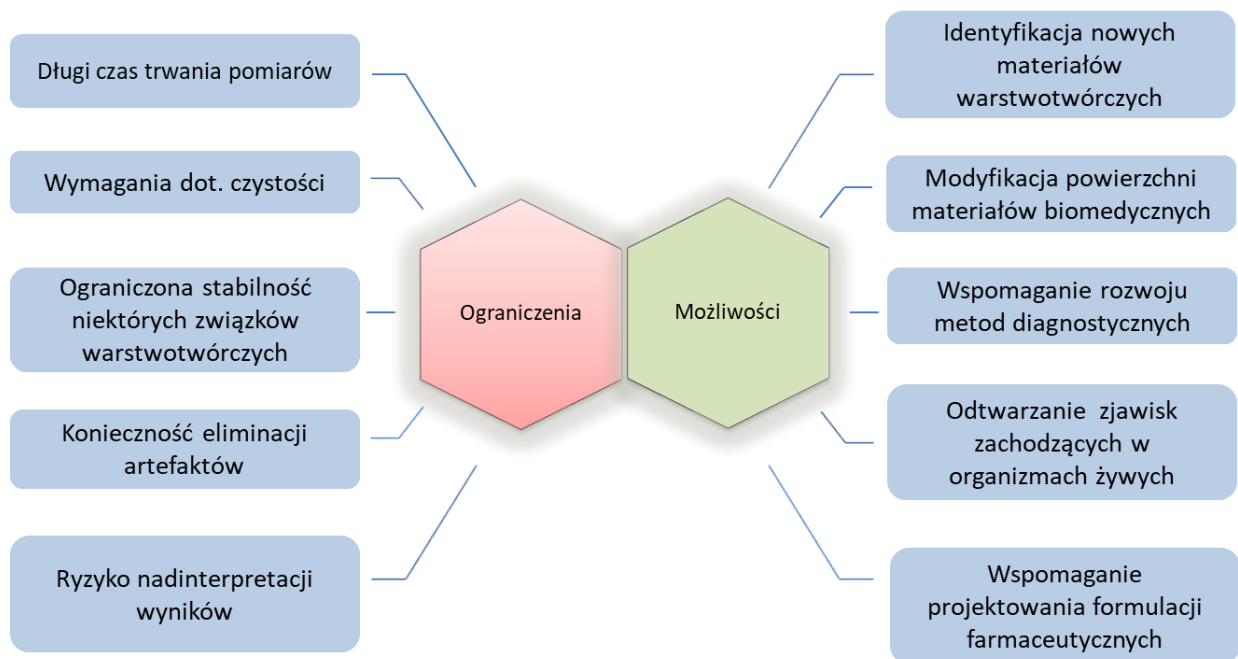
zawierającego zarówno cząsteczki syntetyczne, jak i pochodzenia naturalnego, który można przenieść na powierzchnię ciała stałego.

Podsumowując, za najważniejsze osiągnięcia opisane w pracach **H1-H12** uważam:

- a) Wykazanie, że niektóre całkowicie skondensowane, poliedryczne oligomeryczne silseskwioxany klatkowe tworzą stabilne monowarstwy Langmuira;
- b) Wykazanie, że związki typu POSS mogą być wykorzystane do modyfikacji zwilżalności powierzchni materiałów za pomocą cienkich filmów LB;
- c) Scharakteryzowanie monowarstw zawierających POSS i ciekłe kryształy oraz przeniesienie ich na powierzchnię ciała stałego;
- d) Opis oddziaływań międzycząsteczkowych w układzie karotenoid/lipidy na potrzeby technologii liposomowych
- e) Scharakteryzowanie natury oddziaływań w kompleksach typu HAMLET w skali molekularnej;
- f) Wykazanie, że technika monowarstw Langmuira stanowi przydatne i narzędzie do oceny oddziaływań typu lipid-białko oraz lipid- surfaktant rozpuszczalny;
- g) Wykazanie istotnego wpływu bromków 1-alkilo-1-metylopiperydyniowych na modelową błonę komórki grzyba oraz na modelową warstwę surfaktantu płucnego;
- h) Opracowanie metody immobilizacji lipazy na powierzchni ditlenku cyrkonu techniką Langmuira-Blodgett.

Przyszłe perspektywy

Oprócz znanych już zalet techniki filmów Langmuira, takich jak prostota, czy niewielki koszt, w pracach **H1-H12** pokazałam nowe możliwości wykorzystania tej metodologii, a także rozwinęłam już istniejące. Podczas wielu lat badań nad nierozpuszczalnymi warstwami monomolekularnymi zdobyłam doświadczenie, które pozwala mi ocenić możliwości i ograniczenia (które zestawiłam na Rysunku 12), a także perspektywy dalszego rozwoju tego obszaru nauki.



Rysunek 12 Ograniczenia i możliwości techniki monowarstw Langmuira w świetle prac H1-H12.

Za najważniejszą zaletę techniki filmów Langmuira uważam jej **wszeczhronność**, która sprawia, że może być użyta jako narzędzie wspierające rozwiązywanie interdyscyplinarnych problemów naukowych. Jednak w mojej ocenie jedną z dziedzin która może najbardziej skorzystać na dalszym rozwoju techniki monowarstw Langmuira jest biomedycyna. Wynika to z faktu, że granica faz woda/powietrze jest szczególnym obszarem z punktu widzenia naśladowania i kontrolowania zjawisk biologicznych. Żadna inna technika eksperymentalna nie pozwala na podobne manipulowanie cząsteczkami. W środowisku naukowym wymienia się technikę filmów LB jako ważne narzędzie rozwoju tzw. nanoarchitektury, którą można wykorzystać do budowy sensorów, badania procesów rozpoznawania molekularnego, a nawet elementów maszyn molekularnych.

Choć prace **H1-H12** skupiają się na układach o znaczeniu biomedycznym, jednak możliwości techniki filmów Langmuira i Langmuira-Blodgett znacznie wykraczają poza ten obszar badań. Wszędzie tam gdzie istnieje potrzeba tworzenia i osadzania na powierzchni ciał stałych wysoce zorganizowanych cienkich filmów z molekularną precyzją, technika LB jest niezwykle atrakcyjna. Wynika to także z jej kompatybilności z różnymi materiałami i podłożami. Perspektywiczne wydają się więc takie aplikacje jak modyfikacja powierzchni elektrod,

wytwarzanie cienkich powłok funkcjonalnych, czy modyfikacja nanostruktury powierzchni za pomocą cienkich filmów zbudowanych z nanomateriałów. Postępująca miniaturyzacja urządzeń sprzyja rozwojowi nanotechnologii, dlatego można oczekiwać, że monomolekularne filmy nadal będą dalej cieszyć się dużym zainteresowaniem w elektronice. W tym obszarze można też spodziewać się badań w zakresie nowych związków warstwowotwórczych i warstw o nietypowej architekturze, podobnie jak niektóre funkcjonalizowane silseskwioksany okazały się być związkami warstwowotwórczymi.

Szczególnie duże nadzieje można wiązać z dalszym rozwojem metod badań właściwości lepkosprężystych monowarstw, które mogą stanowić źródło danych fizykochemicznych istotnych z punktu widzenia stabilności formulacji farmaceutycznych, kosmetycznych, a także produktów spożywczych. Coraz doskonalsze sposoby kontrolowania składu i parametrów układu badawczego, np. poprzez wymianę subfazy pozwalają znacząco poszerzyć możliwości techniki filmów Langmuira i skrócić czas trwania eksperymentów. Z metodologicznego punktu widzenia obiecujące wydaje się także zastosowanie technik spektroskopowych oraz metod analitycznych takich jak wysokosprawna chromatografia cieczowa do ilościowego oznaczania niektórych związków w subfazie w celu oceny stabilności monowarstw i potencjalnej desorpcji cząsteczek, zwłaszcza w przypadku filmów wieloskładnikowych.

