



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI W KRAKOWIE  
WYDZIAŁ CHEMII

## AUTOREFERAT

### **Zorganizowane monowarstwy lipidowe jako układy modelowe w badaniach nad nowymi środkami antybakteryjnymi**

**dr Beata Korchowicz**

**Załącznik 3**

do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego  
w dziedzinie nauk chemicznych, dyscyplina naukowa chemia

KRAKÓW 2017

## SPIS TREŚCI

<b>1. Curriculum vitae, dane kontaktowe .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (dz. u. nr 65, poz. 595 ze zm.) .....</b>	<b>4</b>
2.1. Tytuł osiągnięcia naukowego .....	4
2.2. Cykl publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego .....	4
2.3. Omówienie celu naukowego i najważniejszych wyników osiągnięcia naukowego .....	7
<b>3. Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze .....</b>	<b>26</b>
3.1. Podsumowanie całego dorobku naukowego .....	26
3.2. Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie JCR (poza cyklem publikacji wymienionym w punkcie 2.2) .....	26
3.3. Publikacje naukowe w czasopismach spoza bazy JCR .....	30
3.4. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych .....	31
3.5. Udział w międzynarodowych konferencjach naukowych .....	33
3.6. Seminaria wygłoszone w ośrodkach zagranicznych .....	40
<b>4. Wykaz realizowanych projektów badawczych .....</b>	<b>40</b>
<b>5. Doświadczenia naukowe zdobyte za granicą .....</b>	<b>41</b>
<b>6. Nagrody i wyróżnienia .....</b>	<b>42</b>
<b>7. Współpraca naukowa .....</b>	<b>42</b>
<b>8. Prace eksperckie .....</b>	<b>43</b>
8.1. Recenzje publikacji w czasopismach z bazy JCR .....	43
8.2. Ocena wniosków grantowych .....	43
<b>9. Wykaz najważniejszych osiągnięć w pracy dydaktycznej .....</b>	<b>43</b>
9.1. Wykaz prowadzonych zajęć dydaktycznych .....	43
9.2. Wykaz prowadzonych prac dyplomowych .....	44
9.3. Inne formy działalności dydaktycznej .....	46
<b>10. Wykaz najważniejszych osiągnięć w działalności organizacyjnej .....</b>	<b>46</b>

## 1. CURRICULUM VITAE, DANE KONTAKTOWE

---

**Imię i nazwisko:** Beata Korchowiec  
**Stopień naukowy:** doktor nauk chemicznych  
**Miejsce pracy:** Zakład Chemii Fizycznej i Elektrochemii  
Wydział Chemii  
Uniwersytet Jagielloński  
ul. R. Ingardena 3  
30-060 Kraków  
**Tel. służbowy:** +48 12 663 22 51  
**E-mail:** bkorch@chemia.uj.edu.pl  
**Obywatelstwo:** polskie

### WYKSZTAŁCENIE

1990 Tytuł zawodowy magistra chemii, Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego; promotor prof. dr hab. Bolesław Waligóra; opiekun naukowy: dr Tadeusz Bieszczad  
Tytuł pracy magisterskiej: *Elektrody jonoselektywne*

1996 Stopień naukowy doktora nauk chemicznych, Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego; promotor: prof. dr hab. Maria Paluch  
Tytuł pracy doktorskiej: *Własności i struktura powierzchniowych monowarstw mieszanych na granicy faz roztwór wodny/powietrze*

### ZATRUDNIENIE

1990 – 1991 asystent, Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego  
1991 – 1996 doktorant, Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego  
1996 – 2008 asystent, Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego  
od 2009 adiunkt, Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego

### ZAINTERESOWANIA NAUKOWE

- Chemia fizyczna powierzchni, zjawiska międzyfazowe, zjawiska zwilżania, chemia koloidów
- Ultracienkie filmy organiczne, monowarstwy Langmuira, technologia filmów Langmuir-Blodgett
- Modelowe membrany komórkowe, dwuwarstwy lipidowe, oddziaływania lek-membrana, amfifilowe związki makrocykliczne

## 2. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. NR 65, POZ. 595 ZE ZM.)

---

### 2.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

*Zorganizowane monowarstwy lipidowe jako układy modelowe w badaniach nad nowymi środkami antybakteryjnymi*

### 2.2. Cykl publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Podstawą postępowania habilitacyjnego jest cykl 10 (**H1-H10**), jednotematycznych artykułów naukowych, opublikowanych w czasopismach z bazy Journal Citation Reports (JCR) w latach 2007-2016.

---

**H1. B. Korchowiec**, A. Ben Salem, Y. Corvis, J.-B. Regnouf de Vains, J. Korchowiec, E. Rogalska

*Calixarenes in a membrane environment: A monolayer study on the miscibility of three p-tert-butylcalix[4]arene  $\beta$ -lactam derivatives with 1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine.*

J. Phys. Chem. B, **2007**, *111*, 13231-13242 IF = 4,086 (3,265)/pkt. = 30

Udział własny: 60%, zaplanowanie i wykonanie wszystkich badań eksperymentalnych, analiza wyników, interpretacja i opis rezultatów, udział w redakcji artykułu, korespondencja z recenzentami.

---

**H2. B. Korchowiec\***, M. Gorczyca, A. Ben Salem, J.-B. Regnouf de Vains, E. Rogalska

*Interaction of a  $\beta$ -lactam calixarene derivative with a model eukaryotic membrane affects the activity of PLA2.*

Colloids Surf. B, **2013**, *103*, 217-222 IF = 4,287 (4,269)/pkt. = 35

Udział własny: 70%, koncepcja badań, nadzór nad badaniami, analiza i interpretacja wyników, redakcja artykułu, korespondencja z edytorem czasopisma.

---

**H3. B. Korchowiec**, M. Orlof, G. Sautrey, A. Ben. Salem, J. Korchowiec, J.-B. Regnouf de Vains, E. Rogalska

*The mechanism of metal cation binding in two nalidixate calixarene conjugates. A Langmuir film and molecular modeling study.*

J. Phys. Chem. B, **2010**, *114*, 10427-10435 IF = 3,603 (3,265)/pkt. = 30

Udział własny: 50%, zaplanowanie badań, koordynacja badań eksperymentalnych i teoretycznych, wykonanie badań spektroskopowych, analiza i opis wyników, udział w redakcji artykułu.

---

---

**H4. B. Korchowiec\***, J. Korchowiec, M. Gorczyca, J.-B. Regnoulf de Vains, E. Rogalska  
*Molecular organization of nalidixate conjugated calixarenes in bacterial model membranes probed by molecular dynamics simulation and Langmuir monolayer studies.*

J. Phys. Chem. B, **2015**, *119*, 2990-3000 IF = 3,187 (3,265)/pkt. = 30

Udział własny: 75%, zaplanowanie i wykonanie wszystkich badań eksperymentalnych, analiza i interpretacja wyników, redakcja publikacji, korespondencja z edytorem czasopisma.

---

**H5. B. Korchowiec\***, J. Korchowiec, M. Orlof-Naturalna, J.-B. Regnoulf de Vains, E. Rogalska

*Two antibacterial nalidixate calixarene derivatives in cholesterol monolayers: molecular dynamics and physicochemical effects.*

Colloids Surf. B, **2016**, *145*, 777-784 IF = 3,902 (4,269)/pkt. = 35

Udział własny: 70%, koncepcja badań, nadzór nad badaniami, analiza i interpretacja wyników, redakcja artykułu, korespondencja z edytorem czasopisma

---

**H6.** G. Sautrey, M. Orlof, **B. Korchowiec**, J.-B. Regnoulf de Vains, E. Rogalska

*Membrane activity of tetra-p-guanidinoethylcalix[4]arene as a possible reason for its antibacterial properties.*

J. Phys. Chem. B, **2011**, *115*, 2466-2476 IF = 3,696 (3,265)/pkt. = 30

Udział własny: 40%, zaplanowanie badań, interpretacja wyników, udział w redakcji artykułu.

---

**H7. B. Korchowiec\***, M. Gorczyca, E. Rogalska, J.-B. Regnoulf de Vains, M. Mourer, J. Korchowiec

*The selective interactions of cationic tetra-p-guanidinoethylcalix[4]arene with lipid membranes: theoretical and experimental model studies.*

Soft Matter, **2016**, *12*, 181-190 IF = 3,798 (4,001)/pkt. = 40

Udział własny: 65%, zaplanowanie badań, interpretacja wyników, korelacja wyników badań eksperymentalnych i teoretycznych, redakcja publikacji, korespondencja z edytorem czasopisma.

---

**H8.** J. Rubio-Magnieto, S. V. Luis, M. Orlof, **B. Korchowiec**, G. Sautrey, E. Rogalska  
*Effects of gemini amphiphilic pseudopeptides on model lipid membranes: A Langmuir monolayer study.*

Colloids Surf. B, **2013**, *102*, 659-666 IF = 4,287 (4,269)/pkt. = 35

Udział własny: 40%, pomiar izoterm ciśnienia i potencjału powierzchniowego, jak również wykonanie badań mikroskopowych BAM dla układu DMPG/GAPs, analiza i opracowanie wyników, udział w redakcji artykułu, korespondencja z recenzentami.

---

---

**H9.** M. Gorczyca, **B. Korchowiec\***, J. Korchowiec, S. Trojan, J. Rubio-Magnieto, S. V. Luis, E. Rogalska

*A study of the interaction between a family of gemini amphiphilic pseudopeptides and model monomolecular film membranes formed with a cardiolipin.*

J. Phys. Chem. B, **2015**, *119*, 6668-6679 IF = 3,187 (3,265)/pkt. = 30

Udział własny: 70%, koncepcja badań, koordynacja badań eksperymentalnych i obliczeń teoretycznych, analiza i opis wyników, redakcja publikacji, korespondencja z edytorem.

---

**H10.** **B. Korchowiec\***, M. Gorczyca, J. Korchowiec, J. Rubio-Magnieto, A. H. Lotfallah, S. V. Luis, E. Rogalska

*Structure – membrane activity relationship in a family of peptide-based gemini amphiphiles: An insight from experimental and theoretical model systems.*

Colloids Surf. B, **2016**, *146*, 54-62 IF = 3,902 (4,269)/pkt. = 35

Udział własny: 70%, zaplanowanie badań, analiza i interpretacja wyników, redakcja manuskryptu, korespondencja z edytorem czasopisma.

---

**Podsumowanie:**

**Suma IF = 37,935 (37,402)/pkt. = 330**

**Średni IF = 3,794 (3,740)/pkt. = 33**

---

\* – autor korespondencyjny

IF – Impact Factor zgodnie z rokiem opublikowania (podano średni 5-cio letni) wg JCR

pkt. – liczba punktów wg MNiSW

## 2.3. Omówienie celu naukowego i najważniejszych wyników osiągnięcia naukowego

### Wprowadzenie

Antybiotyki zaliczane są do jednego z największych osiągnięć medycyny XX wieku. Zastosowanie antybiotyków przyniosło ogromny sukces w leczeniu chorób pochodzenia bakteryjnego; przyczyniło się do znacznego spadku śmiertelności ludzi oraz wydłużenia ich życia. Niestety, nadużywanie antybiotyków, jak również ich niewłaściwe stosowanie, doprowadziło do wykształcenia mechanizmu obronnego u drobnoustrojów, zwanego opornością drobnoustrojów. Oporność wobec antybiotyków jest zjawiskiem narastającym i stanowi poważny problem dla współczesnej medycyny. Zagroza również innym osiągnięciom medycyny; bez skutecznych antybiotyków zapobieganie i leczenie infekcji w transplantologii, chirurgii i onkologii staje się niemożliwe. Pomimo wielu starań, w ostatnim czasie nie udało się wprowadzić na rynek antybiotyków, które charakteryzowałyby się zupełnie nowym sposobem działania. Aktualnie naukowcy koncentrują swoje wysiłki na modyfikacji dostępnych leków, tak aby nowe środki antibakteryjne były nierozpoznawalne dla bakterii i posiadały szersze spektrum działania niż klasyczne antybiotyki<sup>1</sup>. Poszukuje się połączeń, które mogą mieć wpływ na określone procesy zachodzące w komórkach bakteryjnych, takie jak synteza ściany komórkowej czy też zahamowanie syntezy poszczególnych metabolitów pierwotnych komórki bakterii. Ponadto, prowadzone są badania które mają na celu poszukiwanie nowych, nieznanych dotąd fragmentów komórki bakterii, których zablokowanie mogłoby prowadzić do śmierci, bądź zahamowania wzrostu, czy też rozmnażania komórki prokariotycznej.

Jedną z alternatywnych strategii polega na projektowaniu innowacyjnych połączeń bioaktywnych o kontrolowanej strukturze i działaniu na poziomie molekularnym. Analiza zależności pomiędzy strukturą i aktywnością związków pozwala na identyfikację własności odpowiedzialnych za działanie terapeutyczne i selektywność w stosunku do bakterii. Badania porównawcze wskazują, że środki antibakteryjne wykazują pewne cechy wspólne, na podstawie których możliwa jest korelacja specyficznych parametrów fizykochemicznych tych związków z ich aktywnością biologiczną<sup>2</sup>. Systematyczna zmiana własności, takich jak hydrofobowość, amfifilowość, ładunek, rozmiar, konformacja, czy też balans hydrofobowo-hydrofilowy dostarcza cennych informacji określających udział poszczególnych własności w aktywności biologicznej związku. Co więcej, parametry te często są ze sobą sprzężone; modyfikacja jednego z nich wywołuje korektę wyrównawczą innych parametrów. Określenie wzajemnych zależności pomiędzy parametrami fizykochemicznymi odgrywa więc kluczową rolę w wyjaśnianiu mechanizmu działania i aktywności biologicznej środków antibakteryjnych<sup>3</sup>.

