



Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni
im. Jerzego Habera
Polskiej Akademii Nauk



Kraków, 8/11/2023

prof. dr hab. Tomasz Pańczyk
Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni
im. Jerzego Habera
Polskiej Akademii Nauk w Krakowie

RECENZJA

osiągnięcia naukowego pt "Charakterystyka oddziaływań międzycząsteczkowych w układach o znaczeniu biomedycznym" oraz działalności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej Pani dr Katarzyny Dopierały w związku z ubieganiem się o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk chemicznych

1. Informacje ogólne o kandydacie

Pani dr Katarzyna Dopierała ukończyła studia magisterskie na Wydziale Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej w roku 2004. Jej praca magisterska dotyczyła badań równowagi i dynamiki adsorpcji w modelowych układach mieszanych surfaktantów. W roku 2008 Kandydatka uzyskała stopień naukowy doktora nauk chemicznych w zakresie technologii chemicznej na tym samym wydziale. Tematem rozprawy doktorskiej były: "Właściwości adsorpcyjne pochodnych substancji lizosomotropowych" zaś badania były wykonane pod kierunkiem prof. Krystyny Prochaski. Dotychczasowa kariera zawodowa Pani dr Dopierały jest związana z Wydziałem Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej gdzie w latach 2009-2010 była zatrudniona na stanowisku asystenta w Instytucie Technologii i Inżynierii Chemicznej zaś od roku 2010 jest zatrudniona na stanowisku adiunkta.

Habilitantka jest współautorką 30 publikacji naukowych opublikowanych w czasopismach posiadających impact factor. Są to publikacje w czasopismach głównie związanych z fizykochemią powierzchni i układów koloidalnych czyli: *Applied Surface Science*, *Chemistry And Physics Of Lipids, Colloids And Surfaces A* (po 3 artykuły); *Advances In Colloid And Interface Science* oraz *Langmuir* (po 2 artykuły) oraz w kilkunastu innych czasopismach po jednym artykule. Należy podkreślić, że wszystkie te czasopisma posiadają wysokie wartości współczynnika impact factor. Ilość cytowań prac Pani dr

ul. Niezapominajek 8, 30-239 Kraków, Polska
tel. +48 12 639 51 01, +48 12 425 19 23
fax +48 12 425 19 23

Nr konta: Bank Gospodarstwa Krajowego
PL 36 1130 1150 0012 1186 5820 0004
NIP: 6750001805, REGON: P-000326351



Dopierały jest znacząca i wynosi około 300 zaś indeks Hirsha wynosi 10. Wygłosiła kilka referatów ustnych na międzynarodowych konferencjach naukowych. Odebrała szereg krótkoterminowych staży w krajowych instytucjach naukowych oraz dwa średnioterminowe w instytucjach zagranicznych: 2 miesiące w Max-Planck Institute für Kolloid-und Grenzflächenforschung, Poczdam, Niemcy oraz 3 miesiące w Rutgers, the State University of New Jersey, USA. Habilitantka pełniła też rolę wykonawcy jak i kierownika projektów badawczych.

Powyższe podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących kandydatki pozwala na stwierdzenie, że Pani dr Katarzyna Dopierała spełnia zwyczajowe wymagania dotyczące ogólnego dorobku oraz dynamiki rozwoju naukowego kandydata do stopnia doktora habilitowanego.

2. Ocena formalna wniosku

Nawiązując do wymagań ustawowych (Dz. U. z 2023 r. poz. 742) stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która: (i) posiada stopień doktora, (ii) posiada w dorobku osiągnięcie naukowe stanowiące znaczny wkład w rozwój dyscypliny oraz (iii) wykazuje się istotną aktywnością naukową realizowaną na więcej niż jednej instytucji naukowej.

Zatem stwierdzam, że: Pani dr Katarzyna Dopierała posiada stopień doktora i dołączyła kopię dyplomu do dokumentacji. Jako osiągnięcie naukowe stanowiące znaczny wkład w rozwój dyscypliny przedstawiła cykl 12 publikacji naukowych który zatytułowała: "Charakterystyka oddziaływań międzycząsteczkowych w układach o znaczeniu biomedycznym". Odebrała dwa średnioterminowe staże naukowe w zagranicznych instytucjach naukowych oraz pięć jednotygodniowych staży w instytucjach krajowych jak i również zagranicznych. Wobec powyższego Kandydatka spełnia ustawowe wymagania formalne.