W tym miejscu należy również wspomnieć o ograniczeniach techniki Langmuira. Te zaś w mojej ocenie związane są przede wszystkim z samym przebiegiem eksperymentu. Badania układów o znaczeniu biomedycznym często wymagają długiego czasu trwania pomiarów, co może wiązać się z pojawieniem się artefaktów spowodowanych np. odparowaniem subfazy, czy degradacją badanych związków. Należy więc dążyć do kompromisu pomiędzy czasem pomiaru, a oczekiwanymi efektami eksperymentu. Otrzymanie powtarzalnych wyników pomiarów wymaga także dbałości o najdrobniejsze szczegóły techniczne i świadomego doboru warunków pomiaru. Z tymi wyzwaniem wiąże się oczywiście ryzyko nadinterpretacji wyników badań.

W odniesieniu do filmów LB pożądanym kierunkiem poszukiwań naukowych są wszelkie metody pozwalające wydłużyć ich trwałość na powierzchni. Osiągnięcie tego celu może przyczynić się do szerszego wykorzystania ultracienkich powłok nawet w trudnych, czy nietypowych warunkach. Innym wyzwaniem związanym z przenoszeniem filmów na ciało stałe,

a jednocześnie obiecującym kierunkiem rozwoju jest kwestia powiększenia skali, która już od kilku lat pojawia się w literaturze naukowej i na rynku urządzeń do wytwarzania filmów LB¹⁰⁸.

Na koniec warto zwrócić uwagę na badania *in silico*, które w połączeniu z techniką filmów Langmuira mogą stanowić źródło istotnych danych fizykochemicznych o znaczeniu poznawczym oraz wspomagającym projektowanie farmaceutyków¹⁰⁹.

4.3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowych

Jestem współautorką 30 prac w czasopismach indeksowanych w bazie Journal Citation Reports oraz wielu doniesień konferencyjnych. Zakres tematyczny publikacji, których jestem współautorką obejmuje fizykochemię warstw powierzchniowych i zjawisk zachodzących na granicy faz. Po zakończeniu realizacji pracy doktorskiej kontynuowałam badania związane z adsorpcją surfaktantów¹¹⁰. Z kolei badania dotyczące monowarstw Langmuira tworzonych przez poliedryczne oligomeryczne silsekwioksany klatkowe opisane w artykułach **H1-H4** zapoczątkowały nowy wątek badawczy w zespole kierowanym przez prof. dr hab. inż. Krystynę Prochaska, którego jestem członkiem. W tym obszarze badań pełniłam rolę promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich. W latach 2013-2016 byłam głównym wykonawcą w projekcie NCN OPUS 3 pt. *Nowe funkcjonalizowane silseskwioksany. Synteza i opis relacji typu struktura - właściwości powierzchniowe*, w którym prowadziłam badania dotyczące monowarstw i filmów LB związków typu POSS o różnej strukturze chemicznej. Wraz z zespołem badałam m.in. oddziaływanie POSS z lipidami w kontekście ich potencjalnego zastosowania jako składników biomateriałów. Celem badań była ocena wpływu wspomnianych substancji na modelowe błony komórkowe⁶. Prace te były pierwszym opisem zachowania POSS w obecności cząsteczek o znaczeniu biologicznym w skali molekularnej. Ponadto badałam również możliwość wykorzystania poliedrycznych oligomerycznych silsekwioksanów klatkowych jako substancji powłokotwórczych^{4,111,112}. Wraz z zespołem wykazałam możliwość tworzenia ultracienkich filmów powierzchniowych zawierających POSS, które mogą służyć do hydrofobizacji powierzchni materiałów¹¹³.

W kolejnych latach skupiłam swoje zainteresowania naukowe na substancjach pochodzenia naturalnego. Prowadziłam badania właściwości reologicznych wieloskładnikowych monowarstw lipidowych w kontekście możliwości ich wykorzystania jako składników

liposomów, które mogą być nośnikami leków i innych substancji bioaktywnych¹¹⁴. Brałam również udział w pracach dotyczących właściwości fizykochemicznych mieszaniny kwasu oleanolowego i kwasu oleinowego jako układu o potencjale aplikacyjnym w przemyśle farmaceutycznym¹¹⁵. Pracowałam także nad układami lipidowo-białkowymi w kontekście ich oddziaływań na granicy faz woda/powietrze z wykorzystaniem technik spektroskopowych⁴⁸.

Moje zainteresowania naukowe obejmują także zwilżalność materiałów. Ich odzwierciedleniem jest publikacja opisująca możliwość tworzenia powłok hydrofobowych na bazie fluorosilanów osadzonych na powierzchni szkła¹¹⁶. W tym obszarze badań powstał również patent pt. „*Sposób wytwarzania silnie hydrofobowych powierzchni na bazie fluorokarbofunkcyjnych silseskwioxanów*” którego jestem współtwórczynią^{P1}. Jestem również współautorką pracy dotyczącej m.in. zwilżalności i energii powierzchniowej biomateriału opartego na kwasie poli(mlekowym) i hydroksyapatycie do zastosowań w postaci bioresorbowalnych implantów kostnych¹¹⁷.

Za osiągnięcia naukowe w roku akademickim 2018/2019 otrzymałam Nagrodę Rektora Politechniki Poznańskiej.

W trakcie kariery naukowej **kierowałam działaniem naukowym Miniatura** finansowanym ze środków NCN pt. „*Badanie mechanizmu powstawania i działania kompleksów typu HAMLET*”. Byłam także **kierownikiem projektu badawczego finansowanego** przez Urząd Miasta Poznania z **programu Akademicki Poznań** pt. „*Superhydrofobowe powierzchnie do ochrony budowli i zabytków poznańskich*”. Ponadto kilkakrotnie pełniłam funkcję kierownika w projektach wewnętrznych Politechniki Poznańskiej dla młodej kadry naukowej finansowanych ze środków statutowych (DS-MK). Obecnie jestem członkiem międzywydziałowego zespołu realizującego grant rektorski Politechniki Poznańskiej pt. „*Funkcjonalizowane materiały polimerowe do zastosowań biomedycznych- wytwarzanie i charakterystyka*” w ramach którego opracowuję metodę modyfikacji powierzchniowej materiałów polimerowych. Pełna lista publikacji, których jestem współautorką znajduje się w Załączniku 3, a analiza naukometryczna wykonana przez dyplomowanego kustosa Działu Informacji Naukowej Biblioteki Politechniki Poznańskiej została przedstawiona w Załączniku 10.

Literatura cytowana w powyższym rozdziale (z wyłączeniem prac stanowiących cykl H1-H12)

- (1) Deng, J.; Polidan, J. T.; Hottle, J. R.; Farmer-Creely, C. E.; Viers, B. D.; Esker, A. R. Polyhedral Oligomeric Silsesquioxanes: A New Class of Amphiphiles at the Air/Water Interface. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (51), 15194–15195. <https://doi.org/10.1021/ja027860v>.
- (2) Niu, W.; Wang, Y.; Wang, M.; Chen, M.; Luo, M.; Xie, C.; Leng, T.; Cheng, W.; Lei, B. Chapter 21 - POSS Nanocomposites for Biological Applications; Thomas, S., Somasekharan, L. B. T.-P. O. S. (POSS) P. N., Eds.; Elsevier, 2021; pp 449–470. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821347-6.00007-X>.
- (3) Ghanbari, H.; Cousins, B. G.; Seifalian, A. M. A Nanocage for Nanomedicine: Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane (POSS). *Macromolecular Rapid Communications*. 2011, pp 1032–1046. <https://doi.org/10.1002/marc.201100126>.
- (4) Wamke, A.; Dopierała, K.; Prochaska, K.; Maciejewski, H.; Biadasz, A.; Dudkowiak, A. Characterization of Langmuir Monolayer, Langmuir–Blodgett and Langmuir–Schaefer Films Formed by POSS Compounds. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2015**, *464*, 110–120. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2014.10.022>.
- (5) Skrzypiec, M.; Wamke, A.; Dopierała, K.; Prochaska, K. Effect of Chemical Structure of Fluorinated Polyhedral Oligomeric Silsesquioxanes on Formation of Langmuir Monolayers and Langmuir–Blodgett Films. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2018**, *556*, 140–147. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2018.08.033>.
- (6) Skrzypiec, M.; Weiss, M.; Dopierała, K.; Prochaska, K. Langmuir–Blodgett Films of Membrane Lipid in the Presence of Hybrid Silsesquioxane, a Promising Component of Biomaterials. *Mater. Sci. Eng. C* **2019**, *105*, 110090. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110090>.
- (7) Paczesny, J.; Binkiewicz, I.; Janczuk, M.; Wybrańska, K.; Richter, Ł.; Holyst, R. Langmuir and Langmuir–Blodgett Films of Unsymmetrical and Fully Condensed Polyhedral Oligomeric Silsesquioxanes (POSS). *J. Phys. Chem. C* **2015**, *119* (48), 27007–27017. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b08090>.
- (8) Hasan, N.; Ullah, A.; Ullah, S.; Kressler, J.; Hussain, H. Langmuir Film Formation of Amphiphilic Hybrid Block Copolymers Based on Poly(Ethylene Glycol) and Poly(Methacrylo Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane). *Colloid Polym. Sci.* **2019**, *297* (9), 1149–1159. <https://doi.org/10.1007/s00396-019-04517-2>.
- (9) Erbil, H. Y. Practical Applications of Superhydrophobic Materials and Coatings: Problems and Perspectives. *Langmuir* **2020**, *36* (10), 2493–2509. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.9b03908>.
- (10) Lima, A. C.; Mano, J. F. Micro/Nano-Structured Superhydrophobic Surfaces in the Biomedical Field: Part II: Applications Overview. *Nanomedicine* **2015**, *10* (2), 271–297. <https://doi.org/10.2217/nnm.14.175>.
- (11) Woltman, S.; Jay, G. D.; Crawford, G. P. Liquid Crystals: Frontiers in Biomedical Applications. *WORLD SCIENTIFIC* August 1, 2007, p 516. <https://doi.org/10.1142/6369>.