Materiałem badawczym cyklu publikacji stanowiących podstawę postępowania habilitacyjnego są dwie klasy połączeń chemicznych: antibakteryjne pochodne kaliksarenów i pseudopeptydów bliźniaczych. Kaliksareny to związki makrocycliczne. Ze względu na swoje cechy strukturalne tj. możliwość podstawienia w górnej i dolnej części kielicha różnymi grupami funkcyjnymi, stosowane są w różnych dziedzinach nauki,

również w medycynie<sup>4, 5</sup>. Kaliksareny wykazują znikomą toksyczność wobec komórek zwierzęcych i mogą być bezpiecznie wykorzystywane jako systemy dostarczania leków. Projektowanie supramolekularnych nośników leku ma na celu zwiększenie efektywności dostarczania leku oraz podwyższenie jego skuteczności. Przedmiotem moich badań były pochodne *p*-tert-butylokaliks[4]areny podstawione cząsteczkami antybiotyków. W połączeniach tych, kaliksareny spełniają rolę nośników leku, który uwalniany jest w organizmie. W literaturze naukowej znane są badania nad zmodyfikowanymi kaliksarenami, które wykazują aktywność antybakteryjną<sup>6, 7</sup>, antywirusową lub antynowotworową<sup>8</sup>. Pochodne kaliksarenów mogą być zastosowane w leczeniu gruźlicy i zakażeń grzybiczych. Opisane są również badania zmodyfikowanych kaliksarenów, charakteryzujących się zdolnością wiązania DNA, które mogą uczestniczyć w procesie transfekcji genowej<sup>9</sup>.

Kolejnym atutem kaliksarenów jest obecność makrocyclicznej wnęki, która może koordynować jony oraz cząsteczki o określonych rozmiarach, w wyniku czego powstają kompleksy typu gość-gospodarz. Kaliksareny znajdują więc zastosowanie w budowie sensorów różnych związków np. jonów, węglowodorów, aminokwasów i białek<sup>10</sup>, oraz do konstrukcji elektrod jonoselektywnych stosowanych do oznaczania kationów metali<sup>11</sup>. W tym nurcie interesujące są badania, w których pochodne kaliksarenów używane są jako modele naśladujące enzymy<sup>12</sup>, katalizatory wybranych reakcji chemicznych<sup>13</sup> lub czujniki gazowe<sup>14</sup>.

Druga grupa związków to surfaktanty dimeryczne, zwane bliźniaczymi lub surfaktantami typu gemini. Są to związki amfifilowe, które zawierają w swojej strukturze dwa łańcuchy hydrofobowe oraz dwie grupy hydrofilowe, połączone kowalencyjnie łącznikiem. Zaletą tych związków jest możliwość modyfikacji ich struktury. Zmianom może ulegać łącznik, hydrofobowe łańcuchy lub grupy polarne. W cząsteczce surfaktantu łącznik może występować pomiędzy grupami hydrofilowymi lub łańcuchami hydrofobowymi. Łącznik może posiadać różną długość, giętkość i polarność. Spośród badanych surfaktantów bliźniaczych, zdecydowana większość jest symetryczna, czyli zawiera dwie takie same grupy hydrofilowe i hydrofobowe. Zainteresowanie naukowców tymi związkami wynika nie tylko z ich wyjątkowej budowy, ale przede wszystkim z ich szczególnych właściwości. Surfaktanty bliźniacze wykazują niższe wartości krytycznego stężenia micelizacji (o rząd lub dwa rzędy wielkości) oraz wyższą aktywność powierzchniową w stosunku do klasycznych surfaktantów. Dane literaturowe pokazują, że micelle tworzone przez surfaktanty dimeryczne charakteryzują się dłuższym czasem życia i większą stabilnością. Ponadto, surfaktanty dimeryczne wykazują bardzo dobre własności zwilżające, pianotwórcze i emulgujące<sup>15</sup>. Duża grupa surfaktantów bliźniaczych cechuje się wysokim stopniem biodegradacji, dzięki czemu znajdują zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu, a w szczególności w przemyśle kosmetycznym.

W ostatnich latach zainteresowanie surfaktantami typu gemini związane jest z wykorzystaniem tych związków do przenoszenia leków. Surfaktanty bliźniacze mogą łączyć się z DNA i efektywnie pośredniczyć w procesie transfekcji<sup>16</sup>. Znane są również badania nad zastosowaniem ich jako przenośniki fotosensybilizatorów w terapii fotodynamicznej. Ponadto, wiele z nich wykazuje aktywność antybakteryjną<sup>17</sup>.



Stwierdzono na przykład, że aktywność antybakteryjna surfaktantów bliźniaczych, zawierających czwartorzędowe sole amoniowe jest około sto razy wyższa w porównaniu z ich monomerycznymi odpowiednikami<sup>18</sup>. Badania wchodzące w skład pracy habilitacyjnej dotyczą pochodnych pseudopeptydów bliźniaczych (z ang. gemini amphiphilic pseudopeptides, GAP), zawierających dwie cząsteczki aminokwasu, połączone łącznikiem alkilowym oraz dwa łańcuchy hydrofobowe. Pochodne te różnią się rodzajem aminokwasu i długością łącznika. Związki te mogą być zastosowane jako potencjalne środki antybakteryjne. Wynika to z obecności w ich strukturze dwóch grup aminowych, które w warunkach fizjologicznych ulegają protonacji.

Jednym z głównych czynników determinujących aktywność antybiotyków i oporność na nie jest struktura ściany komórkowej bakterii, w tym membrany lipidowej. Membrana bakteryjna jest głównym celem działania dla większości leków antybakteryjnych, dla innych stanowi barierę, której przekroczenie jest konieczne aby dotrzeć do obiektów wewnątrzkomórkowych lub uzyskać dostęp do kluczowych szlaków metabolicznych patogenu. Bariera utworzona przez membranę, jest również odpowiedzialna za utrzymanie odpowiednich gradientów pomiędzy komórką a jej otoczeniem (np. gradientów stężeń, elektrycznych, itp.); gradienty te mogą zanikać po uszkodzeniu membrany komórkowej bakterii. Szczególne znaczenie posiada transbłonowy gradient protonów, który jest również odpowiedzialny za proces wypływu leku z komórki bakterii, a tym samym za oporność bakterii. Leki antybakteryjne, których działanie polega na hamowaniu wypływu leku, wykazują dużą skuteczność wobec opornych szczepów bakterii<sup>19</sup>. Ponadto, membrana bakterii zawiera wiele różnych cząsteczek, posiadających unikalną strukturę i właściwości, które mogą być wykorzystywane jako receptory w terapii antybakteryjnej. Potencjalnym celem leczenia mogą być np. enzymy odpowiedzialne za biosyntezę istotnych składników membran bakteryjnych. Membrana komórki bakterii ma więc strukturę bardzo złożoną i dynamiczną. Składniki membrany podlegają ciągłej modyfikacji, transportowi poprzez membranę, lub też grupowaniu prowadzącemu do tworzenia domen<sup>20</sup>.

Membrany komórek prokariotycznych i eukariotycznych różnią się zasadniczo pod względem składu lipidów i ich organizacji w dwuwarstwie. Zróznicowanie to jest jedną z głównych przyczyn atrakcyjności membran bakteryjnych dla leków. Membrana bakteryjna złożona jest głównie z lipidów anionowych, wyeksponowanych na zewnętrznej powierzchni membrany, natomiast membrany organizmów eukariotycznych zawierają niewielką ilość lipidów anionowych, które skierowane są do wnętrza komórki lub organelli. W związku z tym bardzo często stosuje się kationowe leki antybakteryjne, które wykazują wysoką selektywność w stosunku do membran bakteryjnych<sup>21</sup>. Bakterie Gram-ujemne posiadają dodatkową warstwę chroniącą zewnętrzną dwuwarstwę lipidową. Jest ona złożona z lipopolisacharydów (LPS) które stanowią pierwszą linię obrony komórki bakterii. Działanie wybranych leków antybakteryjnych opiera się na hamowaniu syntezy LPS, co sprawia, że zewnętrzna warstwa membrany staje się nieszczelna i bardziej podatna na zniszczenie<sup>22</sup>. Znane są również środki antybakteryjne, które blokują przenikanie przez membranę bakterii Gram-ujemnych substancji rozpuszczonych, co również skutkuje śmiercią komórki.

Atrakcyjnym celem dla terapii antybakteryjnej są również fosfolipidy budujące membrany bakteryjne. Bakterie Gram-ujemne i Gram-dodatnie zbudowane są z trzech głównych fosfolipidów: fosfatydyloglicerolu (PG), fosfatydyloetanolaminy (PE) i cardiolipiny (CL). Najliczniej w membranach bakteryjnych występuje PG. Jest to lipid anionowy, który jest zdolny do przyciągania leków kationowych. W odpowiedzi na to bakterie wykształciły własny system obronny, który opiera się na modyfikacji głowy polarnej PG poprzez przyłączenie lizyny lub alaniny<sup>23</sup>. Efektem tego jest redukcja ujemnego ładunku na powierzchni membrany co z kolei czyni bakterię bardziej oporną na działanie leku obdarzonego ładunkiem dodatnim. Strategia przyjęta w zwalczaniu tego mechanizmu obronnego bakterii polega na zablokowaniu enzymu, który modyfikuje grupę polarną PG, oraz aktywności flipazy, przenoszącej zmodyfikowany lipid z wewnętrznej (cytoplazmatycznej) strony membrany na zewnętrzną jej powierzchnię, gdzie może odpychać kationowe środki antybakteryjne<sup>24</sup>. Równie ważnym lipidem membranowym bakterii, występującym przeważnie u bakterii Gram-dodatnich, jest kardiolipina. Ujemnie naładowana kardiolipina w obecności kationowych peptydów antybakteryjnych ulega segregacji, prowadzącej do utworzenia specyficznych domen lipidowo-peptydowych<sup>25</sup>. Zjawisko to wywołuje zaburzenia w membranie bakteryjnej. Powstawanie oddzielnych skupisk cząsteczkowych możliwe jest również w mieszaninie lipidów anionowych i bijonowych, pod warunkiem że lipid anionowy selektywnie zwiąże się z peptydem.

Kolejny lipid, PE, jest dominującym składnikiem membran bakterii Gram-ujemnych. Lipid ten jest zwyczajowo stosowany w badaniach biofizycznych<sup>26</sup> jako modelowy lipid bijonowy. Obecność PE w membranie bakteryjnej jest istotna z uwagi na wysokie powinowactwo tego fosfolipidu do specyficznego wiązania wybranych peptydów antybakteryjnych. Peptyd po mocnym przyłączeniu się do membrany lipidowej bakterii uaktywnia się, po czym następuje rozerwanie membrany komórkowej bakterii<sup>27</sup>. Wiele bakterii posiada membrany lipidowe zawierające wysokie stężenie PE. W komórkach eukariotycznych, wysokie stężenie PE jest w dużym stopniu „zamaskowane” w cytoplazmatycznym listku membrany, natomiast zawartość PE na zewnętrznej powierzchni membrany wynosi jedynie ok. 5% całkowitej zawartości lipidów. W tej sytuacji leki ukierunkowane na oddziaływanie z PE bakterii nie są selektywne w stosunku do niskiego stężenia PE na powierzchni komórek eukariotycznych.

Ze względu na złożoność membran komórkowych, zarówno pod względem składu jak i ilości procesów w nich zachodzących, badania naukowe najczęściej prowadzone są w układach modelowych. W prezentowanych badaniach zastosowany został model monowarstwy lipidowej, utworzonej na granicy faz woda-powietrze. Jest to układ, który pozwala na ścisłą kontrolę składu membrany i charakterystykę oddziaływań pomiędzy składnikami układu. Posługując się techniką Langmuira, opracowane zostały modelowe membrany lipidowe o ściśle określonej organizacji cząsteczek i składzie odwzorowującym naturalne membrany bakteryjne. Właściwości membran naniesionych na roztwory wodne badane były za pomocą szeregu komplementarnych metod fizykochemicznych. Pomiar ciśnienia i potencjału powierzchniowego pozwoliły na monitorowanie zmian struktury i właściwości fizykochemicznych modelowych membran, zachodzących w obecności potencjalnych środków antybakteryjnych. Wpływ badanych związków na morfologię

membran fosfolipidowych obserwowany był przy użyciu mikroskopii pod kątem Brewstera. Oddziaływania pomiędzy określonymi ugrupowaniami cząsteczek lipidów tworzących membranę a lekami śledzone były w podczerwieni, przy użyciu spektrofotometru refleksyjno-absorpcyjnego o modulowanej polaryzacji wiązki promieniowania (PM-IRRAS).