3. Analiza osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe Pani dr Katarzyny Dopierały to cykl powiązanych tematycznie 12 publikacji naukowych. Tytuł tego cyklu jest dość ogólny i w pierwszym momencie sugeruje znaczącą rolę badań o charakterze teoretyczno-obliczeniowym w odniesieniu do obiektów o znaczeniu biomedycznym. Lektura opisu merytorycznego osiągnięcia prowadzi do konkluzji, że praca ma charakter wyłącznie eksperymentalny i opiera się głównie na badaniu cienkich filmów (monowarstw) na powierzchni cieczy (lub przeniesionych na powierzchnie stałe) z wykorzystaniem szeregu metod używanych powszechnie w szeroko rozumianej "chemii powierzchni". Przyjęcie terminu "oddziaływania międzycząsteczkowe" uzasadnia dominujący udział wyników uzyskanych z wykorzystaniem wagi Langmuira i innych technik badania



monowarstw gdyż metody te istotnie dają bezpośredni wgląd w wielkość i naturę oddziaływań międzycząsteczkowych.

W pierwszej pracy cyklu habilitacyjnego autorka przeprowadziła badania dotyczące możliwości tworzenia monowarstw przez cząsteczki OS-POSS na powierzchni wody. Cząsteczki te mają ciekawą strukturę przestrzenną klatki z możliwością przyłączania innych komponentów - w tym przypadku związków zawierających grupę cyklohexylo-epoxy. Cząsteczki te mimo symetrycznej budowy są, jak autorka wykazała w pracy H1, zdolne do tworzenia nierozpuszczalnych monowarstw na powierzchni wody i istnieje możliwość przenoszenia ich na inne powierzchnie i tworzenia tym samym dobrze zdefiniowanych warstw hydrofobowych. Obszary zastosowania praktycznego takich zhydrofobizowanych powierzchni są szerokie a Autorka głównie akcentuje ich zastosowania biomedyczne.

W pracy H2 pani dr Dopierała poddała badaniom wpływ typu i ilości podstawników przyłączonych do rdzenia klatki POSS na właściwości warstwowotwórcze. Oprócz tego zbadała wpływ nanocząstek funkcjonalizowanego SiO_2 na właściwości filmów i możliwości ich przenoszenia na substrat stały. Badane podstawniki zawierały fluoro-podstawione fragmenty i glicydyloxypropylowe fragmenty w różnych stosunkach ilościowych. Na podstawie badań izoterm π -A udało się stwierdzić, że najkorzystniejsze właściwości wykazuje związek o stosunku wspomnianych ligandów 7:1. Zaś modyfikacja chropowatości filmu przez wprowadzenie 1.5% nanocząstek krzemionki pozwoliła na uzyskanie homogenicznego filmu które można było przenieść na powierzchnię szkła. Uzyskano w ten sposób hydrofobową powierzchnię o kącie zwilżania 135 stopni. Zastosowana metodyka może być stosowana do wytwarzania hydrofobowych filmów na powierzchni urządzeń/materiałów medycznych przeznaczonych do kontaktu z krwią.

W kolejnym kroku Kandydatka zbadała właściwości filmów opartych na POSS lecz z nowymi ligandami opartymi na polieterach i z dodatkiem ciekłych krysztalów czyli w tym przypadku 8OCB. Badania izoterm π -A potwierdziły zmiany orientacji cząsteczek w filmach oraz tworzenie wielowarstw. Ciekawą konkluzją było stwierdzenie, że cząsteczki POSS lokują się w monowarstwie ciekłego krysztalu na krawędziach domen tworzonych przez 8OCB. Dalsze badania tych filmów polegały na badaniu właściwości lepkościowych i w końcu przeniesienia filmów na powierzchnię krzemu. Według Autorki były to pierwsze w literaturze doniesienia na temat cienkich warstw zbudowanych z połączenia materiału ciekłokrystalicznego i funkcjonalizowanych silseskwioksanów. Wyniki te zostały opisane w pracy H3.