- (12) Woltman, S. J.; Jay, G. D.; Crawford, G. P. Liquid-Crystal Materials Find a New Order in Biomedical Applications. *Nat. Mater.* **2007**, *6* (12), 929–938. <https://doi.org/10.1038/nmat2010>.
- (13) Abdulhalim, I.; Moses, R.; Sharon, R. Biomedical Optical Applications of Liquid Crystal Devices. *Acta Phys. Pol. A* **2007**, *112* (5), 715–722. <https://doi.org/10.12693/APhysPolA.112.715>.
- (14) Khan, M.; Khan, A. R.; Shin, J.-H.; Park, S.-Y. A Liquid-Crystal-Based DNA Biosensor for Pathogen Detection. *Sci. Rep.* **2016**, *6* (1), 22676. <https://doi.org/10.1038/srep22676>.
- (15) Stevenson, C. L.; Bennett, D. B.; Lechuga-Ballesteros, D. Pharmaceutical Liquid Crystals: The Relevance of Partially Ordered Systems. *J. Pharm. Sci.* **2005**, *94* (9), 1861–1880. <https://doi.org/10.1002/jps.20435>.
- (16) Liquid Crystals: Frontiers in Biomedical Applications. WORLD SCIENTIFIC August 2007, p 516. <https://doi.org/doi:10.1142/6369>.
- (17) Parshin, A. M.; Zyryanov, V. Y.; Shabanov, V. F. Alignment of Liquid Crystals by Polymers with Residual Amounts of Solvents. *Sci. Rep.* **2017**, *7* (1), 3042. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03243-5>.
- (18) McCusker, C.; Carroll, J. B.; Rotelo, V. M. Cationic Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane (POSS) Units as Carriers for Drug Delivery Processes. *Chem. Commun.* **2005**, *1* (8), 996–998. <https://doi.org/10.1039/b416266h>.
- (19) Ghanbari, H.; Marashi, S. M.; Rafiei, Y.; Chaloupka, K.; Seifalian, A. M. Biomedical Application of Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane Nanoparticles; Hartmann-Thompson, C., Ed.; Springer Netherlands: Dordrecht, 2011; pp 363–399. https://doi.org/10.1007/978-90-481-3787-9_9.
- (20) Giner-Casares, J. J.; Brezesinski, G.; Möhwald, H. Langmuir Monolayers as Unique Physical Models. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2014**, *19* (3), 176–182. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2013.07.006>.
- (21) Stefaniu, C.; Brezesinski, G.; Möhwald, H. Langmuir Monolayers as Models to Study Processes at Membrane Surfaces. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2014**, *208*, 197–213. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2014.02.013>.
- (22) Dynarowicz-Łątka, P.; Wnętrzak, A.; Makyła-Juzak, K. Cyclosporin A in Membrane Lipids Environment: Implications for Antimalarial Activity of the Drug—The Langmuir Monolayer Studies. *J. Membr. Biol.* **2015**, *248* (6), 1021–1032. <https://doi.org/10.1007/s00232-015-9814-9>.
- (23) Broniatowski, M.; Sobolewska, K.; Flasiński, M.; Wydro, P. Studies on the Interactions of Bisphenols with Anionic Phospholipids of Decomposer Membranes in Model Systems. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* **2016**, *1858* (4), 756–766. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.01.017>.
- (24) Hentschel, A.; Gramdorf, S.; Müller, R. H.; Kurz, T. Beta-Carotene-Loaded Nanostructured Lipid Carriers. *J. Food Sci.* **2008**, *73* (2), N1-6. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2007.00641.x>.
- (25) Pezeshki, A.; Hamishehkar, H.; Ghanbarzadeh, B.; Fathollahy, I.; Keivani Nahr, F.; Khakbaz Heshmati, M.; Mohammadi, M. Nanostructured Lipid Carriers as a Favorable Delivery System for β -Carotene. *Food Biosci.* **2019**, *27*, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2018.11.004>.

- (26) Szcześ, A.; Jurak, M.; Chibowski, E. Stability of Binary Model Membranes-Prediction of the Liposome Stability by the Langmuir Monolayer Study. *J. Colloid Interface Sci.* **2012**, *372* (1), 212–216. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2012.01.035>.
- (27) Moghaddam, B.; Ali, M. H.; Wilkhu, J.; Kirby, D. J.; Mohammed, A. R.; Zheng, Q.; Perrie, Y. The Application of Monolayer Studies in the Understanding of Liposomal Formulations. *Int. J. Pharm.* **2011**, *417* (1–2), 235–244. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.01.020>.
- (28) Hussain, A.; Singh, S.; Sharma, D.; Webster, T. J.; Shafaat, K.; Faruk, A. Elastic Liposomes as Novel Carriers: Recent Advances in Drug Delivery. *Int. J. Nanomedicine* **2017**, *12*, 5087–5108. <https://doi.org/10.2147/IJN.S138267>.
- (29) Ding, L.; Yang, J.; Yin, K.; Cheng, H.; Li, J.; Xue, C. The Spatial Arrangement of Astaxanthin in Bilayers Greatly Influenced the Structural Stability of DPPC Liposomes. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2022**, *212*, 112383. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112383>.
- (30) Lima, S. G. M.; Freire, M. C. L. C.; Oliveira, V. da S.; Solisio, C.; Converti, A.; de Lima, Á. A. N. Astaxanthin Delivery Systems for Skin Application: A Review. *Marine Drugs*. MDPI September 1, 2021. <https://doi.org/10.3390/MD19090511>.
- (31) Srihera, N.; Li, Y.; Zhang, T.-T.; Wang, Y.-M.; Yanagita, T.; Waiprib, Y.; Xue, C.-H. Preparation and Characterization of Astaxanthin-Loaded Liposomes Stabilized by Sea Cucumber Sulfated Sterols Instead of Cholesterol. *J. Oleo Sci.* **2022**, *71* (3), 401–410. <https://doi.org/10.5650/jos.ess21233>.
- (32) Svensson, M.; Håkansson, A.; Mossberg, A. K.; Linse, S.; Svanborg, C. Conversion of Alpha-Lactalbumin to a Protein Inducing Apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**, *97* (8), 4221–4226. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.8.4221>.
- (33) Roche-Hakansson, H.; Vansarla, G.; Marks, L. R.; Hakansson, A. P. The Human Milk Protein-Lipid Complex HAMLET Disrupts Glycolysis and Induces Death in Streptococcus Pneumoniae. *J. Biol. Chem.* **2019**, *294* (51), 19511–19522. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.009930>.
- (34) Marks, L. R.; Clementi, E. A.; Hakansson, A. P. The Human Milk Protein-Lipid Complex HAMLET Sensitizes Bacterial Pathogens to Traditional Antimicrobial Agents. *PLoS One* **2012**, *7* (8), e43514. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043514>.
- (35) Knyazeva, E. L.; Grishchenko, V. M.; Fadeev, R. S.; Akatov, V. S.; Permyakov, S. E.; Permyakov, E. a. Who Is Mr . HAMLET ? Interaction of Human R-Lactalbumin with Monomeric. *Biochemistry* **2008**, *47*, 13127–13137.
- (36) Zhong, S.; Liu, S.; Chen, S.; Liu, H.; Zhou, S.; Qin, X.; Wang, W. Cytotoxicity and Apoptosis Induction of Bovine Alpha-Lactalbumin-Oleic Acid Complex in Human Breast Cancer Cells. *Food Sci. Technol. Res.* **2015**, *21* (1). <https://doi.org/10.3136/fstr.21.103>.
- (37) Hoque, M.; Dave, S.; Gupta, P.; Saleemuddin, M. Oleic Acid May Be the Key Contributor in the BAMLET-Induced Erythrocyte Hemolysis and Tumoricidal Action. *PLoS One* **2013**, *8* (9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068390>.
- (38) Svensson, M.; Fast, J.; Mossberg, A.-K.; Düringer, C.; Gustafsson, L.; Hallgren, O.; Brooks, C. L.; Berliner, L.; Linse, S.; Svanborg, C. Alpha-Lactalbumin Unfolding Is Not Sufficient to Cause Apoptosis, but Is Required for the Conversion to HAMLET (Human Alpha-Lactalbumin Made