Badania eksperymentalne uzupełnione zostały modelowaniem molekularnym. Wykorzystane zostały metody wywodzące się z mechaniki kwantowej i klasycznej, co pozwoliło na kompleksową charakterystykę badanych monowarstw na poziomie molekularnym i atomowym. Szczególne znaczenie w kontekście prowadzonych badań miało modelowanie oparte na klasycznej dynamice molekularnej (MD). Obecnie symulacje metodami MD można prowadzić dla układów złożonych z setek tysięcy atomów, a czas symulacji dochodzi do setek nanosekund. Dzięki temu można teoretycznie opisać filmy powierzchniowe na granicy faz woda-powietrze w tzw. rozdzielczości atomowej. Zastosowanie empirycznych potencjałów (tzw. pól siłowych) pozwala na realistyczny opis oddziaływań między- i wewnątrzcząsteczkowych. Prosta postać pól siłowych pozwala rozwiązać równania ruchu Newtona dla wielkich układów molekularnych. W symulacjach wykorzystane zostało pole siłowe CHARMM, zaś obliczenia MD wykonane były przy użyciu pakietu NAMD.

W modelowaniu filmów powierzchniowych wykorzystany został symetryczny model monowarstwy. W modelu tym po dwóch przeciwnych stronach słupa wody umieszczona została monomolekularna warstwa lipidowa z grupami hydrofilowymi skierowanymi do wnętrza warstwy wodnej. Powietrze zastąpione zostało „próżnią”. Podobnie jak w rzeczywistym eksperymencie, eksperyment komputerowy pozwala w pełni kontrolować skład monowarstwy i warunki fizykochemiczne eksperymentu. Atomistyczne informacje uzyskane z symulacji MD uzupełniają wyniki eksperymentalne o elementy niedostępne w bezpośrednich pomiarach doświadczalnych.

## **Cel naukowy**

**Wiodącym celem badań było poznanie wpływu nowych połączeń, wykazujących działanie przeciwdrobnoustrojowe, na właściwości i strukturę modelowych błon komórek bakterii.** Ważnym elementem w walce człowieka z bakteriami chorobotwórczymi jest poznanie mechanizmu penetracji leku przez ścianę komórkową bakterii. Struktura ściany komórkowej, w tym membrany lipidowej bakterii, jest kluczową składową wpływającą na aktywność antybiotyków i wykształcenie oporności na nie.

Szczegółowe cele badań ukierunkowane były na poznanie:

- zależności pomiędzy strukturą membran bakteryjnych, a aktywnością antybiotyków,
- wpływu struktury cząsteczki leku na jego transport przez membrany lipidowe,
- mechanizmu oddziaływania lek-membrana.

W przeprowadzonych badaniach celem połączeń antybakteryjnych była modelowa membrana ściany komórkowej bakterii. Badania eksperymentalne i teoretyczne układów modelowych pozwoliły na monitorowanie zmian struktury, organizacji cząsteczek i ich

stabilności w obecności leku. Opis oddziaływań lek-membrana jest kluczowy do wyjaśnienia aktywności, selektywności i toksyczności antybiotyków i może być źródłem informacji na temat transportu leku przez membrany lipidowe. Badania przeprowadzone zostały dla modelowych membran komórkowych utworzonych przy użyciu techniki Langmuira. Jako potencjalne środki antibakteryjne stosowane były pochodne kaliksarenów podstawione cząsteczkami antybiotyków i pochodne pseudopeptydów bliźniaczych.

Zdobyta wiedza pozwala na lepsze zrozumienie mechanizmu oddziaływania lek-membrana i może być pomocna w projektowaniu nowych, bardziej efektywnych połączeń antibakteryjnych.

## Rezultaty badań

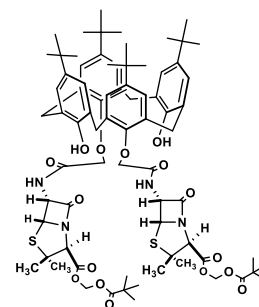
Badania zawarte w pracach **H1-H7** dotyczą trzech serii pochodnych kaliksarenów; pierwsza z nich to pochodne  $\beta$ -laktamowe (praca **H1**). Antybiotyki  $\beta$ -laktamowe (np. penicylina) znane są z hamowania syntezy ściany komórkowej bakterii. Działanie penicylin polega na wiązaniu się z enzymami bakteryjnymi, odpowiedzialnymi za syntezę peptydoglikanu, bezpośrednio w centrum aktywnym enzymu. Efektem tego jest zablokowanie aktywności enzymu i przerwanie syntezy ściany komórki bakterii. Wśród pochodnych  $\beta$ -laktamowych badane były trzy połączenia (Rys. 1). Pierwsza pochodna to *p*-tert-butylokaliks[4]aren, podstawiony na dolnej krawędzi kielicha kaliksarenu dwiema cząsteczkami kwasu *N*-acetylo-piwaloksymetylo-6-aminopenicylanowego. Kolejne dwie pochodne zawierają po dwie cząsteczki benzylopenicyliny wprowadzone do dolnej części kaliksarenu poprzez łącznik etylowy w przypadku jednej pochodnej i propylowy w przypadku drugiej pochodnej.

Przeprowadzone badania fizykochemiczne i modelowanie molekularne pozwoliły na charakterystykę oddziaływań między- i wewnątrzcząsteczkowych dla tych pochodnych i wykazały różnicowanie badanych pochodnych pod względem własności międzyfazowych i oddziaływań z modelową membraną bakteryjną. W badanej grupie związków wyodrębniona została pochodna, która wywołuje największe zmiany w organizacji membrany lipidowej. Jest to pochodna aminopenicylanowa. Z uwagi na obecność końcowego ugrupowania alifatycznego w podstawniku penicylinowym jak i większą swobodę konformacyjną obu podstawników, pochodna ta tworzy bardziej ciekłe i mniej stabilne monowarstwy powierzchniowe w porównaniu z monowarstwami pozostałych pochodnych. W układach mieszanych z 1,2-dwumirystyno-*sn*-glicero-3-fosfatydyloetanoliną (DMPE), reprezentującą membrany bakteryjne, obecne są odpychające oddziaływania polarne lub steryczne, wpływające na obniżenie uporządkowania cząsteczek w filmie powierzchniowym. W mieszaninach o wyższej zawartości fosfolipidu wzrasta uporządkowanie cząsteczek monowarstwy. Z kolei monowarstwy utworzone z pochodnych benzylopenicylinowych są bardziej skondensowane i lepiej uporządkowane, co wynika z obecności oddziaływań  $\pi$ -elektronowych pomiędzy grupami benzyłowymi cząsteczek antybiotyków. Monowarstwy mieszane z DMPE charakteryzują się znacznie niższymi wartościami entalpii swobodnej

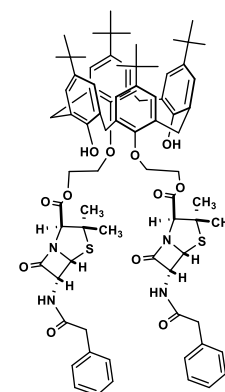
procesu mieszania ( $\Delta G^{\text{mix}}$ ) niż w przypadku pochodnej aminopenicylanowej. Ponadto, wśród pochodnych benzylopenicylinowych, wyższą wartość  $\Delta G^{\text{mix}}$  posiada pochodna z łącznikiem propylowym. Dłuższy łącznik wpływa na elastyczność podstawników w tej pochodnej i ułatwia oddziaływanie z DMPE. Rezultaty badań pokazują, że antybakteryjne pochodne kaliksarenowe podstawione benzylopenicyliną wykazują tendencję do wbudowywania się w strukturę membrany bakteryjnej, natomiast pochodna aminopenicylanowa będzie łatwiej transportowana przez membranę.

Dla pochodnej aminopenicylanowej wykonane zostały badania lipolizy enzymatycznej, katalizowanej fosfolipazą A2 (PLA2). Fosfolipaza A2 jest kluczowym enzymem wpływającym na właściwości błon komórkowych. Aktywność enzymu zależy od struktury i właściwości fizykochemicznych membran lipidowych. Aktywność PLA2 wzrasta, gdy fosfolipidy agregują lub pojawiają się w układzie defekty strukturalne<sup>28</sup>. W przeprowadzonych badaniach (praca **H2**) aktywność fosfolipazy A2 została wykorzystana do monitorowania wpływu  $\beta$ -laktamowej pochodnej kaliksarenu na własności lipidowych monowarstw powierzchniowych. Można było oczekiwać, że działanie PLA2 na czyste (jednoskładnikowe) monowarstwy lipidowe jest inne niż w obecności pochodnej kaliksarenowej. Modelowe monowarstwy utworzone zostały z 1,2-dwulauryno-*sn*-glicero-3-fosfatydylocholiny (DLPC), lipidu rozpowszechnionego w membranach komórek eukariotycznych. Celem takiego doboru układu odniesienia była chęć oszacowania wpływu potencjalnego środka antybakteryjnego na komórki gospodarza.

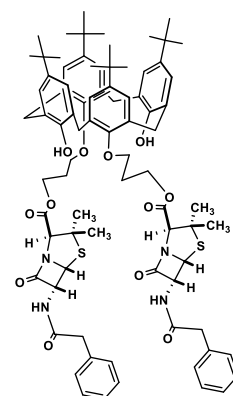
Rezultaty badań pokazują, że pochodna aminopenicylanowa istotnie modyfikuje własności modelowych membran lipidowych. Pomiar ciśnienia powierzchniowego wskazuje na większą płynność monowarstw zawierających antybakteryjną pochodną, w odniesieniu do czystych monowarstw fosfolipidowych. Szczegółowa analiza termodynamiczna pokazała, że proces formowania się monowarstw mieszanych zachodzi przy silnej kompensacji entalpowo-entropowej. Wyznaczone ujemne wartości entropii mieszania wskazują na większe uporządkowanie monowarstw mieszanych w porównaniu z monowarstwami fosfolipidowymi, natomiast ujemne wartości entalpii mieszania świadczą o obecności silnych oddziaływań pomiędzy pochodną kaliksarenu a cząsteczkami DLPC. Oddziaływania te mogą być związane z tworzeniem się sieci międzycząsteczkowych wiązań wodorowych pomiędzy grupami polarnymi cząsteczek. Jest to o tyle



*p*-tert-butylkaliks[4]aren-bis-*N*-acetylo-piwaloksymetylo-6-aminopenicylanowy



*p*-tert-butylkaliks[4]aren-bis-etylo-benzylopenicyliny



*p*-tert-butylkaliks[4]aren-bis-propylo-benzylopenicyliny

**Rys. 1. Struktury chemiczne  $\beta$ -laktamowych pochodnych kaliksarenu**

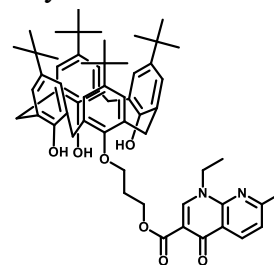
prawdopodobne, że w części polarnej obu cząsteczek, znajdują się zarówno atomy będące donorami lub akceptorami protonu.

Badania kinetyki reakcji hydrolizy monowarstwy DLPC i filmów mieszanych DLPC/kaliksarenu pokazały, że antybakteryjna pochodna obniża aktywność katalityczną fosfolipazy A2. Spadek aktywności PLA2 jest największy po wprowadzeniu niewielkiej ilości pochodnej aminopenicylanowej. Dodatek kaliksarenu zwiększa uporządkowanie układu poprzez udział w tworzeniu międzycząsteczkowych wiązań wodorowych, co z kolei przyczynia się do znacznego obniżenia aktywności PLA2. Nie można wykluczyć, że pochodna kaliksarenu wchodzi w bezpośrednie oddziaływania również z enzymem, modyfikując jego strukturę i hamując tym samym jego aktywność katalityczną. W związku z tym przyczyną spadku szybkości reakcji lipolizy enzymatycznej mógł być zarówno wpływ pochodnej kaliksarenu na zmianę struktury filmu fosfolipidowego, jak i struktury fosfolipazy A2. Obecność pochodnej aminopenicylanowej wywołuje więc oporność modelowej membrany eukariotycznej wobec lipolizy enzymatycznej. Jest to efekt, który powinien być wzięty pod uwagę przy projektowaniu nowych, supramolekularnych leków antybakteryjnych.

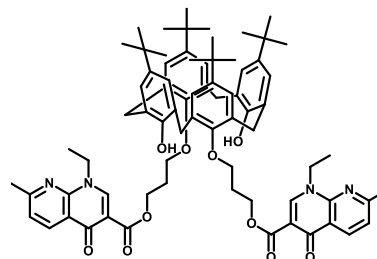
Kolejna grupa związków to nalidyksowe pochodne *p*-tert-butylokaliks[4]arenu, zawierające odpowiednio jedną (calix I) lub dwie cząsteczki (calix II) kwasu nalidyksowego, przyłączone do dolnej części kielicha poprzez łącznik propylowy (Rys. 2). Kwas nalidyksowy jest jednym z antybiotyków I generacji chinolonów, leków o działaniu bakteriobójczym, posiadających ugrupowanie chinolinowe. Spektrum aktywności kwasu nalidyksowego obejmuje bakterie Gram-ujemne i Gram-dodatnie. Kwas nalidyksowy blokuje replikację bakteryjnego DNA, nie naruszając przy tym syntezy RNA i białka.