Badania nad monowarstwami tworzonymi przez cząsteczki POSS i cząsteczki cholesterolu dostarczyły ważnych informacji na temat biomedycznych zastosowań cienkich



filmów tworzonych przez POSS. Analizy monowarstw tworzonych przez te składniki wykazały, że POSS oraz cholesterol nie mieszają się ze sobą. Uzyskano bardzo ciekawy efekt polegający na gwałtownym zmniejszeniu średniej powierzchni cząsteczki po dodaniu małych ilości cholesterolu do fazy POSS. Efekt ten był analizowany na Fig. 6 w pracy H4 i uzyskano ujemne odchylenie eksperymentalnie wyznaczonych powierzchni od wartości obliczonych na podstawie reguły addytywności. Niestety nie mogę do końca zrozumieć dlaczego iloraz dwóch dodatnich wielkości daje wartość ujemną. Być może wyjaśnia to równanie (4), do którego odwołują się autorzy pracy H4, a które w tej publikacji nie występuje.

Monowarstwy zbudowane z cholesterolu oraz tym razem DPPC były przedmiotem badań w kolejnych publikacjach. W pracy H5 Autorka zainicjowała badania oddziaływań β -karotenu z takimi warstwami posługując się takimi samymi narzędziami badawczymi jak dotychczas. Tego typu wyniki są bardzo ciekawe bo umożliwiają śledzenie wpływu β -karotenu na właściwości modelowej reprezentacji ścianki komórkowej. To podejście pozwala również przewidzieć stabilność formułacji liposomowych, ocenić wpływ struktury chemicznej składników na upakowanie lipidów w dwuwarstwie, czy oddziaływanie nośnika ze składnikiem bioaktywnym.

Badania dotyczące monowarstw uzyskanych z zastosowaniem kartoneoidów były kontynuowane w pracy H6 gdzie zastosowano, obok DPPC oraz cholesterolu, czerwony barwnik astaksantynę (AS). Autorka wykazała, że astaksantyna wbudowuje się w monowarstwę lipidową oraz silniej oddziałuje z DPPC niż z cholesterolem. Zbadano również liposomy uformowane z biwarstwy DPPC i dodatkiem AS o składzie odpowiadającym zawartości składników w monowarstwach pod kątem ich rozmiarów oraz gęstości ładunku powierzchniowego. Możliwości oceny i charakterystyki filmów Langmuira z zastosowaniem szerokiego spektrum narzędzi badawczych jakimi dysponuje Autorka mogą prowadzić do ważnych wniosków dotyczących właściwości liposomów. Układy te są, jak wiadomo, ważnym przedstawicielem nośników leków o kontrolowanych właściwościach.

Kolejnym krokiem w kierunku badania układów o znaczeniu biologicznym było skupienie się na mechanizmie formowania kompleksów kwasu oleinowego z białkami, tj. lyzozymem, α -laktoalbuminą wołową i ludzką. Miało to na celu zbadanie obserwowanego w literaturze mechanizmu cytotoksyczności tzw. kompleksu HAMLET czyli kompleksu α -laktoalbuminy z kwasem oleinowym który tworzy się naturalnie w organizmie noworodka karmionego mlekiem matki. Przeprowadzone badania zależności ciśnienia powierzchniowego kwasu oleinowego w funkcji powierzchni cząsteczek po wprowadzeniu do subfazy wodnej roztworów białek pozwoliły na wyciągnięcie interesujących wniosków. Mianowicie, możliwy mechanizm oddziaływania białka z monowarstwą zakłada, że dochodzi do reorganizacji cząsteczek na granicy faz oraz częściowego rozwinięcia białka, czego skutkiem są



oddziaływania hydrofobowe pomiędzy niepolarnymi resztami aminokwasowymi α -laktoalbuminy oraz łańcuchem kwasu oleinowego. Analiza różnych białek dała również wgląd w stechiometrię wiązania białek z kwasem oleinowym na powierzchniach międzyfazowych. Największą liczbę wiązań z kwasem oleinowym wykazuje α -laktoalbumina ludzka, co pokazano w pracy H7.

Praca H8, określona przez Autorkę jako zwieńczenie jej prac nad cyklem habilitacyjnym, to w pewnym sensie powrót do układów typu POSS jako cząsteczek warstwotwórczych z modyfikacją polegającą na dodatku enzymu lipazy do subwarstwy. Praca ta jest w Autoreferacie omówiona jako ostatnia co budzi pewien niepokój u czytelnika tego dokumentu gdyż zachodzi obawa, że Autorka przez nieuwagę 'zgubiła' tą pracę w opisie cyklu habilitacyjnego. Wyniki uzyskane w tej pracy wskazują, że lipaza wbudowuje się w warstwę POSS i wskazano jaki jest mechanizm tych oddziaływań. Dodatkowo, w pracy tej pokazano, że uzyskaną dwuskładnikową warstwę można przenieść techniką Langmuira-Blodgett na powierzchnię tlenku cyrkonu i lipaza zachowuje swoją aktywność również na tak uzyskanej powierzchni. Stwarza to możliwości wytwarzania funkcjonalnych powierzchni czy też sensorów w zastosowaniach medycznych.