- Lethal to Tumor Cells). *Protein Sci.* **2003**, *12* (12), 2794–2804.
<https://doi.org/10.1110/ps.0231003>.
- (39) Aits, S.; Gustafsson, L.; Hallgren, O.; Brest, P.; Gustafsson, M.; Trulsson, M.; Mossberg, A.-K.; Simon, H.-U.; Mograbi, B.; Svanborg, C. HAMLET (Human α -Lactalbumin Made Lethal to Tumor Cells) Triggers Autophagic Tumor Cell Death. *Int. J. Cancer* **2009**, *124* (5), 1008–1019.
<https://doi.org/10.1002/ijc.24076>.
- (40) Pettersson-Kastberg, J.; Aits, S.; Gustafsson, L.; Mossberg, A.; Storm, P.; Trulsson, M.; Persson, F.; Mok, K. H.; Svanborg, C. Can Misfolded Proteins Be Beneficial? The HAMLET Case. *Annals of Medicine*. 2009, pp 162–176. <https://doi.org/10.1080/07853890802502614>.
- (41) Storm, P.; Kjaer Klausen, T.; Trulsson, M.; Ho CS, J.; Dosnon, M.; Westergren, T.; Chao, Y.; Rydström, A.; Yang, H.; Pedersen, S. F.; et al. A Unifying Mechanism for Cancer Cell Death through Ion Channel Activation by HAMLET. *PLoS One* **2013**, *8* (3), e58578.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058578>.
- (42) El-Fakharany, E. M.; Redwan, E. M. Protein–Lipid Complexes: Molecular Structure, Current Scenarios and Mechanisms of Cytotoxicity. *RSC Adv.* **2019**, *9* (63), 36890–36906.
<https://doi.org/10.1039/C9RA07127J>.
- (43) Fang, B.; Zhang, M.; Tian, M.; Jiang, L.; Guo, H. Y.; Ren, F. Z. Bovine Lactoferrin Binds Oleic Acid to Form an Anti-Tumor Complex Similar to HAMLET. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids* **2014**, *1841* (4), 535–543. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2013.12.008>.
- (44) Permyakov, S. E.; Knyazeva, E. L.; Leonteva, M. V.; Fadeev, R. S.; Chekanov, A. V.; Zhadan, A. P.; Hkansson, A. P.; Akatov, V. S.; Permyakov, E. A. A Novel Method for Preparation of HAMLET-like Protein Complexes. *Biochimie* **2011**, *93* (9), 1495–1501.
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2011.05.002>.
- (45) Zhang, K.; Gao, R.; Zhang, H.; Cai, X.; Shen, C.; Wu, C.; Zhao, S.; Yu, L. Molecular Cloning and Characterization of Three Novel Lysozyme-Like Genes, Predominantly Expressed in the Male Reproductive System of Humans, Belonging to the C-Type Lysozyme/Alpha-Lactalbumin Family1. *Biol. Reprod.* **2005**, *73* (5), 1064–1071. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.041889>.
- (46) Brinkmann, C. R.; Brodkorb, A.; Thiel, S.; Kehoe, J. J. The Cytotoxicity of Fatty Acid/ α -Lactalbumin Complexes Depends on the Amount and Type of Fatty Acid. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2013**, *115* (6), 591–600. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201200165>.
- (47) Krajewska, M.; Dopierała, K.; Weiss, M.; Prochaska, K. Temperature, PH, and Molecular Packing Effects on the Penetration of Oleic Acid Monolayer by α -Lactalbumin. *Langmuir* **2019**, *35* (8), 3183–3193. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b04153>.
- (48) Krajewska, M.; Dopierała, K.; Wydro, P.; Broniatowski, M.; Prochaska, K. Interfacial Complex of α -Lactalbumin with Oleic Acid: Effect of Protein Concentration and PM-IRRAS Study. *J. Mol. Liq.* **2020**, 114089. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114089>.
- (49) Krajewska, M.; Dopierała, K.; Prochaska, K. Lipid–Protein Interactions in Langmuir Monolayers under Dynamically Varied Conditions. *J. Phys. Chem. B* **2020**, *124* (1), 302–311.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b10351>.

- (50) Frislev, H. S.; Jessen, C. M.; Oliveira, C. L. P.; Pedersen, J. S.; Otzen, D. E. Liprotides Made of α -Lactalbumin and Cis Fatty Acids Form Core-Shell and Multi-Layer Structures with a Common Membrane-Targeting Mechanism. *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics* **2016**, *1864* (7), 847–859. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2016.04.003>.
- (51) Pedersen, J. N.; Frislev, H. K. S.; Pedersen, J. S.; Otzen, D. Structures and Mechanisms of Formation of Liprotides. *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics* **2020**, *1868* (11). <https://doi.org/10.1016/J.BBAPAP.2020.140505>.
- (52) Restani, P.; Ballabio, C.; Di Lorenzo, C.; Tripodi, S.; Fiocchi, A. Molecular Aspects of Milk Allergens and Their Role in Clinical Events. *Anal. Bioanal. Chem.* **2009**, *395* (1), 47–56. <https://doi.org/10.1007/s00216-009-2909-3>.
- (53) Bublin, M.; Eiwegger, T.; Breiteneder, H. Do Lipids Influence the Allergic Sensitization Process? *J. Allergy Clin. Immunol.* **2014**, *134*, 521–529. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.015>.
- (54) Del Moral, M. G.; Martínez-Naves, E. The Role of Lipids in Development of Allergic Responses. *Immune Network*. Korean Association of Immunologists 2017, pp 133–143. <https://doi.org/10.4110/in.2017.17.3.133>.
- (55) Jappe, U.; Schwager, C.; Schromm, A. B.; González Roldán, N.; Stein, K.; Heine, H.; Duda, K. A. Lipophilic Allergens, Different Modes of Allergen-Lipid Interaction and Their Impact on Asthma and Allergy. *Front. Immunol.* **2019**, *10* (FEB), 122. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00122>.
- (56) Raouafi, A.; Rabti, A.; Raouafi, N. A Printed SWCNT Electrode Modified with Polycatechol and Lysozyme for Capacitive Detection of α -Lactalbumin. *Microchim. Acta* **2017**, *184* (11), 4351–4357. <https://doi.org/10.1007/s00604-017-2481-z>.
- (57) Fasano, M.; Curry, S.; Terreno, E.; Galliano, M.; Fanali, G.; Narciso, P.; Notari, S.; Ascenzi, P. The Extraordinary Ligand Binding Properties of Human Serum Albumin. *IUBMB Life*. Wiley-Blackwell December 1, 2005, pp 787–796. <https://doi.org/10.1080/15216540500404093>.
- (58) Nishi, K.; Yamasaki, K.; Otagiri, M. Serum Albumin, Lipid and Drug Binding. *Subcell. Biochem.* **2020**, *94*, 383–397. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7_15.
- (59) Bech, E. M.; Pedersen, S. L.; Jensen, K. J. Chemical Strategies for Half-Life Extension of Biopharmaceuticals: Lipidation and Its Alternatives. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9* (7), 577–580. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.8b00226>.
- (60) Spada, A.; Emami, J.; Tuszyński, J. A.; Lavasanifar, A. The Uniqueness of Albumin as a Carrier in Nanodrug Delivery. *Mol. Pharm.* **2021**, *18* (5), 1862–1894. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00046>.
- (61) Piao, L.; Li, H.; Teng, L.; Yung, B. C.; Sugimoto, Y.; Brueggemeier, R. W.; Lee, R. J. Human Serum Albumin-Coated Lipid Nanoparticles for Delivery of siRNA to Breast Cancer. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* **2013**, *9* (1), 122–129. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2012.03.008>.
- (62) Gaber, M.; Medhat, W.; Hany, M.; Saher, N.; Fang, J.-Y.; Elzoghby, A. Protein-Lipid Nanohybrids as Emerging Platforms for Drug and Gene Delivery: Challenges and Outcomes. *J. Control. Release* **2017**, *254*, 75–91. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.392>.