Badania wykonane dla obu pochodnych pozwoliły na określenie wpływu liczby cząsteczek antybiotyku na kompleksowanie jonów metali oraz na transport i oddziaływania pochodnych z modelową membraną bakteryjną i eukariotyczną.

Metodami chemii kwantowej opisana została struktura elektronowa i własności nalidyksowych pochodnych kaliksarenu (praca **H3**). Wyznaczone zostały konformery obu ligandów oraz ich kompleksów z kationami  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  i  $\text{Cu}^{2+}$ . Modelowanie molekularne pokazało, że istnieją duże różnice pomiędzy strukturą i stabilnością kompleksów, które z kolei uzależnione są od rodzaju ligandu i rodzaju jonu. W przypadku kompleksów z calix II znaleziono po kilka trwałych konformerów. Za wyjątkiem kompleksu z jonami wapnia, najbardziej stabilne są układy, w których jony metalu tworzą cztery wiązania koordynacyjne z atomami tlenu ugrupowań  $\text{C}=\text{O}$  w podstawnikach nalidyksowych. W kompleksach o liczbie koordynacyjnej 6 jon centralny tworzy wiązania



*p*-tert-butylokaliks[4]aren-  
mono-propylonalidyksowy (calix I)



*p*-tert-butylokaliks[4]aren-  
bis-propylonalidyksowy (calix II)

Rys. 2. Struktury chemiczne  
nalidyksowych pochodnych kaliksarenu

z atomami tlenu z grupy hydroksylowej znajdującej się na dolnym obrzeżu kielicha kaliksarenu i acylowymi atomami tlenu kwasu nalidyksowego. W oparciu o wyniki otrzymane dla monopodstawionej pochodnej kaliksarenu stwierdzono, że calix I tworzy z jonami dwudodatnimi kompleksy międzycząsteczkowe, w których jeden kation jest skompleksowany przez dwie sąsiadujące cząsteczki kaliksarenu. Obliczenia teoretyczne pokazały, że kompleksy obu pochodnych z jonami dwudodatnimi są bardziej stabilne niż kompleksy z jonami jednododatnimi. Stabilność litowców i berylowców malała przy przejściu do kolejnego okresu w układzie okresowym pierwiastków. Największą stabilność wykazywały kompleksy z jonami pierwiastków przejściowych.

Rezultaty te znalazły potwierdzenie w badaniach eksperymentalnych. Decydujące znaczenie miały badania spektroskopowe w podczerwieni, a w szczególności analiza drgania rozciągającego  $\nu(\text{C}=\text{O})$  grupy estrowej i ketonowej w calix I i calix II, które niosą informacje o oddziaływaniu ligandu z kationem metalu. Zaobserwowano przesuwanie się tych drgań w kierunku wyższych wartości liczb falowych w obecności kationów metali w subfazie, co świadczy o kompleksowaniu tych kationów przez ligand. Reakcji kompleksowania towarzyszy dehydratacja grup  $\text{C}=\text{O}$  wiązania estrowego i ketonowego. Przesunięcie pasm jest większe dla kationów dwudodatnich, co zgodne jest z modelowaniem molekularnym i wskazuje na wyższą stabilność tych kompleksów w porównaniu z kompleksami z jonami jednododatnimi. Otrzymane widma potwierdzają również, że calix I tworzy stabilne kompleksy międzycząsteczkowe, natomiast calix II kompleksy wewnątrzcząsteczkowe. Rezultaty badań wskazują, że biologiczna funkcja cząsteczek kwasu nalidyksowego, poza działaniem antybakteryjnym, może opierać się również na kompleksowaniu kationów metali. Z punktu widzenia aktywności biologicznej, objętościowo duże kompleksy międzycząsteczkowe tworzone przez calix I będą powodować większe zakłócenia w błonach komórkowych niż kompleksy z calix II. Ponadto, można się spodziewać, że w warunkach fizjologicznych kwas nalidyksowy będzie łatwiej uwalniany z kompleksów z calix I niż calix II. Podsumowując, pochodna monopropylonalidyksowa kaliksarenu wydaje się być lepszym kandydatem do roli przenośnika antybiotyku w terapii przeciwdrobnoustrojowej.

Następny etap badań miał na celu charakterystykę oddziaływań pochodnych nalidyksowych z modelową membraną bakteryjną, reprezentowaną przez monowarstwę 1,2-dwumirystyno-*sn*-glycero-3-fosfatydyloetanalaminy (praca **H4**). O wyborze fosfolipidu zadecydował między innymi udział DMPE w transporcie chinolonów przez membrany<sup>29</sup>. Rezultaty badań wskazują, że filmy mieszane utworzone z DMPE i calix I lub calix II posiadają bardziej ciekły charakter w porównaniu z czystym filmem fosfolipidowym. Najbardziej ciekłe są układy zawierające calix I, którego cząsteczki charakteryzują się wyższą od calix II ruchliwością konformacyjną. Pomiar spektroskopowe PM-IRRAS i obliczenia teoretyczne wykazały spadek uporządkowania łańcuchów acylowych fosfolipidu w układach mieszanych z calix I lub calix II. W wyniku oddziaływań z pochodnymi nalidyksowymi wzrasta nachylenie łańcuchów węglowodorowych i swoboda ich rotacji, co sprzyja większej ruchliwości konformacyjnej cząsteczek fosfolipidu. Efekt ten jest większy w mieszaninach z calix I. W cząsteczce calix II wprowadzenie drugiego podstawnika nalidyksowego znacząco ogranicza wewnętrzną

rotację cząsteczki i wpływa na wypadkową orientację cząsteczek. Cząsteczki te zorientowane są bardziej pionowo w stosunku do granicy faz woda-powietrze, w porównaniu z cząsteczkami calix I. Konsekwencją tego są różnice w oddziaływaniu obu pochodnych z membraną lipidową.

Badania dowiodły również, że hydratacja głów polarnych DMPE w układach calix I/DMPE jest wyższa niż calix II/DMPE. Podwyższoną hydratację wykazywały grupy fosforanowe i karbonylowe DMPE w obecności calix I, co świadczy o mniejszej zdolności tej pochodnej do oddziaływania z modelową membraną bakteryjną. W drugim przypadku, w oddziaływaniu calix II z membraną udział biorą ugrupowania zarówno fosforanowe jak i karbonylowe. Dla układów tych potwierdzono znaczącą dehydratację głowy polarnej fosfolipidu. Ponieważ mieszane monowarstwy DMPE/calix I przyjmują stan bardziej ciekły niż DMPE/calix II, dyfuzja calix I w monowarstwie jest łatwiejsza w porównaniu z calix II. W konsekwencji, można przypuszczać, że translokacja pochodnej calix I przez membrany komórkowe jest bardziej uprzywilejowana. Obserwacja ta, w połączeniu z efektem wyższej hydratacji fosfolipidu w obecności calix I, może być wykorzystana przy projektowaniu nowych supramolekularnych połączeń antybakteryjnych.

Pochodne naldyksowe kaliksarenu zostały również zastosowane do badań z cholesterolem, lipidem występującym w membranach komórek eukariotycznych (praca **H5**). Głównym motywem tych badań była konieczność oceny wpływu potencjalnych środków antybakteryjnych na komórki eukariotów, a w szczególności potrzeba kontrolowania bakterii chorobotwórczych bez wywoływania szkody dla naszych własnych komórek. Przeprowadzona analiza termodynamiczna układów mieszanych dostarczyła informacji na temat mieszalności pochodnych calix I i calix II z cholesterolem. Monowarstwy zawierające symetryczną, dwupodstawioną pochodną kaliksarenu, są bardziej stabilne i lepiej uporządkowane w porównaniu z jednopodstawioną calix I. W przypadku układów mieszanych calix I/cholesterol i calix II/cholesterol, zaobserwowano obecność metastabilnych domen; zakres występowania domen jest szerszy dla calix I, co jest wynikiem niższej stabilności filmów zawierających tę pochodną. Spektroskopia PM-IRRAS wykazała spadek liczby konformerów *gauche* w filmie i dehydratację grupy polarnej kaliksarenu na skutek oddziaływania antybakteryjnej pochodnej z cholesterolem; zmiany te były większe dla calix I.

Przeprowadzone symulacje MD pozostają w zgodzie z wynikami eksperymentalnymi i potwierdzają wzrost uporządkowania hydrofobowego kielicha kaliksarenu i dołączonych ramion kwasu naldyksowego w obecności cholesterolu. Obliczenia teoretyczne potwierdzają lepszą organizację cząsteczek calix II w odniesieniu do calix I, zarówno w monowarstwach jednoskładnikowych, jak i mieszaninach z cholesterolem. Wyznaczona liczba wiązań wodorowych pomiędzy grupami hydroksylowymi, wskazuje na spadek hydratacji grup polarnych kaliksarenu w obecności cholesterolu, większy w przypadku pochodnej calix I oraz wyższej zawartości cholesterolu. Ponadto, wykreślone profile gęstości pokazują, że zjawisku temu towarzyszy wyciąganie cząsteczek kaliksarenu z fazy wodnej, za co z kolei odpowiedzialne są głównie oddziaływania niepolarne pomiędzy grupami hydrofobowymi cząsteczek. Efekt przesuwania cząsteczek kaliksarenu z fazy wodnej do fazy gazowej przy udziale cholesterolu może być bezpośrednią przyczyną

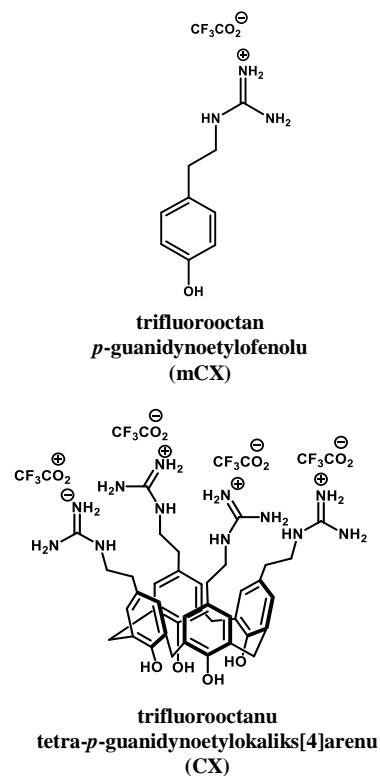


spadku stabilności badanych układów. Badane antybakteryjne pochodne kaliksarenów z uwagi na obecność hydrofobowego kielicha i brak grupy karboksylowej, wykazują silniejsze właściwości hydrofobowe niż obecnie stosowane chinoliny, co jednocześnie może być przyczyną łatwiejszego transportu przenośników kaliksarenowych z jednej strony membrany komórki eukariotycznej na drugą. Co więcej, otrzymane rezultaty wskazują, że cholesterol obecny w membranach komórkowych może odgrywać ważną rolę w transporcie antybakteryjnych środków supramolekularnych. Można również przypuszczać, że jednopodstawiona pochodna nalidyksowa będzie bardziej szkodliwa dla komórek eukariotycznych gospodarza w porównaniu z pochodną dwupodstawioną. Niewątpliwie, konieczne są dalsze badania nad cytotoksycznością obu pochodnych w stosunku do różnych typów komórek.

Reasumując, w grupie potencjalnych leków nalidyksowych opartych na kaliksarenach wyszczególniona została pochodna mono-propylonalidyksowa. Jej cząsteczki charakteryzują się wyższą ruchliwością konformacyjną i łatwiejszą dyfuzją w monowarstwie fosfolipidowej. Pochodna ta zwiększa hydratację głów polarnych fosfolipidu. W konsekwencji można przypuszczać, że translokacja pochodnej przez membrany komórkowe będzie bardziej uprzywilejowana w porównaniu z pochodną bis-propylonalidyksową. Informacje te mogą być pomocne w opracowaniu nowych środków antybakteryjnych, które pozwolą kontrolować bakterie chorobotwórcze bez szkodliwego wpływu na komórki gospodarza.

Kolejnym związkiem o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, opartym na cząsteczce kaliksarenu, jest trifluoroocetan tetra-*p*-guanidynoetylokaliks[4]arenu (CX) (prace **H6** i **H7**). Kaliksaren ten posiada cztery dodatnio naładowane grupy guanidynowe, podstawione w górnej części kielicha kaliksarenu (Rys. 3). Wykazuje aktywność przeciwko bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym. Dla kaliksarenu CX aktywność ta jest znacznie wyższa niż dla jego monomeru mCX, który posiada tylko jedną grupę guanidynową. Celem działania CX jest zakłócenie błony bakteryjnej, modyfikacje ruchliwości elektroforetycznej oraz wzrost przepuszczalności błon różnych szczepów bakterii<sup>30</sup>. Związki zawierające grupę guanidynową z bardzo dobrym rezultatem są obecnie stosowane w medycynie. Grupy guanidynowe często są obecne w kationowych peptydach przeciwdrobnoustrojowych; mogą oddziaływać elektrostatycznie i tworzyć wiązania wodorowe z grupą fosforanową fosfolipidów.