Praca H9 przedstawia wyniki uzyskane dla ciekawych układów w których filmy powierzchniowe stanowią model błony komórkowej grzyba oraz model warstwy surfaktantu płucnego. Badania te miały na celu określenie mechanizmu oddziaływania fungicydu: bromków 1-alkilo-1-metylopiperydyniowych na stan i właściwości fizykochemiczne tych monowarstw. W przypadku modelowej błony komórki grzybowej analiza zmian powierzchni względnej w czasie wykazała dwustopniowy mechanizm degradacji monowarstwy DMPC:DMPE:ERG pod wpływem fungicydu i znaczące różnice w przebiegu krzywych dla różnych długości łańcucha cząsteczki bromku. Zaobserwowano, że w badanym układzie może dochodzić do solubilizacji cząsteczek ergosterolu w micelach bromków powstających w subfazie na skutek wysycenia granicy faz przez lipidy. W przypadku bromku o długości łańcucha C_{14} stwierdzono 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. Jest to ważna obserwacja o potencjalnym znaczeniu praktycznym.

W pracy H10 badane były monowarstwy trójskładnikowe zbudowane z 1-palmitoilo-2-oleoilo-sn-glicero-3-fosfocholiny (POPC), sfingomieliny (SM) i cholesterolu (Chol) o różnych stosunkach molowych składników. Te formułacje liposomalne były badane pod kątem oddziaływania z albuminą. Albumina wbudowała się efektywnie w monowarstwy o składzie POPC/SM/Chol 2:1:3 i 3:1:2. Dla pozostałych mieszanin stwierdzono brak istotnego



wpływu albuminy na monowarstwę lecz było to zależne od stężenia białka. Jak podkreśla Autorka, z metodologicznego punktu widzenia badania opisane w pracy H10 stanowią pierwsze doniesienie na temat oddziaływania trójskładnikowych filmów Langmuira z albuminą osocza. Wyniki tych badań mają duże znaczenie w kontekście projektowania liposomalnych nośników leków i ich oddziaływania z białkami osocza.

W pracy H11 przedstawione są wyniki badań monowarstw kwasu linolowego w obecności α -laktoalbuminy w dwóch różnych pH subfazy. Wykazano, że α -laktoalbumina jest zdolna do wbudowywania się w monowarstwę kwasu linolowego. Oddziaływanie białka z kwasem jest jednak uzależnione od pH subfazy oraz od upakowania cząsteczek kwasu na granicy faz woda/powietrze. Przewiedziono szereg koncepcji dotyczących mechanizmu tworzenia monowarstw w tym roli oddziaływań elektrostatycznych. W podsumowaniu Autorka stwierdza, że monowarstwa kwasu linolowego w obecności α -laktoalbuminy wykazuje duże podobieństwo do układu kwasu oleinowego z α -laktoalbuminą ludzką. Z fizykochemicznego punktu widzenia, oba układy stanowią alternatywne wersje kompleksu typu HAMLET.

W ostatniej pracy cyklu habilitacyjnego H12 Autorka skupiła się na badaniu wiązania albuminy osocza ludzkiego z kwasem oleanolowym przy zastosowaniu tej samej metodyki badawczej jak w poprzednich pracach. Ten układ badawczy miał na celu zbadanie możliwości wykorzystania albuminy jako nośnika kwasu oleanolowego. Wyniki pomiarów izoterm π -A wskazały na zdolność białka do wbudowywania się w monowarstwę kwasu oleanolowego. Adsorpcję białka na granicy faz potwierdził wzrost modułu elastyczności i sprężystości wyznaczonych metodą reologii ścinającej. Analiza wszystkich wyników doprowadziła do wniosku, że w przypadku luźno upakowanej warstwy kwasu, albumina adsorbowała się w monowarstwie pomiędzy cząsteczkami kwasu oleanolowego, podczas gdy w przypadku bardziej skondensowanego filmu białko adsorbowało się w regionie grup polarnych.