- (63) Eygeris, Y.; Patel, S.; Jozic, A.; Sahay, G.; Sahay, G. Deconvoluting Lipid Nanoparticle Structure for Messenger RNA Delivery. *Nano Lett.* **2020**, *20* (6), 4543–4549. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c01386>.
- (64) Hussain, A.; Singh, S.; Sharma, D.; Webster, T. J.; Shafaat, K.; Faruk, A. Elastic Liposomes as Novel Carriers: Recent Advances in Drug Delivery. *Int. J. Nanomedicine* **2017**, *12*, 5087–5108. <https://doi.org/10.2147/IJN.S138267>.
- (65) Peng, Q.; Wei, X.-Q.; Shao, X.-R.; Zhang, T.; Zhang, S.; Fu, N.; Cai, X.-X.; Zhang, Z.-R.; Lin, Y.-F. Nanocomplex Based on Biocompatible Phospholipids and Albumin for Long-Circulation Applications. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2014**, *6* (16), 13730–13737. <https://doi.org/10.1021/am503179a>.
- (66) Poór, M.; Kunsági-Máté, S.; Bálint, M.; Hetényi, C.; Gerner, Z.; Lemli, B. Interaction of Mycotoxin Zearalenone with Human Serum Albumin. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **2017**, *170*, 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.03.016>.
- (67) Abboud, R.; Akil, M.; Charcosset, C.; Greige-Gerges, H. Interaction of Glucocorticoids and Progesterone Derivatives with Human Serum Albumin. *Chem. Phys. Lipids* **2017**, *207*, 271–278. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2017.04.007>.
- (68) Taboada, P.; Mosquera, V.; Ruso, J. M.; Sarmiento, F.; Jones, M. N. Interaction between Penicillins and Human Serum Albumin: A ζ -Potential Study. *Langmuir* **2000**, *16* (17), 6795–6800. <https://doi.org/10.1021/la9912904>.
- (69) Huang, J.; Feigenson, G. W. A Microscopic Interaction Model of Maximum Solubility of Cholesterol in Lipid Bilayers. *Biophys. J.* **1999**, *76* (4), 2142–2157. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(99\)77369-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(99)77369-8).
- (70) Salvador, J. A. R.; Leal, A. S.; Alho, D. P. S.; Gonçalves, B. M. F.; Valdeira, A. S.; Mendes, V. I. S.; Jing, Y. Highlights of Pentacyclic Triterpenoids in the Cancer Settings. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Elsevier, 2014; Vol. 41, pp 33–73. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63294-4.00002-4>.
- (71) Liu, J. Oleanolic Acid and Ursolic Acid: Research Perspectives. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *100* (1–2), 92–94. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.05.024>.
- (72) Prades, J.; Vögler, O.; Alemany, R.; Gomez-Florit, M.; Funari, S. S.; Ruiz-Gutiérrez, V.; Barceló, F. Plant Pentacyclic Triterpenic Acids as Modulators of Lipid Membrane Physical Properties. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* **2011**, *1808* (3), 752–760. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2010.12.007>.
- (73) Valdés, K.; Morales, J.; Rodríguez, L.; Günther, G. Potential Use of Nanocarriers with Pentacyclic Triterpenes in Cancer Treatments. *Nanomedicine* **2016**, *12* (23), 3139–3156. <https://doi.org/10.2217/nnm-2016-0251>.
- (74) Montana, M.; Ducros, C.; Verhaeghe, P.; Terme, T.; Vanelle, P.; Rathelot, P. Albumin-Bound Paclitaxel: The Benefit of This New Formulation in the Treatment of Various Cancers. *J. Chemother.* **2011**, *23* (2), 59–66. <https://doi.org/10.1179/joc.2011.23.2.59>.
- (75) Wang, R. E.; Tian, L.; Chang, Y.-H. A Homogeneous Fluorescent Sensor for Human Serum Albumin.

- J. Pharm. Biomed. Anal.* **2012**, *63*, 165–169. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2011.12.035>.
- (76) Mohamed, W. R.; Mahmoud, N.; Abdel Samad, F.; Ahmed, E.; Hamblin, M. R.; Mohamed, T. Rapid Monitoring of Serum Albumin as a Biomarker of Liver and Kidney Diseases Using Femtosecond Laser-Induced Fluorescence. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2022**, *268*, 120646. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.120646>.
- (77) Brockman, H. Lipid Monolayers: Why Use Half a Membrane to Characterize Protein-Membrane Interactions? *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1999**, *9* (4), 438–443. [https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(99\)80061-X](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(99)80061-X).
- (78) Mach, M.; Węder, K.; Hac-Wydro, K.; Flasiński, M.; Lewandowska-Łańcucka, J.; Wójcik, K.; Wydro, P. Influence of Cationic Phosphatidylcholine Derivative on Monolayer and Bilayer Artificial Bacterial Membranes. *Langmuir* **2018**, *34* (17), 5097–5105. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.7b04262>.
- (79) Orczyk, M.; Wojciechowski, K.; Brezesinski, G. The Influence of Steroidal and Triterpenoid Saponins on Monolayer Models of the Outer Leaflets of Human Erythrocytes, *E. Coli* and *S. Cerevisiae* Cell Membranes. *J. Colloid Interface Sci.* **2020**, *563*, 207–217. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2019.12.014>.
- (80) Svitova, T. F.; Lin, M. C. Dynamic Interfacial Properties of Human Tear-Lipid Films and Their Interactions with Model-Tear Proteins in Vitro. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2016**, *233*, 4–24. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2015.12.009>.
- (81) Patterson, M.; Vogel, H. J.; Prenner, E. J. Biophysical Characterization of Monofilm Model Systems Composed of Selected Tear Film Phospholipids. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* **2016**, *1858* (2), 403–414. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2015.11.025>.
- (82) Nobre, T. M.; Pavinatto, F. J.; Caseli, L.; Barros-Timmons, A.; Dynarowicz-Łątka, P.; Oliveira, O. N. Interactions of Bioactive Molecules & Nanomaterials with Langmuir Monolayers as Cell Membrane Models. *Thin Solid Films* **2015**, *593*, 158–188. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2015.09.047>.
- (83) Giner-Casares, J. J.; Brezesinski, G.; Möhwald, H. Langmuir Monolayers as Unique Physical Models. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2014**, *19* (3), 176–182. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2013.07.006>.
- (84) Obłąk, E.; Futoma-Kołoch, B.; Wieczyńska, A. Biological Activity of Quaternary Ammonium Salts and Resistance of Microorganisms to These Compounds. *World J. Microbiol. Biotechnol.* **2021**, *37* (2), 22. <https://doi.org/10.1007/s11274-020-02978-0>.
- (85) Kwaśniewska, D.; Chen, Y.-L.; Wieczorek, D. Biological Activity of Quaternary Ammonium Salts and Their Derivatives. *Pathog. (Basel, Switzerland)* **2020**, *9* (6). <https://doi.org/10.3390/pathogens9060459>.
- (86) Notter, H. R. *Lung Surfactants*, 1st ed.; Taylor&Francis, 2000. <https://doi.org/https://doi.org/10.1201/9781482270426>.
- (87) Radiom, M.; Sarkis, M.; Brookes, O.; Oikonomou, E. K.; Baeza-Squiban, A.; Berret, J.-F. Pulmonary Surfactant Inhibition of Nanoparticle Uptake by Alveolar Epithelial Cells. *Sci. Rep.* **2020**, *10* (1),

19436. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76332-7>.