W przeprowadzonych badaniach, dla celów porównawczych zastosowano również monomer kaliksarenu, trifluoroocetan *p*-guanidynoetylofenolu, mCX, (Rys. 3). Modelami membran komórek eukariotycznych były monowarstwy utworzone odpowiednio z obojętnej w warunkach pomiaru 1,2-dwumirystyno-*sn*-glycero-3-



Rys. 3. Struktury chemiczne pochodnych guanidynowych

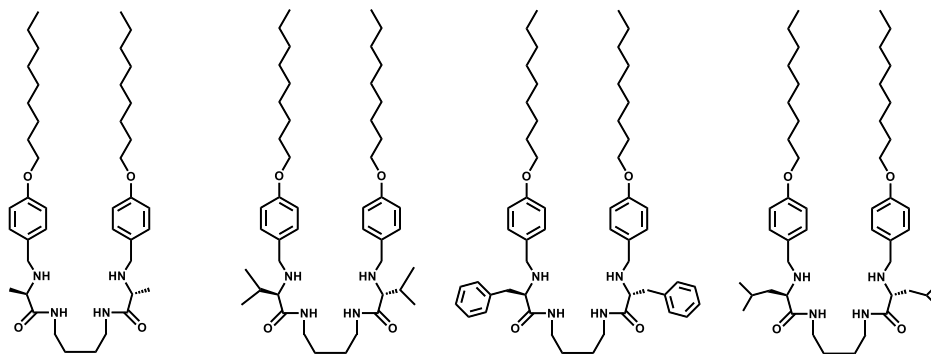
fosfatydylocholiny (DMPC) i 1,2-dwumirystyno-*sn*-glicero-3-fosfatydyloetanolaminy (DMPE), natomiast membran bakteryjnych fosfolipidy anionowe: sól sodowa 1,2-dwumirystyno-*sn*-glicero-3-fosfatydyloseryny (DMPS) i 1,2-dwumirystyno-*sn*-glicero-3-fosfatydyloglicerolu (DMPG). Wyniki badań wskazują na duże różnice w oddziaływaniu pochodnych guanidynowych z dwoma klasami lipidów (praca **H6**). Wykonane pomiary izoterm ściskania i badania kinetyk adsorpcji wykazały, że zarówno CX jak i mCX akumulują się w pobliżu ujemnie naładowanych monowarstw DMPS i DMPG, natomiast nie adsorbują do obojętnej monowarstwy DMPC i DMPE. Wskazuje to na decydującą rolę oddziaływań elektrostatycznych w procesie adsorpcji dodatnio naładowanych CX i mCX do warstwy lipidowej. Ponadto, kaliksaren i jego monomer, pomimo wielu wspólnych cech strukturalnych, wykazują jednak pewne różnice w oddziaływaniu z ujemnie naładowanymi membranami. Zmiany obserwowane we właściwościach fizykochemicznych monowarstw DMPG i DMPS były znacznie większe w przypadku CX niż mCX. Do analizy oddziaływań pochodnych CX i mCX z filmami fosfolipidowymi wykorzystano spektroskopię PM-IRRAS. Wpływ badanych związków na hydrofobowy obszar monowarstw fosfolipidowych, czyli łańcuchy acylowe monitorowano na podstawie częstości asymetrycznych i symetrycznych drgań rozciągających grupy metylenowej, natomiast wpływ pochodnych na grupy polarne lipidów badano w oparciu o częstości drgania rozciągającego grupy karbonylowej i asymetrycznego drgania rozciągającego grupy fosforanowej. Rezultaty badań pokazują, że w obecności kaliksarenu uporządkowanie łańcuchów acylowych DMPG i DMPS wyraźnie spada; efekt ten jest niewidoczny dla monomeru mCX. Ponadto, obie pochodne wywołują dehydratację grup fosforanowych i niewielkie uwodnienie grupy karbonylowej. Opisane zmiany nie były obserwowane dla bijonowych monowarstw DMPC i DMPE.

Analiza wszystkich danych eksperymentalnych pozwoliła na zaproponowanie mechanizmu oddziaływania pomiędzy lipidami membran bakteryjnych a pochodną guanidynową kaliksarenu i jego monomerem. Pochodna kaliksarenu adsorbuje do ujemnie naładowanych monowarstw i oddziałuje z nimi elektrostatycznie, a dokładnie dodatnio naładowane grupy guanidynowe z ujemnie naładowanymi grupami fosforanowymi DMPG i DMPS. Jednocześnie w układzie tym obecne są oddziaływania niepolarne, dzięki którym kielich kaliksarenu penetruje w głąb niepolarniej części monowarstwy, dezorganizując tym samym łańcuchy acylowe fosfolipidu. Zaproponowana została odwrócona orientacja cząsteczki kaliksarenu, która w świetle przeprowadzonych badań, wydawała się najbardziej prawdopodobna. Grupy hydroksylowe kaliksarenu zwrócone były w kierunku fazy gazowej, natomiast grupy guanidynowe w stronę fazy ciekłej. Z kolei w przypadku monomeru, obecne są jedynie oddziaływania typu jon-jon, które pozwalają na adsorpcję do ujemnie naładowanych monowarstw fosfolipidowych.

Kilka lat później dla układów tych wykonane zostało modelowanie molekularne (praca **H7**). Szczegółowe obliczenia wykonane zostały dla monowarstw DMPC i DMPS, jako przedstawicieli stosowanych wcześniej układów modelowych. Obliczenia potwierdziły, że cząsteczki CX akumulują się w pobliżu ujemnie naładowanej monowarstwy DMPS, natomiast nie adsorbują do obojętnej monowarstwy DMPC; w przypadku układu CX/DMPC cząsteczki pochodnej znajdują się w całej objętości subfazy.

Podobnie zachowują się cząsteczki monomeru; gromadzą się wyłącznie w pobliżu monowarstwy DMPS. Potwierdza to decydującą rolę oddziaływań elektrostatycznych w procesie adsorpcji obu pochodnych do warstwy lipidowej. Obliczenia MD pozwoliły na uchwycenie i wyjaśnienie różnicy w mechanizmie adsorpcji CX i mCX do ujemnie naładowanych warstw lipidowych. Pochodna kaliksarenu CX, penetruje do hydrofobowej części monowarstwy lipidowej. W warstwie lipidowej następuje inwersja flip-flop cząsteczek kaliksarenów, która prowadzi do energetycznie uprzywilejowanych oddziaływań pomiędzy cząsteczkami DMPS i pochodną kaliksarenu. Obliczenia MD pokazują, że inwersja CX o 180° w niewielkim stopniu wpływa na ogólne uporządkowanie cząsteczek fosfolipidów, wywołując jedynie lokalne zaburzenia w orientacji łańcuchów węglowodorowych. Dla monomeru mCX obserwowano penetrację wyłącznie do grup polarnych lipidu. Wy tłumaczeniem tego zjawiska jest obecność aromatycznego kielicha i wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych pomiędzy grupami hydroksylowymi w cząsteczce kaliksarenu, co powoduje że wykazuje ona charakter bardziej hydrofobowy w porównaniu z cząsteczką monomeru. Penetracja guanidynowej pochodnej kaliksarenu w głąb monowarstwy DMPS może być odpowiedzialna za jego aktywność antybakteryjną. Podsumowując można stwierdzić, że pomimo wspólnych cech strukturalnych guanidynowa pochodna kaliksarenu i jej monomer wykazują różne właściwości antybakteryjne. I rzecz bardzo ważna, badania pokazały również, że pochodna kaliksarenu w sposób selektywny oddziałuje z membranami bakteryjnymi, bez wywoływania toksycznego działania na komórki gospodarza. Otrzymane rezultaty potwierdziły bardzo dobrą zgodność obliczeń teoretycznych z badaniami eksperymentalnymi.

Drugą klasę związków stanowiły pseudopeptydy bliźniacze (prace **H8-H10**). Badania przeprowadzone zostały dla dwóch serii pochodnych. Pierwsza seria to pseudopeptydy, zbudowane z łańcuchów decyloksybenzylowych i alkilowego łącznika butylowego. Badane cząsteczki różniły się rodzajem aminokwasu; zawierały alaninę, walinę, fenyloalaninę i leucynę, w kolejności zgodnej ze strukturami przedstawionymi na Rys. 4 (praca **H8**). Niektóre z tych związków wykazują zdolność do samoorganizacji, czego efektem jest tworzenie uporządkowanych nanostruktur<sup>31</sup>. Z uwagi na amfifilowy charakter i obecność dwóch grup aminowych, pseudopeptydy badane były w środowisku membran fosfolipidowych, pod kątem ewentualnej aktywności biologicznej. Można oczekiwać, że aktywność antybakteryjna pseudopeptydów bliźniaczych związana będzie z dezorganizacją

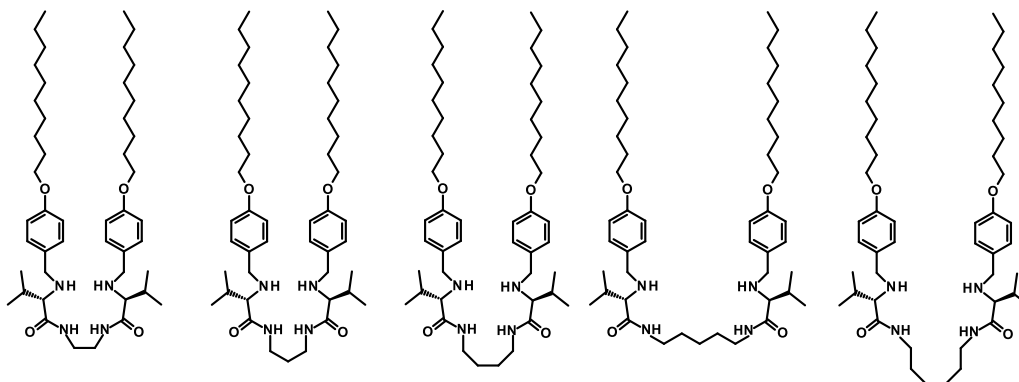


Rys. 4. Struktury chemiczne pochodnych pseudopeptydów bliźniaczych różniące się rodzajem aminokwasu

bakteryjnej błony komórkowej, w której duży udział mają lipidy anionowe. Analiza oddziaływań tych związków z lipidami membranowymi jest więc istotna z biomedycznego punktu widzenia i może dać podstawy do opracowania nowych środków antybakteryjnych lub systemów dostarczania leku. Monowarstwy lipidowe złożone były z DMPE, 1,2-dwupalmityno-*sn*-glicero-3-fosfatydyloetanolaminy (DPPE), DMPG i soli sodowej 1,2-dwupalmityno-*sn*-glicero-3-fosfatydyloglicerolu (DPPG). Wybór lipidów stosowanych w badaniach nie odwzorowywał składu określonych membran komórkowych, natomiast ukierunkowany był na zebranie informacji, płynących od niektórych z tych lipidów (np. DMPE i DMPG, będące przedstawicielami fosfolipidów kolejno bijonowych i anionowych, wybrane zostały z uwagi na możliwość obserwacji morfologii monowarstw tych lipidów w przejściu fazowym z zastosowaniem mikroskopii BAM).

Otrzymane rezultaty pokazują, że pseudopeptydy bliźniacze tworzą stabilne filmy Langmuira. Właściwości tych filmów uzależnione są od struktury pseudopeptydu; najbardziej ciekły charakter wykazuje monowarstwa utworzona z pseudopeptydu opartego na najbardziej przestrzennej (spośród stosowanych) cząsteczce aminokwasu tj. leucynie. W środowisku membran lipidowych cząsteczki pseudopeptydów wbudowują się w monowarstwy fosfoglicerydów i modyfikują własności tych monowarstw. Monowarstwy lipidowe zawierające cząsteczki GAP są bardziej płynne w porównaniu z monowarstwami czystych lipidów. Z drugiej strony, cząsteczki pseudopeptydów w badanych monowarstwach lipidowych wywierają analogiczny efekt na ogólne własności całego układu, niezależnie od rodzaju lipidu. Badania dowiodły, że takie parametry jak długość łańcucha węglowodorowego lipidu, wpływająca bezpośrednio na oddziaływania hydrofobowe, i rodzaj grupy polarnej lipidu czy też rodzaj łańcucha bocznego aminokwasu w cząsteczce GAP, od których uzależniona jest obecność wiązań wodorowych, nie mają decydującego wpływu na wzajemne oddziaływania międzycząsteczkowe w filmie mieszanym. Istotne zmiany własności modelowych membran lipidowych następują w wyniku wewnętrznych zmian konformacyjnych cząsteczek pseudopeptydów. Badania spektroskopii PM-IRRAS potwierdziły, że największym zmianom konformacyjnym poddawany jest łącznik butylový głowy polarnej GAP. Ta cecha pseudopeptydów bliźniaczych może zostać wykorzystana do kontrolowanego modyfikowania membran lipidowych. Zmiana struktury łącznika w cząsteczce GAP może więc posłużyć jako narzędzie do celowego sterowania własnościami membran lipidowych.