Przygotowany przez Autorkę autoreferat jest dokumentem rozbudowanym i wielowątkowym, szczegółowo przedstawia wyniki badań oraz przyczyny i konsekwencje ich przeprowadzenia. Na uznanie zasługuje fakt, że w każdej publikacji cyklu Pani dr Dopierała jest autorem korespondującym. Nie tu wątpliwości co do dominującego wkładu habilitantki w zaplanowanie badań, ich koordynację i osobiste przeprowadzenie kluczowej ich części. Napisanie manuskryptów publikacji i korespondencja z Edytorami czasopism jest też bez wątpienia dziełem Pani dr Dopierały. Zatem należy podkreślić, że wniosek Pani dr Dopierały o nadanie stopnia doktora habilitowanego jest mocny i w pełni uzasadniony.



Jeśli miałbym wskazać jakieś słabsze strony wniosku to można byłoby ewentualnie zaznaczyć umiarkowaną spójność tematyczną publikacji stanowiących cykl habilitacyjny. Oczywiście wszystkie te prace spina ta sama metodyka badań i dążność do opisywania układów o znaczeniu biologicznym. Niemniej jednak badane układy różnią się znacząco pod względem chemicznym i z tego względu ich obszary potencjalnego zastosowania są dość zróżnicowane. Podkreślam jednak, że powyższa uwaga dotyczy umiarkowanej spójności tematycznej a nie jej braku. Za bardzo wartościowe natomiast uważam pokazanie, że technika monowarstw Langmuira jest skutecznym narzędziem do badań właściwości warstw lipidowych - w szczególności liposomów. Dane uzyskane tą drogą są bezcenne i dają niemalże bezpośredni wgląd w zakres oddziaływań międzycząsteczkowych i jego kontrolę przez modyfikowanie składu monowarstwy. Możliwość przenoszenia monowarstw techniką Langmuira-Blodgett stwarza perspektywę praktycznego wykorzystania badanych układów również w zastosowaniach biomedycznych.

4. Ocena innych osiągnięć

Całkowity dorobek naukowy Pani dr Dopierały to 30 prac w czasopismach indeksowanych w bazie Journal Citation Reports przy czym 29 z nich zostało opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora. Kandydatka uczestniczyła w wielu konferencjach naukowych w tym międzynarodowych. Wygłosiła na nich co najmniej 7 referatów w tym jeden na zaproszenie. Była też współautorką co najmniej 7 prezentacji posterowych. Była głównym wykonawcą w jednym projekcie OPUS oraz kierownikiem działania naukowego MINIATURA. Pani dr Dopierała może pochwalić się bogatym doświadczeniem w zakresie współpracy z polskimi i zagranicznymi instytucjami naukowymi. Odebrała kilka staży zagranicznych w tym dwa średnioterminowe: w Max-Planck Institute für Kolloid- und Grenzflächenforschung, Poczdam, Niemcy oraz w Rutgers, the State University of New Jersey (USA). Była członkiem Steering Committee w projekcie ORBIS finansowanym z programu H2020-MSCA-RISE-20L7. Kolejne osiągnięcie warte odnotowania to współpraca z sektorem gospodarczym czyli z firmą APC Solutions w projekcie ORBIS finansowanym z programu H2020-MSCA-RISE-20L7. Pani dr Dopierała jest też autorką jednego patentu. Działalność dydaktyczna Kandydatki jest bogata bo prowadziła 4 wykłady oraz szereg seminariów i zajęć laboratoryjnych ze studentami. Była również promotorem pomocniczym w trzech zakończonych przewodach doktorskich oraz prowadziła wiele prac magisterskich i dyplomowych. Powyższe osiągnięcia o charakterze organizacyjno-dydaktycznym oceniam pozytywnie.



Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni
im. Jerzego Habera
Polskiej Akademii Nauk



Krajowy Naukowy
Ośrodek Wiodący

5. Podsumowanie

Na podstawie analizy przedstawionych mi do oceny materiałów stwierdzam, że dorobek naukowy Pani dr Katarzyny Dopierały jest bardzo dobry zarówno w sensie wymagań formalnych jak i zwyczajowych. Kandydatka do stopnia naukowego doktora habilitowanego posiada też znaczny dorobek dydaktyczny i organizacyjny. Podsumowując, Kandydatka spełnia wymagania ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742). W związku z powyższym, zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Poznańskiej o dopuszczenie Pani dr Katarzyny Dopierały do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania Jej stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie: nauki chemiczne.

Tomasz Pańczyk