- (88) Lu, Y.; Lv, Q.; Liu, B.; Liu, J. Immobilized *Candida Antarctica* Lipase B Catalyzed Synthesis of Biodegradable Polymers for Biomedical Applications. *Biomater. Sci.* **2019**, *7* (12), 4963–4983. <https://doi.org/10.1039/C9BM00716D>.
- (89) Engström, K.; Nyhlén, J.; Sandström, A. G.; Bäckvall, J. E. Directed Evolution of an Enantioselective Lipase with Broad Substrate Scope for Hydrolysis of α -Substituted Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (20), 7038–7042. <https://doi.org/10.1021/ja100593j>.
- (90) Brabcova, J.; Filice, M.; Gutarra, M.; Palomo, J. Synthesis of Enantiopure Drugs and Drug Intermediates by Immobilized Lipase-Catalysis. *Curr. Bioact. Compd.* **2013**, *9* (2), 113–136. <https://doi.org/10.2174/22115528112019990009>.
- (91) Melchert, M.; List, A. The Thalidomide Saga. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2007**, *39* (7), 1489–1499. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.01.022>.
- (92) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry : Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford [England] SE -, 1998. <https://doi.org/LK> - <https://worldcat.org/title/39523207>.
- (93) de Araújo, F. T.; Caseli, L. Rhodanese Incorporated in Langmuir and Langmuir–Blodgett Films of Dimyristoylphosphatidic Acid: Physical Chemical Properties and Improvement of the Enzyme Activity. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2016**, *141*, 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.01.037>.
- (94) Goto, T. E.; Lopez, R. F.; Oliveira, O. N.; Caseli, L. Enzyme Activity of Catalase Immobilized in Langmuir-Blodgett Films of Phospholipids. *Langmuir* **2010**, *26* (13), 11135–11139. <https://doi.org/10.1021/la101648x>.
- (95) Rossini, C. V. T.; Molina, C.; Caseli, L. Immobilization of Urease in Langmuir-Blodgett Films of Di-Ureasil Hybrid Compounds. *Thin Solid Films* **2019**, *670*, 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2018.12.006>.
- (96) Girard-Egrot, A. P.; Godoy, S.; Blum, L. J. Enzyme Association with Lipidic Langmuir–Blodgett Films: Interests and Applications in Nanobioscience. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2005**, *116* (1–3), 205–225. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2005.04.006>.
- (97) Cabaj, J.; Sooducho, J. Layered Biosensor Construction. In *State of the Art in Biosensors - General Aspects*; InTech, 2013; pp 37–65. <https://doi.org/10.5772/52568>.
- (98) De, F.; Ayoub, P.; Caseli, L. Controlling the Molecular Architecture of Lactase Immobilized in Langmuir-Blodgett Films of Phospholipids to Modulate the Enzyme Activity. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2017**, *150*, 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.11.015>.
- (99) Schmidt, T. F.; Caseli, L.; Viitala, T.; Oliveira, O. N. Enhanced Activity of Horseradish Peroxidase in Langmuir–Blodgett Films of Phospholipids. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* **2008**, *1778* (10), 2291–2297. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2008.05.012>.
- (100) Bucolo, G.; David, H. Quantitative Determination of Serum Triglycerides by the Use of Enzymes. *Clin. Chem.* **1973**, *19* (5), 476–482. <https://doi.org/10.1093/clinchem/19.5.476>.
- (101) Voysey, J. E.; Wilton, D. C. Rapid, Sensitive Fluorometric Determination of Serum Triglyceride by

- Measuring Lipase-Liberated Fatty Acids. *Clin. Chem.* **1994**, *40* (1), 14–17.
<https://doi.org/10.1093/clinchem/40.1.14>.
- (102) Okazaki, M.; Komoriya, N.; Tomoike, H.; Inoue, N.; Usui, S.; Itoh, S.; Hosaki, S. Quantitative Detection Method of Triglycerides in Serum Lipoproteins and Serum-Free Glycerol by High-Performance Liquid Chromatography. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* **1998**, *709* (2), 179–187.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(98\)00064-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4347(98)00064-4).
- (103) Narang, J.; Chauhan, N.; Pundir, C. S. Construction of Triglyceride Biosensor Based on Nickel Oxide-Chitosan/Zinc Oxide/Zinc Hexacyanoferrate Film. *Int. J. Biol. Macromol.* **2013**, *60*, 45–51.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.05.007>.
- (104) Tricoli, A.; Nasiri, N.; De, S. Wearable and Miniaturized Sensor Technologies for Personalized and Preventive Medicine. *Adv. Funct. Mater.* **2017**, *27* (15), 1–19.
<https://doi.org/10.1002/adfm.201605271>.
- (105) Malode, S. J.; Shetti, N. P. ZrO₂ in Biomedical Applications. In *Metal Oxides for Biomedical and Biosensor Applications*; Mondal, K. B. T.-M. O. for B. and B. A., Ed.; Elsevier, 2022; pp 471–501.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823033-6.00016-8>.
- (106) Raeeszadeh-Sarmazdeh, M.; Hartzell, E.; Price, J. V.; Chen, W. Protein Nanoparticles as Multifunctional Biocatalysts and Health Assessment Sensors This Review Comes from a Themed Issue on Energy and Environmental Engineering. *Curr. Opin. Chem. Eng.* **2016**, *13*, 109–118.
<https://doi.org/10.1016/j.coche.2016.08.016>.
- (107) Ahmad, N. M.; Abdullah, J.; Yusof, N. A.; Ab Rashid, A. H.; Abd Rahman, S.; Hasan, M. R. Amperometric Biosensor Based on Zirconium Oxide/Polyethylene Glycol/Tyrosinase Composite Film for the Detection of Phenolic Compounds. *Biosensors* **2016**, *6* (3).
<https://doi.org/10.3390/bios6030031>.
- (108) Parchine, M.; McGrath, J.; Bardosova, M.; Pemble, M. E. Large Area 2D and 3D Colloidal Photonic Crystals Fabricated by a Roll-to-Roll Langmuir–Blodgett Method. *Langmuir* **2016**, *32* (23), 5862–5869. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.6b01242>.
- (109) Zhang, R. R.; Grudzinski, J. J.; Mehta, T. I.; Burnette, R. R.; Hernandez, R.; Clark, P. A.; Lubin, J. A.; Pinchuk, A. N.; Jeffrey, J.; Longino, M.; et al. In Silico Docking of Alkylphosphocholine Analogs to Human Serum Albumin Predicts Partitioning and Pharmacokinetics. *Mol. Pharm.* **2019**, *16* (8), 3350–3360. <https://doi.org/10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.8B01301>.
- (110) Dopierala, K.; Rojewska, M.; Prochaska, K. Surface and Micellar Properties of the Mixtures Containing Esterquats. *Fluid Phase Equilib.* **2012**, *325*, 35–40.
<https://doi.org/10.1016/j.fluid.2012.04.001>.
- (111) Skrzypiec, M.; Wamke, A.; Dopierała, K.; Prochaska, K. Effect of Chemical Structure of Fluorinated Polyhedral Oligomeric Silsesquioxanes on Formation of Langmuir Monolayers and Langmuir-Blodgett Films. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **2018**, *556*, 140–147.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2018.08.033>.
- (112) Dutkiewicz, M.; Karasiewicz, J.; Rojewska, M.; Skrzypiec, M.; Dopierała, K.; Prochaska, K.; Maciejewski, H. Synthesis of an Open-Cage Structure POSS Containing Various Functional Groups and Their Effect on the Formation and Properties of Langmuir Monolayers. *Chem. - A Eur. J.* **2016**,

22 (37), 13275–13286. <https://doi.org/10.1002/chem.201602456>.