Wyniki te stały się inspiracją do badań nad wpływem długości łącznika w cząsteczce pseudopeptydu na aktywność związku w środowisku membran bakteryjnych. Nowa rodzina pseudopeptydów bliźniaczych posiadała ten sam łańcuch boczny aminokwasu, walinę, ale różną długość środkowego łącznika w poszczególnych związkach (prace **H9** i **H10**). Łącznik kolejnych pięciu pochodnych, prezentowanych na Rys. 5, zawierał od 2 do 6 grup metylenowych. Badania fizykochemiczne wykonane dla tych pochodnych pokazały, że długość łącznika GAP wpływa na własności tworzonych przez cząsteczki nierozpuszczalnych filmów powierzchniowych. Wraz ze wzrostem liczby atomów węgla w łączniku wzrasta płynność monowarstw. Jest to wynikiem coraz większej dezorganizacji łańcuchów hydrofobowych GAP i ruchliwości konformacyjnej łącznika. Badania pseudopeptydów przeprowadzone również zostały w układach modelowych,



Rys. 5. Struktury chemiczne pochodnych pseudopeptydów bliźniaczych o różnej długości łącznika

zawierających reprezentatywne składniki membrany bakteryjnej, tj. kardiolipinę TMCL (sól sodową 1',3'-dwu[1,2-dwumirystyno-*sn*-glicero-3-fosfo]-*sn*-glicerolu) i DMPG.

Badania wykonane dla mieszaných monowarstw GAP/TMCL (praca **H9**) wskazują na silną zależność powierzchniowych własności monowarstw od długości łącznika GAP. Wzrost długości łącznika skutkuje podwyższeniem ściśliwości filmów mieszaných i tworzeniem monowarstw posiadających charakter bardziej płynny niż monowarstwa kardiolipiny. Pseudopeptydy o dłuższym łączniku alkilowym w większym stopniu destabilizują i dezorganizują modelowe błony bakteryjne; największy efekt obserwowany był dla cząsteczki posiadającej łącznik heksylowy. Analiza termodynamiczna przeprowadzona dla układów mieszaných wskazała na obecność odpychających oddziaływań międzycząsteczkowych w filmie. Bardziej szczegółowych informacji, dotyczących oddziaływań pomiędzy cząsteczkami, dostarczyła analiza widm PM-IRRAS. Obserwowana dezorganizacja mieszaných filmów powierzchniowych jest wynikiem większej liczby konformerów *gauche* łańcuchów węglowodorowych i większej hydratacji głów polarnych lipidów w odniesieniu do monowarstwy kardiolipiny; efekt ten jest największy dla GAP z najdłuższym łącznikiem.

Wyniki obliczeń teoretycznych w pełni potwierdziły badania eksperymentalne. Modelowanie MD było źródłem informacji o stopniu hydratacji głów polarnych TMCL. Otrzymane rezultaty pokazują, że hydratacja ugrupowań zawierających atom tlenu w cząsteczce lipidu jest wyższa w mieszaných filmach GAP/TMCL w porównaniu z czystym filmem kardiolipiny. Świadczy to o większej dostępności atomów tlenu kardiolipiny dla cząsteczek wody w filmach mieszaných. Wyniki obliczeń otrzymane dla grup karbonylowych są zgodne z analizą drgania rozciągającego C=O w widmie PM-IRRAS. Penetracja cząsteczek wody w obszar grup polarnych lipidu jest bezpośrednio odpowiedzialna za spadek uporządkowania i stabilności mieszanego filmu powierzchniowego. Ponadto, symulacje komputerowe pokazały, że liczba konformerów *gauche* dla łącznika heksylowego cząsteczki GAP jest większa niż dla łącznika etylowego. Można się spodziewać, że wewnętrzne zmiany konformacyjne w łączniku alkilowym GAP są główną przyczyną zaburzenia oddziaływań pomiędzy głowami polarnymi kardiolipiny i wzrostu ich hydratacji. Zaprezentowane badania pokazują, że spośród badanych pseudopeptydów bliźniaczych, cząsteczka z łącznikiem heksylowym w największym stopniu destabilizuje modelową membranę bakteryjną i zaburza jej strukturę co pozwala

sądzić, że jest ona najlepszym kandydatem do badań *in vitro* mających na celu ocenę skuteczności antybakteryjnej tej cząsteczki.

Kolejne badania, wykonane dla pięciu pochodnych GAP opartych na walinie, dotyczyły charakterystyki oddziaływań z DMPG (praca **H10**). Fosfolipid ten nawiązuje do struktury kardiolipiny TMCL i może być postrzegany jako monomer dimerycznej cząsteczki kardiolipiny. W modelowych układach powierzchniowych lipidy te wykazują jednak wyraźne zróżnicowanie. Kardiolipina tworzy monowarstwy bardziej skondensowane o ściślejszym upakowaniu cząsteczek, w porównaniu z DMPG. Uporządkowanie łańcuchów węglowodorowych w monowarstwach obu związków jest wysokie, niemniej jednak liczba konformerów *trans* w monowarstwach TMCL jest wyższa. Teoretyczne symulacje rozkładu kąta nachylenia łańcuchów acylowych potwierdzają większą swobodę konformacyjną grup metylenowych łańcuchów mirystynowych DMPG.

Różnice obserwowane pomiędzy jednoskładnikowymi monowarstwami DMPG i TMCL obecne są również podczas badania oddziaływań tych lipidów z pseudopeptydami bliźniaczymi. Wprowadzenie cząsteczek pseudopeptydu do monowarstwy DMPG powoduje większe upłynnienie i dezorganizację łańcuchów hydrofobowych niż w przypadku kardiolipiny. Wyniki z obliczeń MD wskazują, że cząsteczki GAP w większym stopniu wpływają na konformację łańcuchów acylowych DMPG niż TMCL. Wynika to ze specyficznej budowy kardiolipiny; posiada ona cztery łańcuchy węglowodorowe, których destabilizacja jest dużo trudniejsza niż w przypadku DMPG. W analogii do układów GAP/TMCL, decydujący wpływ na oddziaływania pseudopeptydów z DMPG posiada środkowy łącznik w cząsteczce GAP. Dodatkowo wartości  $\Delta G^{\text{mix}}$  otrzymane dla wszystkich badanych układów GAP/DMPG wskazują na dominującą rolę oddziaływań odpychających pomiędzy składnikami układu mieszanego. Dla mieszanin zawierających cząsteczki pseudopeptydów z łącznikiem heksylowym wyznaczone wartości  $\Delta G^{\text{mix}}$  były najwyższe. Są one potwierdzeniem najniższej stabilności termodynamicznej tych układów. Destabilizujący efekt łącznika wynika z jego ruchliwości konformacyjnej, która wzrasta wraz z długością łącznika. Kolejną składową, wpływającą na zakłócenie stabilności modelowych membran bakteryjnych jest oddziaływanie pomiędzy głowami polarnymi GAP i DMPG. Oddziaływania te prowadzą do zmian w hydratacji głów polarnych DMPG i do zrywania sieci wiązań wodorowych pomiędzy cząsteczkami. Efekt ten jest większy dla DMPG niż dla TMCL, co pozwala sądzić, że oddziaływania hydrofobowe pomiędzy dwoma łańcuchami DMPG i dwoma łańcuchami w cząsteczce GAP nie są wystarczające, aby przeciwdziałać zaburzającemu wpływowi łącznika i grup polarnych. Wyższa stabilność układów mieszanych GAP/TMCL wynika z silniejszych oddziaływań hydrofobowych w układzie z uwagi na obecność czterech łańcuchów acylowych w cząsteczce kardiolipiny.

Rezultaty uzyskane w badaniach z cząsteczkami pseudopeptydów bliźniaczych mogą być istotne do dalszego kształtowania i doskonalenia struktury tych cząsteczek, tak aby mogły one w sposób kontrolowany inicjować zaburzenia w strukturze i przepuszczalności membran bakteryjnych, które to bezpośrednio prowadzą do śmierci komórki.

## Najważniejsze osiągnięcia przeprowadzonych badań

Do najważniejszych osiągnięć badawczych składających się na cykl publikacji **H1-H10** można zaliczyć:

- Eksperymentalną i teoretyczną charakterystykę fizykochemiczną nowych połączeń antybakteryjnych tj. pochodnych kaliksarenów i pseudopeptydów bliźniaczych, będących potencjalnymi kandydatami terapii przeciwdrobnoustrojowej,
- Opis mechanizmu oddziaływania badanych pochodnych z modelami membran bakteryjnych na poziomie molekularnym. Przeprowadzone badania pozwoliły na zgromadzenie wiedzy dotyczącej wpływu badanych połączeń antybakteryjnych na strukturę membran lipidowych oraz oddziaływań pomiędzy cząsteczkami badanych substancji. Uzyskane wyniki mogą być pomocne w opracowaniu nowych form leków antybakteryjnych lub alternatywnych przenośników leku,
- Udokumentowanie wysokiej selektywności trifluorooctanu tetra-*p*-guanidynoetylokaliks[4]arenu w oddziaływaniu z membranami bakteryjnymi, przy jednoczesnym braku toksycznego działania na eukariotyczną membranę komórki gospodarza. Związek ten może być wykorzystany do badań nad aktywnością biologiczną *in vitro* z zastosowaniem hodowli drobnoustrojów chorobotwórczych,
- Ruchliwość konformacyjna cząsteczek pseudopeptydów bliźniaczych jest decydującym czynnikiem modyfikującym własności lipidowych membran bakteryjnych,
- Zgromadzenie materiału badawczego dotyczącego wpływu długości łącznika alkilowego w cząsteczkach pseudopeptydów dimerycznych na stabilność układów międzyfazowych, który stanowić może punkt wyjścia do inżynierii tych cząsteczek pod kątem określonych zastosowań,
- Opracowanie spójnej metodologii dla monomolekularnych filmów Langmuira, prowadzącej do sprzężenia zwrotnego pomiędzy obliczeniami teoretycznymi a technikami eksperymentalnymi. Wyniki doświadczalne były podstawą do konstrukcji i weryfikacji modeli teoretycznych, które z kolei ograniczyły żmudne projektowanie badań eksperymentalnych, opartych niejednokrotnie na metodzie prób i błędów.
- Przeprowadzenie selekcji i zawężenie zbioru kandydatów do badań *in vitro*.

## Literatura

1. I. Chopra, L. Hesse and A. O'Neill, *Pharmacochem. Libr.*, 2002, **32**, 213-225.
2. A. Giangaspero, L. Sandri and A. Tossi, *Eur. J. Biochem.*, 2001, **268**, 5589-5600.
3. V. Teixeira, M. J. Feio and M. Bastos, *Prog. Lipid Res.*, 2012, **51**, 149-177.
4. C. D. Gutsche, *Calixarenes*, Royal Society of Chemistry, 1989.
5. J. Vicens, V. Boehmer and Editors, *Topics in Inclusion Science, Vol. 3: Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds*, Kluwer Academic Publishers, 1991.
6. P. D. A. Hart, J. A. Armstrong and E. Brodaty, *Infect. Immun.*, 1996, **64**, 1491-1493.
7. A. Casnati, M. Fabbi, N. Pelizzi, A. Pochini, F. Sansone and R. Ungaro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, **6**, 2699-2704.
8. R. P. M. Dings, X. Chen, D. M. E. I. Hellebrekers, L. I. van Eijk, Y. Zhang, T. R. Hoye, A. W. Griffioen and K. H. Mayo, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006, **98**, 932-936.
9. F. Sansone, M. Dudic, G. Donofrio, C. Rivetti, L. Baldini, A. Casnati, S. Cellai and R. Ungaro, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 14528-14536.
10. L. Mutihac, J. H. Lee, J. S. Kim and J. Vicens, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 2777-2796.
11. D. Diamond, G. Svehla, E. M. Seward and M. A. McKervey, *Anal. Chim. Acta*, 1988, **204**, 223-231.
12. P. Molenveld, J. F. J. Engbersen, H. Kooijman, A. L. Spek and D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 6726-6737.
13. M. Komiyama, K. Isaka and S. Shinkai, *Chem. Lett.*, 1991, 937-940.
14. J. H. Hines, E. Wanigasekara, D. M. Rudkevich and R. D. Rogers, *J. Mater. Chem.*, 2008, **18**, 4050-4055.
15. A.-L. Fameau, A. Saint-Jalmes, F. Cousin, H. B. Houinsou, B. Novales, L. Navailles, J. Emile, F. Nallet, C. Gaillard, F. Boue and J.-P. Douliez, *Angew Chem Int Ed Engl*, 2011, **50**, 8264-8269.
16. A. J. Kirby, P. Camilleri, J. B. F. N. Engberts, M. C. Feiters, R. J. M. Nolte, O. Soderman, M. Bergsma, P. C. Bell, M. L. Fielden, C. L. Garcia Rodriguez, P. Guedat, A. Kremer, C. McGregor, C. Perrin, G. Ronsin and M. C. P. van Eijk, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 1448-1457.
17. G. Ronsin, A. J. Kirby, S. Rittenhouse, G. Woodnutt and P. Camilleri, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2002, 1302-1306.
18. L. Perez, A. Pinazo, R. Pons and M. R. Infante, *Adv. Colloid Interface Sci.*, 2014, **205**, 134-155.
19. K. Goldberg, H. Sarig, F. Zaknoon, R. F. Epand, R. M. Epand and A. Mor, *FASEB J*, 2013, **27**, 3818-3826.
20. R. M. Epand, C. Walker, R. F. Epand and N. A. Magarvey, *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.*, 2016, **1858**, 980-987.
21. D. Alves and M. O. Pereira, *Biofouling*, 2014, **30**, 483-499.
22. M. Vaara, *Microbiol. Rev.*, 1992, **56**, 395-411.
23. C. M. Ernst and A. Peschel, *Mol. Microbiol.*, 2011, **80**, 290-299.



24. C. M. Ernst, S. Kuhn, C. J. Slavetinsky, B. Krismer, S. Heilbronner, C. Gekeler, D. Kraus, S. Wagner and A. Peschel, *mBio*, 2015, **6**.
25. R. M. Epand, S. Rotem, A. Mor, B. Berno and R. F. Epand, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 14346-14352.
26. A. Aroui, M. Dathe and A. Blume, *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.*, 2009, **1788**, 650-659.
27. G. Machaidze, A. Ziegler and J. Seelig, *Biochemistry*, 2002, **41**, 1965-1971.
28. A. Halperin and O. G. Mouritsen, *Eur. Biophys. J.*, 2005, **34**, 967-971.
29. B. Gbaguidi, P. Hakizimana, G. Vandenbussche and J. M. Ruyschaert, *Cell. Mol. Life Sci.*, 2007, **64**, 1571-1582.
30. M. Grare, M. Mourer, S. Fontanay, J.-B. Regnouf-de-Vains, C. Finance and R. E. Duval, *J. Antimicrob. Chemother.*, 2007, **60**, 575-581.
31. J. Rubio, I. Alfonso, M. I. Burguete and S. V. Luis, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2012, **48**, 2210-2212.

### 3. POZOSTAŁE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWO-BADAWCZE

---

#### 3.1. Podsumowanie całego dorobku naukowego:

Liczba publikacji w czasopismach z bazy JCR		29
Liczba publikacji w czasopismach z bazy JCR po uzyskaniu stopnia doktora		26
Sumaryczny IF (5-cio letni)		100,158
Średni IF:		3,454
Suma punktów MNiSW:		925
Średnia liczba punktów MNiSW:		32
Cytowania (09.01.2017)	Scopus	Web of Science
Całkowita liczba cytowań:	281	263
Liczba cytowań bez autocytowań:	179	161
Indeks Hirscha (h):	12	11

#### 3.2. Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie JCR (poza cyklem publikacji wymienionym u punkcie 2.2)

##### Publikacje wykonane przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

---

###### P1. M. Paluch, B. Korchowiec

*Surface mixed films of cationic surfactants at aqueous solution/air interface.*

Colloids Surf. A, **1994**, 82, 91-97

IF = 2,834/pkt. = 30

Udział własny: 50%, wykonanie wszystkich badań eksperymentalnych i obliczeń, analiza i opis wyników, korespondencja z recenzentami.

---

###### P2. B. Korchowiec\*, M. Paluch

*Influence of some aqueous subsolutions on behaviour of stearic acid monolayers.*

Colloids Surf. A, **1995**, 104, 185-189

IF = 2,834/pkt. = 30

Udział własny: 70%, wykonanie wszystkich badań eksperymentalnych, analiza i opis wyników, redakcja publikacji, korespondencja z edytorem.

---

###### P3. B. Korchowiec\*, M. Puggelli, G. Gabrielli, M. Nocentini, C. Focardi

*Thermodynamic and spectroscopic properties of mixtures of  $\beta$ -lactoglobulin and dioleoylphosphatidylcholine.*

Colloid & Polymer Science, **1997**, 275, 860-868

IF = 1,875/pkt. = 25

Udział własny: 70%, wykonanie wszystkich badań eksperymentalnych i obliczeń, analiza i interpretacja wyników, redakcja publikacji.

---

## Publikacje wykonane po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

---

**P4. B. Korchowiec**, T. Baba, H. Minamikawa, M. Hato

*Forces that control pH-dependent aggregation of nonionic glycolipid vesicles.*

Langmuir, **2001**, *17*, 1853-1859

IF = 4,210/pkt. = 35

Udział własny: 50%, wykonanie wszystkich badań eksperymentalnych, analiza i interpretacja wyników.

---

**P5. B. Korchowiec\***, M. Paluch, Y. Corvis, E. Rogalska

*A Langmuir film approach to elucidating interactions in lipid membranes: 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine/cholesterol/metal cation systems.*

Chem. Phys. Lipids, **2006**, *144*, 127-136

IF = 2,750/pkt. = 25

Udział własny: 90%, zaplanowanie i wykonanie wszystkich badań eksperymentalnych, analiza i opis wyników, redakcja publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami.

---

**P6. Y. Corvis, B. Korchowiec**, G. Brezesinski, S. Follot, E. Rogalska

*Impact of aluminum on the oxidation of lipids and enzymatic lipolysis in monomolecular films at the air/water interface.*

Langmuir, **2007**, *23*, 3338-3348

IF = 4,210/pkt. = 35

Udział własny: 30%, wykonanie pomiarów ciśnienia powierzchniowego, analiza wyników.

---

**P7. Y. Corvis, B. Korchowiec**, J. Korchowiec, M. Badis, E. Mironiuk-Puchalska, I. Fokt, W. Priebe, E. Rogalska

*Complexation of metal ions in Langmuir films formed with two amphiphilic dioxadithia crown ethers.*

J. Phys. Chem. B, **2008**, *112*, 10953-10963

IF = 3,265/pkt. = 30

Udział własny: 30%, wykonanie pomiarów ciśnienia powierzchniowego, analiza i interpretacja wyników, udział w redagowaniu publikacji.

---

**P8. B. Korchowiec**, Y. Corvis, T. Viitala, C. Feidt, Y. Guiavarch, C. Corbier, E. Rogalska

*Interfacial approach to polyaromatic hydrocarbon toxicity: phosphoglyceride and cholesterol monolayer response to phenanthrene, anthracene, pyrene, chrysene and benzo[a]pyrene.*

J. Phys. Chem. B, **2008**, *112*, 13518-13531

IF = 3,265/pkt. = 30

Udział własny: 70%, zaplanowanie i wykonanie wszystkich badań eksperymentalnych, analiza i opis wyników, redakcja publikacji, korespondencja z recenzentami.

---

- 
- P9.** J. Korchowiec, **B. Korchowiec**, W. Priebe, E. Rogalska  
*DFT study on the selectivity of complexation of metal cations with a dioxadithia crown ether ligand.*  
J. Phys. Chem. A, **2008**, *112*, 13633-13640 IF = 2,709/pkt. = 30  
Udział własny: 20%, analiza i opis wyników, udział w redakcji publikacji.
- 
- P10.** K. Więclaw, **B. Korchowiec**, H. Guermouche, Y. Corvis, J. Korchowiec, E. Rogalska  
*Meloxicam and meloxicam- $\beta$ -cyclodextrin complex in model membranes: Effects on the properties and enzymatic lipolysis of phospholipid monolayers in relation to anti-inflammatory activity.*  
Langmuir, **2009**, *25*, 1417-1426 IF = 4,210/pkt. = 35  
Udział własny: 50%, koncepcja badań, koordynacja badań eksperymentalnych, analiza i opis wyników, udział w redakcji publikacji, korespondencja z edytorem.
- 
- P11.** J. Gravier, **B. Korchowiec**, R. Schneider, E. Rogalska  
*Interaction of amphiphilic chlorin-based photosensitizers with 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine monolayers.*  
Chem. Phys. Lipids, **2009**, *158*, 102-109 IF = 2,750/pkt. = 25  
Udział własny: 40%, koncepcja badań, wykonanie badań spektroskopowych, analiza i interpretacja wyników, udział w redakcji publikacji.
- 
- P12.** W. Barzyk, S. Campagna, K. Więclaw, **B. Korchowiec**, E. Rogalska  
*The affinity of two antimicrobial peptides derived from bovine milk proteins for model lipid membranes.*  
Colloids Surf. A, **2009**, *343*, 104-110 IF = 2,834/pkt. = 30  
Udział własny: 20%, koncepcja badań, nadzór nad badaniami, analiza i opis wyników, udział w redakcji publikacji.
- 
- P13.** K. Czapla, **B. Korchowiec**, E. Rogalska  
*Differentiating oxicam nonsteroidal anti-inflammatory drugs in phosphoglyceride monolayers.*  
Langmuir, **2010**, *26(5)*, 3485-3492 IF = 4,210/pkt. = 35  
Udział własny: 50%, zaplanowanie wszystkich badań, nadzór nad wykonaniem badań eksperymentalnych, analiza i opis wyników, udział w redakcji publikacji, korespondencja z recenzentami.
-

---

**P14. B. Korchowiec\***, J. Korchowiec, M. Hato, E. Rogalska

*Glycolipid-cholesterol monolayers: Towards a better understanding of the interaction between the membrane components.*

Biochim.Biophys.Acta:Biomembranes, **2011**, 1808, 2466-2476 IF = 3,589/pkt.= 35

Udział własny: 80%, zaplanowanie i wykonanie wszystkich badań eksperymentalnych, korelacja wyników badań eksperymentalnych i teoretycznych, redakcja publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami.

---

**P15. K. Czapla, B. Korchowiec**, M. Orlof, J. Rubio Magnieto, E. Rogalska

*Enzymatic probing of model lipid membranes: Phospholipase A2 activity toward monolayers modified by oxicam NSAIDs.*

J. Phys. Chem. B, **2011**, 115, 9290-9298 IF = 3,265/pkt.= 30

Udział własny: 40%, koncepcja badań, nadzór nad badaniami eksperymentalnymi, analiza i interpretacja wyników, udział w redakcji publikacji, korespondencja z recenzentami.

---

**P16. B. Maherani, E. Arab-Tehrany, E. Rogalska, B. Korchowiec**, A. Kheiriloom, M. Linder

*Vibrational, calorimetric, and molecular conformational study on calcein interaction with model lipid membrane.*

J. Nanopart. Research, **2013**, 15(7), 1792/1-1792/17 IF = 2,499/pkt. = 30

Udział własny: 20%, wykonanie pomiarów ciśnienia i potencjału powierzchniowego, mikroskopii pod kątem Brewstera, rejestracja widm PM-IRRAS.

---

**P17. W. Schulte, M. Orlof, I. Brand, B. Korchowiec\***, E. Rogalska

*A Langmuir monolayer study of the action of phospholipase A2 on model phospholipid and mixed phospholipid-GM1 ganglioside membranes.*

Colloids Surf. B, **2014**, 116, 389-395 IF = 4,269/pkt. = 35

Udział własny: 50%, zaplanowanie wszystkich badań, nadzór nad badaniami eksperymentalnymi, analiza i interpretacja wyników, redakcja publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami.

---

**P18. B. Korchowiec\***, M. Gorczyca, K. Wojszko, M. Janikowska, M. Henry, E. Rogalska

*Impact of two different saponins on the organization of model lipid membranes.*

Biochim.Biophys.Acta:Biomembranes, **2015**, 1848, 1963-1973 IF = 3,589/pkt.= 35

Udział własny: 60%, koncepcja badań, nadzór nad badaniami eksperymentalnymi, analiza i opis wyników, redakcja publikacji, korespondencja z edytorem i recenzentami.

---

---

**P19.** O. Freudenthal, F. Quilès, G. Francius, K. Wojszko, M. Gorczyca, **B. Korchowiec**, E. Rogalska

*Nanoscale investigation of the interaction of colistin with model phospholipid membranes by Langmuir technique and combined infrared and force spectroscopies.*

Biochim.Biophys.Acta:Biomembranes, **2016**, 1858, 2592-2602 IF = 3,589/pkt.= 35

Udział własny: 15%, zaplanowanie i koordynacja badań dla filmów Langmuira, analiza wyników.

---

IF – średni 5-cio letni Impact Factor wg JCR

### 3.3. Publikacje naukowe w czasopismach spoza bazy JCR

#### Publikacje wykonane przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

**P20.** T. Bieszczad, **B. Korchowiec**

*Potentiometric titration of Ag<sup>+</sup> ions with Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> and I<sup>-</sup> ions in alcohol-aqueous solutions.*

Acta Chimica Universitatis Iagellonicae, **1993**, 36, 97-104

Udział własny: 60%, wykonanie wszystkich badań eksperymentalnych, analiza i interpretacja wyników, udział w redakcji publikacji.

**P21.** **B. Korchowiec\***, M. Paluch

*Temperature and subphase influence on mixed biosurfactant monolayers formation.* Progress in Colloid & Polymer Science, **1997**, 105, 103-108

Udział własny: 90%, zaplanowanie i wykonanie wszystkich badań eksperymentalnych i obliczeń, analiza i opis wyników, redakcja publikacji, korespondencja z edytorem.

#### Publikacje wykonane po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

**P22.** **B. Korchowiec\***, M. Paluch

*Interaction of cholesterol with dipalmitoylphosphatidylethanolamine in mixed Langmuir monolayers.*

Surfactants and Dispersed Systems in Theory and Practice, **2005**, 343-346 (ISBN 83-920032-3-3)

Udział własny: 90%, koncepcja badań, wykonanie wszystkich badań eksperymentalnych i obliczeń, analiza i opis wyników, redakcja publikacji, korespondencja z edytorem.

**P23.** K. Więclaw, A. Olszewska, M. Paluch, **B. Korchowiec\***

*A study of mixed Langmuir monolayers of synthetic glycolipid and sterols: ergosterol and stigmasterol*

Surfactants and Dispersed Systems in Theory and Practice, **2007**, 377-380 (ISBN 83-7076-125-9)

Udział własny: 70%, zaplanowanie badań eksperymentalnych, nadzór nad wykonaniem badań, analiza i opis wyników, redakcja publikacji, korespondencja z edytorem.