- (113) Wamke, A.; Makowiecki, J.; Dopierała, K.; Karasiewicz, J.; Prochaska, K. Hydrophobic Ultrathin Films Formed by Fluorofunctional Cage Silsesquioxanes. *Appl. Surf. Sci.* **2018**, *443*, 280–290. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2018.02.257>.
- (114) Kondratowicz, A.; Dopierała, K.; Lewandowicz, G. Interfacial Behaviour of Egg Yolk Extracts. *Food Biophys.* **2019**, *14* (2), 205–213. <https://doi.org/10.1007/s11483-019-09572-4>.
- (115) Krajewska, M.; Dopierała, K.; Prochaska, K. The Biomimetic System of Oleanolic Acid and Oleic Acid at the Air-Water Interface—Interactions in Terms of Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems. *Membranes (Basel)*. **2022**, *12* (12), 1215. <https://doi.org/10.3390/membranes12121215>.
- (116) Dopierała, K.; Maciejewski, H.; Karasiewicz, J.; Prochaska, K. Alkyl- and Fluoroalkyltrialkoxysilanes for Wettability Modification. *Appl. Surf. Sci.* **2013**, *283*, 453–459. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2013.06.130>.
- (117) Targonska, S.; Dobrzynska-Mizera, M.; Wujczyk, M.; Rewak-Soroczynska, J.; Knitter, M.; Dopierała, K.; Andrzejewski, J.; Wiglusz, R. J. New Way to Obtain the Poly(L-Lactide-Co-D,L-Lactide) Blend Filled with Nanohydroxyapatite as Biomaterial for 3D-Printed Bone-Reconstruction Implants. *Eur. Polym. J.* **2022**, *165*, 110997. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2022.110997>.

Lista patentów

- P1 Marciniec B., Maciejewski H., Dutkiewicz M., Karasiewicz J, Prochaska K., Dopierała K. „Sposób wytwarzania silnie hydrofobowych powierzchni na bazie fluorokarbofunkcyjnych silseskwioxanów”, PL 218556 B1

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej

Aktywność naukową realizowałam w polskich i zagranicznych instytucjach naukowych począwszy od etapu studiów doktoranckich. W latach 2005-2007 odbyłam dwie tygodniowe wizyty badawcze na Wydziale Inżynierii Chemicznej i Procesowej **Politechniki Warszawskiej** w zespole prof. dr hab. inż. Tomasza Sosnowskiego, gdzie doskonaliłam warsztat badawczy i wykonywałam pomiary dynamicznego napięcia międzyfazowego wodnych roztworów surfaktantów. W okresie studiów doktoranckich odbyłam również tygodniową wizytę badawczą na Wydziale Chemicznym **Politechniki Wrocławskiej** w grupie prof. dr hab. inż. Kazimierzy Wilk, gdzie realizowałam badania aktywności powierzchniowej wodnych roztworów surfaktantów.

W okresie 10.04.-15.06.2007 odbyłam dwumiesięczny staż w **Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung** w Poczdamie (Niemcy) w grupie dr Reinharda Millera. W trakcie stażu brałam udział w realizacji projektu dotyczącego aktywności powierzchniowej olejów roślinnych jako wskaźnika ich jakości. W trakcie pobytu zajmowałam się pomiarami dynamicznego napięcia międzyfazowego w układzie woda/olej z wykorzystaniem różnych metod badawczych oraz obliczeniami fizykochemicznymi związanymi z ilościowym opisem adsorpcji na granicy faz ciecz/ciecz. Projekt realizowałam we współpracy z firmą Nestle. Efektem stażu jest publikacja:

Dopierala, K., Javadi, A., Krägel, J., Schano, K.-H., Kalogianni, E.P., Leser, M.E., Miller, R. *Dynamic interfacial tensions of dietary oils*, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2011, 382 (1-3), pp. 261-265.

Otrzymałam również stypendium z projektu europejskiego COST Action D43 na udział w tygodniowym szkoleniu Fluids and Solid Interfaces na Wydziale Inżynierii Chemicznej **Uniwersytetu w Sofii**, które zrealizowałam w okresie 12-15 kwietnia 2011.

W kolejnych latach brałam udział w stażach dla kadry naukowej w ramach programu Erasmus+. W okresie 6-12 stycznia 2013 realizowałam wizytę w **Instituto Superior Técnico** w Lizbonie, gdzie w zespole prof. Benilde Saramago wykonywałam pomiary techniką Langmuira-Blodgett. W dniach 11-15 lutego 2019 r. w ramach programu Erasmus+ zrealizowałam wizytę na Wydziale Inżynierii Chemicznej **Universitat Politècnica de Catalunya** w Barcelonie, gdzie szkoliłam się w zakresie technik charakteryzowania cienkich filmów powierzchniowych za pomocą mikrowagi kwarcowej, technik elektrochemicznych i mikroskopii sił atomowych, a także wzięłam udział w seminarium, na którym zaprezentowałam własną tematykę badawczą dla grupy badawczej Biotechnologii Molekularnej i Przemysłowej, której liderem jest dr Tzanko Tzanov.

W okresie 1.08-30.10.2022r. odbyłam trzymiesięczny staż naukowy na **Rutgers, the State University of New Jersey** w Stanach Zjednoczonych w ramach projektu ORBIS finansowanego z programu Marii Skłodowskiej Curie RISE (Horyzont 2020). W trakcie stażu pracowałam w Center for Dermal Research i Laboratory of Drug Delivery pod kierownictwem prof. Bożeny Michniak-Kohn, gdzie realizowałam badania związane z opracowaniem

transdermalnego systemu dostarczania leków opartego na transetosomach i transferosomach. Celem badań był dobór składników formułacji, t.j. lipidu i surfaktantu, które zapewnią jej odpowiednią stabilność i efektywny transport leku przez skórę. W trakcie stażu prowadziłam pomiary właściwości reologicznych warstw lipidowych w obecności różnych surfaktantów. Oceniałam również parametry fizykochemiczne oraz stabilność formułacji poprzez pomiar wielkości cząstek i potencjału zeta w czasie. W czasie stażu brałam udział w badaniach permeacji leku przez skórę ludzką *ex vivo* z wykorzystaniem komory dyfuzyjnej Franza i wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Otrzymane wyniki są aktualnie przygotowywane do opublikowania w postaci manuskryptu pt. „*The Effect of the Edge Activator Combinations in Transethosomal Formulations for Skin Delivery of Thymoquinone*”. **Staż w Center for Dermal Research i Laboratory of Drug Delivery uważam za przełomowy moment w mojej pracy naukowej, ponieważ pozwolił mi połączyć badania fizykochemiczne z farmaceutycznymi, a także zweryfikować wartość prowadzonych przeze mnie badań modelowych i odnieść je do efektów działania konkretnych formułacji na skórze ludzkiej. Dzięki tej aktywności wyznaczyłam kierunek i plany przyszłych działań naukowych, które zakładają ścisłą współpracę ze środowiskiem naukowym i otoczeniem gospodarczo-przemysłowym z obszaru medycyny i farmacji.**

W trakcie mojej kariery naukowej brałam aktywny udział w licznych konferencjach, seminariach i szkoleniach organizowanych przez instytucje naukowe krajowe i zagraniczne. Osobiście prezentowałam wyniki badań naukowych m.in. w trakcie 14 następujących konferencji:

- Seminarium sieci SURUZ (Kraków 2004)- **referat**
- Seminarium sieci SURUZ (Gdańsk 2005)- **referat**
- Sympozjum Czwartorzędowe sole amoniowe (Poznań 2005)- **poster**
- International Scientific Conference Surfactants and dispersed systems in theory and practice (Książ 2007)- **poster**
- 24th European Colloid and Interface Society Conference (Praga 2010)-**poster**
- 25th European Colloid and Interface Society Conference (Berlin, 2011)-**poster**
- 14th International Conference of Organized Molecular Films (Paryż 2012)-**poster**

- 26th European Colloid and Interface Society Conference, (Malmö –Lund, 2012)-**poster**
- 27th European Colloid and Interface Society Conference, (Sofia 2013)- **referat**,
- International Soft Matter Conference (Rzym 2013)- **poster**
- The 20th International Symposium Surfactants in Solutions (Coimbra 2014)- **poster**
- International Conference Nanotech Poland 2019 (Poznań)- **referat**
- BAM/LB/Ellipsometry workshop (Warszawa 2019)- **referat**
- Fizykochemia granic faz - metody instrumentalne, Lublin 2019 (**wykład na zaproszenie**)
- V Ogólnopolska Konferencja Naukowa Biopolimery-źródło nowych materiałów (online, 2022)- **referat**

Wzięłam również udział w następujących seminariach i szkołach letnich:

- 1st ORBIS Summer Schools (Dublin, 2019)
- 2nd ORBIS Summer School (Helsinki, 2019)
- 3rd ORBIS Summer School (Poznań, 2022)
- Innovations in dermatological science conference (online, 2022).

W latach 2008-2023 41 razy pełniłam rolę recenzentki w wielu czasopismach, m.in. ACS Applied Material and Interfaces, Journal of Colloid and Interface Science Journal of Molecular Liquids, Langmuir, Colloids and Surfaces A, Helyion, Colloid and Polymer Science, Advances in Colloid and Interface Science i innych. Wybrane certyfikaty potwierdzające aktywność recenzencką przestawiłam w Załączniku 8. Od 2021 roku jestem także aktywnym członkiem European Colloid and Interface Society.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę

W trakcie kariery naukowej realizowałam zajęcia dydaktyczne dla studentów I, II i III stopnia Politechniki Poznańskiej dla kierunków Technologia chemiczna, Technologie ochrony środowiska, Inżynieria chemiczna i procesowa, Inżynieria farmaceutyczna, w tym także dla grup międzynarodowych, t.j.:

- a) Wykłady z przedmiotów:

- Technologie przyjazne środowisku (20h/semestr),
 - Zjawiska powierzchniowe w medycynie i ochronie środowiska – wykład obieralny (15h/semestr),
 - Surface phenomena and catalysis (6h/semestr),
 - Fundamentals of chemical technology (14h/semestr),
- b) Zajęcia projektowe z przedmiotów:
- Techniki membranowe (15h/semestr),
 - Projekt technologiczny (60h/semestr),
 - Technologie informacyjne (15h/semestr),
- c) Zajęcia laboratoryjne z przedmiotów:
- Techniki membranowe (30h/semestr),
 - Podstawy technologii chemicznej (60h/semestr).
 - Projektowanie cząsteczek/cząstek o pożądanym właściwościach (zajęcia dla Interdyscyplinarnego Studium Doktoranckiego Nauka o Materiałach, 6h)

W trakcie stażu na Rutgers, the State University of New Jersey (USA) prowadziłam także jednorazowo wykład dla doktorantów ze Szkoły Farmacji im. Ernesta Mario. Jestem współautorką skryptu pt. „Membranowe techniki separacji” pod red. Krystyny Prochaska (Wyd. Politechniki Poznańskiej, 2013). Brałam również udział w opracowaniu programu przedmiotów Inżynieria układów biomimetycznych oraz Układy biomimetyczne o znaczeniu biomedycznym dla kierunku Bioinformatyka.

Ponadto, byłam promotorem pomocniczym w trzech zakończonych przewodach doktorskich:

- Anna Wamke „Charakterystyka monowarstw i filmów Langmuira-Blodgett tworzonych przez funkcjonalizowane silseskwiksany”, Politechnika Poznańska 2016; promotor: prof. dr hab. inż. Krystyna Prochaska,
- Marta Skrzypiec „Dwuskładnikowe monowarstwy Langmuira i filmy Langmuira-Blodgett – morfologia, oddziaływania międzycząsteczkowe, właściwości lepkosprężyste”, Politechnika Poznańska 2020, promotor: prof. dr hab. inż. Krystyna Prochaska,

- Martyna Krajewska „Biomimetic systems studied by Langmuir and Langmuir-Blodgett techniques”, Politechnika Poznańska, 2023; promotor: prof. dr hab. inż. Krystyna Prochaska (rozprawa wyróżniona).

Pełniłam również rolę promotora w **16** dyplomach magisterskich oraz w **28** dyplomach inżynierskich dla studentów Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej kierunków Technologia chemiczna, Inżynieria farmaceutyczna, Technologie ochrony środowiska, Inżynieria chemiczna i procesowa, w tym także dla studentów kierunków anglojęzycznych.

W latach 20012-2013 pełniłam funkcję administracyjną w projekcie PO IG 01.01.02-00-074/09 „Biotechnologiczna konwersja glicerolu do polioli i kwasów dikarboksylowych” o akronimie „Zielona Chemia” finansowanego z Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka. Od roku 2019 jestem członkiem Steering Committee w międzynarodowym projekcie **Open Research Biopharmaceutical Internships Support (ORBIS)** finansowanym z programu Research and Innovation Staff Exchange (RISE) Marii Skłodowskiej Curie Horyzont 2020 nr 778051. W projekcie uczestniczy kilkanaście jednostek naukowych oraz partnerów przemysłowych z Polski, Niemiec, Irlandii, Finlandii, Czech, Słowenii, Ukrainy i Stanów Zjednoczonych. Moim zadaniem, jako członka Steering Committee jest wsparcie koordynatora projektu w zakresie realizacji celów naukowych. Aktywność w ramach projektu ORBIS umożliwia mi stały kontakt i współpracę z międzynarodowym środowiskiem akademickim oraz z partnerami przemysłowymi z branży farmaceutycznej.

W ramach działalności organizacyjnej brałam udział w promocji Wydziału podczas Dnia dla Dziewczyn na Politechnice Poznańskiej. Ponadto, byłam zaangażowana w przygotowanie planu Laboratorium Cienkich Filmów Powierzchniowych i zakup aparatury w nowym budynku Centrum Dydaktycznego Wydziału Technologii Chemicznej. We współpracy z Portalem Naukowca zorganizowałam także jednodniowe szkolenie z umiejętności miękkich tj. z zarządzania czasem, komunikacji i pracy w zespole dla pracowników i doktorantów Zakładu Technologii Chemicznej, które odbyło się 15 listopada 2013. W roku 2020 brałam udział w przygotowaniu pokazów naukowych i nagraniu materiałów audiowizualnych na tzw. Noc Naukowców, która odbyła się w formie zdalnej.

7. Inne informacje dotyczące kariery zawodowej

W okresie od 1.07.2008 r. do 30.09.2009 r. oraz od 17.01.2015 do 30.01.2016 r. miałam przerwy w pracy naukowej związane z urodzeniem dzieci. Liczbowe zestawienie podsumowujące mój dorobek przedstawia Tabela 1. Dane naukometryczne zostały zaczerpnięte z opracowania przygotowanego przez dyplomowanego kustosa Działu Informacji Naukowej Biblioteki Politechniki Poznańskiej, które jest zawarte w Załączniku 10.

Tabela 1 Liczbowe zestawienie całego dorobku

Parametr	Liczba
Publikacje w czasopismach z bazy Journal Citation Reports (JCR)	30
Sumaryczny Impact Factor (IF)- zgodnie z rokiem opublikowania	126,060
Liczba punktów ministerialnych	2024
Liczba cytowań w wyłączeniu autocytowań	
wg bazy Scopus	213
wg bazy Web of Science	299
Indeks Hirscha wg bazy Web of Science	10
Uzyskane patenty krajowe	1
Wykłady na zaproszenie	1
Komunikaty wygłoszone na konferencjach	6
Kierownictwo w projektach naukowych	2
Udział w projektach w roli wykonawcy	2
Stáže zagraniczne (>30 dni)	2
Promotorstwo prac inżynierskich	28
Promotorstwo prac magisterskich	16
Promotor pomocniczy w przewodzie doktorskim	3
Recenzowane artykuły naukowe	41

.....
Podpis wnioskodawcy