**P24. B. Korchowicz\***, Y. Corvis, G. Brezesinski, E. Rogalska

*A way towards harnessing enzymes: From lipid layer engineering to controlling of the catalytic activity*

Surfactants and Dispersed Systems in Theory and Practice, **2007**, 355-358  
(ISBN 83-7076-125-9)

Udział własny: 70%, wykonanie wszystkich badań eksperymentalnych, analiza i interpretacja wyników, redakcja publikacji.

### 3.4. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Mój dorobek naukowy stanowią 34 artykuły naukowe, w tym 29 artykułów opublikowanych w czasopismach z bazy JCR (prace **H1-H10** oraz **P1-P19**) oraz 5 pełnotekstowych artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych spoza bazy JCR (prace **P20-P24**).

W ramach pracy magisterskiej wykonałam badania elektrochemiczne, obejmujące miareczkowanie potencjometryczne jonów  $\text{Ag}^+$  w środowisku wodno-alkoholowym, przy użyciu srebrnej elektrody jonoselektywnej jako elektrody wskaźnikowej (praca **P20**). Główny nurt prowadzonych przeze mnie badań dotyczy jednak dziedziny fizykochemii powierzchni, z którą związana jestem od 1990 roku. Moje pierwsze badania z tej tematyki dotyczyły własności mieszanych monowarstw adsorpcyjnych utworzonych na swobodnej powierzchni wody (praca **P1**). Kompleksowe badania dla monowarstw kationowo-kationowych doprowadziły do opracowania modelu adsorpcji surfaktantów kationowych do granicy faz roztwór wodny/powietrze, ilościowego opisu oddziaływań pomiędzy cząsteczkami w mieszanych monowarstwach adsorpcyjnych oraz opisu struktury mieszanych filmów adsorpcyjnych.

Od 1991 roku w ramach pracy doktorskiej zajęłam się rozwojem nowej tematyki badawczej, dotyczącej monomolekularnych filmów Langmuira. W tamtym czasie badania te były bardzo nowatorskie zarówno w ramach mojego Zespołu, jak i w skali całego kraju. W związku z tym w roku 1994 wyjechałam na 3-miesięczny staż na Uniwersytet we Florencji, gdzie współpracowałam z grupą prof. Gabrielli. Podczas pobytu we Florencji włączyłam się do prowadzonych tam badań, polegających na modelowaniu oddziaływań lipidowo-lipidowych i lipidowo-proteinowych metodą filmów Langmuira i Langmuira-Blodgett (praca **P3**). Lipidy i proteiny są fundamentalnymi składnikami błon komórkowych, w związku z czym badania nad ich wzajemnym oddziaływaniem stanowią podstawę w rozumieniu funkcjonowania membran biologicznych. Ponadto, monomolekularne filmy lipidowe i lipidowo-proteinowe są jednym z niewielu laboratoryjnych modeli membran biologicznych, dających szerokie możliwości obserwacji i opisu różnych aspektów funkcjonowania membran komórkowych.

Tematyką monomolekularnych filmów Langmuira zajmowałam się przez kolejne lata, stosując najnowsze metody pomiarowe i poznając nowe zastosowania tych badań (prace **P2, P5, P6, P8, P14, P16, P21, P22** i **P23**). Podczas 1,5-letniego pobytu typu "post-doc" w Japonii badałam oddziaływanie pomiędzy warstwami glikolipidowymi przeniesionymi techniką Langmuira-Blodgett na powierzchnię miki (praca **P4**). Pomiary oddziaływań

między grupami polarnymi niejonowego glikolipidu prowadziłam przy użyciu aparatu do pomiaru sił powierzchniowych (Surface Forces Apparatus, SFA).

Jednym z ciekawszych kierunków prowadzonych przeze mnie badań jest wykorzystanie techniki filmów Langmuira do badania amfifilowych związków makrocyklicznych, tj. kaliksarenów bądź eterów koronowych. Cechą charakterystyczną tych związków jest zdolność do selektywnego i specyficznego oddziaływania z jonami metali. Posiadają również zdolność rozpoznawania indywidualnych chemicznych i ich selektywnego transportu. Stosuje się je jako bioreceptory w membranach biologicznych, a z uwagi na swoje własności jonoforetyczne, stały się wygodnym narzędziem do opracowania modelu kanałów jonowych w błonach biologicznych. Projektowanie takich modeli molekularnych pozwala na opis podstawowych procesów towarzyszących błonom biologicznym. Wyniki badań przeprowadzonych dla dwóch oryginalnych amfifilowych pochodnych eterów koronowych (1,1'-dioksy-3,3'-ditio-14-crown) pozwoliły na opracowanie nowego modelu syntetycznego jonoforu membranowego (prace **P7** i **P9**). Wbudowanie jonoforu w membranę lipidową, na dalszym etapie badań, pozwoliło na opis parametrów związanych z selektywnym transportem jonów przez błony biologiczne.

Kolejnym tematem, pozostającym w kręgu mojego zainteresowania, są badania nad nowoczesnymi lekami, będącymi przyszłością w leczeniu bólu lub w terapii przeciwdrobnoustrojowej. Strategicznym celem prowadzonych badań jest opracowanie nowoczesnych materiałów, pozwalających na podjęcie skutecznego leczenia i minimalizację efektów ubocznych. Przedmiotem badań były niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) z grupy oksykamów, powszechnie stosowane środki przeciwbólowe i przeciwzapalne (prace **P10**, **P13** i **P15**). Obecne na rynku NLPZ wywołują wiele charakterystycznych działań niepożądanych, głównie ze strony przewodu pokarmowego. W związku z tym badania nad udoskonaleniem NLPZ są niezwykle istotne. W badaniach wykorzystane zostało zjawisko kompleksowania inkluzyjnego do modyfikacji struktury i własności fizykochemicznych meloksykamu, najczęściej stosowanego oksykamu. Przeprowadzone zostały badania fizykochemiczne i enzymatyczne nad wpływem leków i ich kompleksów inkluzyjnych,  $\beta$ -cyklodekstryna/lek na organizację modelowych błon komórkowych.

W badaniach mających na celu opracowanie nowych terapii antybakteryjnych zastosowana została kolistyna, antybiotyk z grupy polimyksyn (praca **P19**), a w innym przypadku dwa peptydy o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, wyizolowane z mleka krowiego (praca **P12**). Badania dla tych związków, przeprowadzone zostały pod kątem ich powinowactwa do membran lipidowych i oddziaływań z poszczególnymi składnikami membran. W nurt prac o profilu biomedycznym wpisują się również badania wykonane dla saponin, związków powierzchniowo aktywnych pochodzenia roślinnego (praca **P18**), oraz badania przeprowadzone dla trzech fotosensybilizatorów, będących pochodnymi chloryn (praca **P11**). Fotosensybilizatory są związkami stosowanymi w terapii fotodynamicznej, szczególnie zalecanej w chorobach nowotworowych. Ujemną stroną obecnie stosowanych fotosensybilizatorów jest ich stosunkowo niskie powinowactwo do komórek rakowych i zbyt długi czas akumulacji w organizmie człowieka. Wykonane badania pozwoliły na



określenie warunków mieszalności badanych związków z lipidami oraz możliwości ich akumulacji w błonie komórkowej.

Ponadto, od roku 2007 prowadzę badania, których celem jest poznanie zależności pomiędzy strukturą membran lipidowych, a aktywnością katalityczną lipaz/fosfolipaz i wykorzystanie tych procesów do tworzenia mechanizmów rozpoznania molekularnego w dwuwymiarowych filmach powierzchniowych (prace **P6**, **P10**, **P15**, **P17** i **P24**). Membrany biologiczne są selektywnie przepuszczalnymi dwuwarstwami fosfolipidowymi, które umożliwiają transport danej cząsteczki pomiędzy wnętrzem komórki, a jej zewnętrznym otoczeniem. Własności membran mogą być modyfikowane przez enzymy np. lipazy i fosfolipazy, które są enzymami lipolitycznymi, wszechobecnymi w organizmach żywych, katalizującymi hydrolizę wiązań estrowych odpowiednio w glicerydach i fosfoglicerydach. Działają na granicy faz wyznaczonej przez struktury lipidowe. Cechą charakterystyczną lipaz i fosfolipaz jest wyższa aktywność katalityczna w stosunku do substratów zagregowanych, niż monomerycznych. Aktywność powierzchniowa fosfolipaz zależy zarówno od struktury chemicznej cząsteczek substratów (lipidów/fosfolipidów), jak i od ich organizacji w błonach komórkowych. Te własności enzymów, jak ich regio-, stereo- i acylospecyficzność sugerują, że można je wykorzystać w preparatyce membran lipidowych. Dla przykładu reakcje katalizowane przez fosfolipazę A2 (PLA2) prowadzą do zmiany własności hydrofobowych warstwy fosfolipidowej na skutek uwolnienia lipofilowych kwasów tłuszczowych. Te własności fosfolipaz zostały w sposób zamierzony wykorzystane do modyfikacji warstw lipidowych. Można oczekiwać, że enzymatycznie zmodyfikowane materiały znajdą zastosowanie w sensorach molekularnych.

### 3.5. Udział w międzynarodowych konferencjach naukowych

#### Wystąpienia ustne

1. **B. Korchowiec**, T. Baba, H. Minamikawa, M. Hato *pH dependence on glycolipid head group interactions: surface force characteristic of 1,3-di-O-phytanyl-2-O-(β-D-maltotriosyl)glycerol*, 14<sup>th</sup> Surfactants In Solution Symposium, Barcelona **2002**, Hiszpania
2. E. Rogalska, **B. Korchowiec**, A. Ben Salem, Y. Corvis, J.-B. Regnouf de Vains, J. Korchowiec, *Calixarene – lipid monolayers: towards enzymatic engineering of lipid membranes*, 3<sup>rd</sup> International Workshop on Surface Modification for Chemical and Biochemical sensing (SMCBS'2007), Włodowice **2007**, Polska
3. Y. Corvis, **B. Korchowiec**, J. Korchowiec and E. Rogalska, *Complexation in Langmuir films formed with amphiphilic crown ether*, 17<sup>th</sup> International Symposium on Surfactants in Solution (SIS), Berlin **2008**, Niemcy
4. J. Korchowiec, **B. Korchowiec** and E. Rogalska, *Interaction of sugar-based amphiphilic 14-member macrocycles with metal ions*, Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC 2008), Szanghaj **2008**, Chiny

5. **B. Korchowiec**, E. Rogalska, *Phospholipid monolayers as tools for studying health-related effects of biologically active molecules*, 4<sup>th</sup> International Workshop on Vibrational Spectroscopy of Thin Films (VSM4), Poczdam **2009**, Niemcy
6. E. Rogalska, **B. Korchowiec**, M. Orlof, G. Sautrey, J. Korchowiec, J.-B. Regnouf de Vains *Tailor-made amphiphilic calix[4]arene derivatives with adjusted physicochemical and biological properties*, XXI International Symposium on Bioelectrochemistry and Bioenergetics (BES), Kraków **2011**, Polska
7. E. Rogalska, **B. Korchowiec**, J. Korchowiec *Taylor-made Langmuir films with adjusted physicochemical and biological properties*, 6<sup>th</sup> International Conference on Surfaces, Coatings and Nano-Structured Materials, (NANOSMAT 2011), Kraków **2011**, Polska
8. J. Korchowiec, A. Stachowicz, **B. Korchowiec**, M. Hato, E. Rogalska *Molecular modeling studies of glycolipid-cholesterol monolayers*, Konferencja Użytkowników Komputerów Dużej Mocy - KU KDM'12 Zakopane **2012**, Polska
9. B. Maherani, E. Arab-Tehrany, **B. Korchowiec**, E. Rogalska, M. Linder *Effect of calcein on model lipid membranes*, 103<sup>rd</sup> AOCs Annual Meeting & Expo, Long Beach **2012**, USA
10. E. Rogalska, **B. Korchowiec** *Membrane activity of chosen antibacterial, transfection and anti-inflammatory drugs as a possible reason for their biological effects*, 14<sup>th</sup> International Conference on Organized Molecular Films (LB14) Paryż **2012**, Francja
11. J. Korchowiec, A. Stachowicz, **B. Korchowiec**, E. Rogalska *Molecular modeling studies of model monolayers – static point charge and polarizable charge approaches*, 14<sup>th</sup> International Conference on Organized Molecular Films (LB14) Paryż **2012**, Francja
12. J. Korchowiec, A. Stachowicz, **B. Korchowiec**, E. Rogalska *Molecular modeling studies of model monolayers*, Modeling and Design of Molecular Materials, Wrocław **2012**, Polska
13. E. Rogalska, **B. Korchowiec**, J. Korchowiec *Novel amphiphilic derivatives conceived as potential drugs: the mechanism of action revealed in Langmuir films*, 20<sup>th</sup> International Symposium on Surfactants in Solution (SIS), Coimbra **2014**, Portugalia
14. J. Korchowiec, **B. Korchowiec**, E. Rogalska *Calixarenes in membrane environment – charge sensitivity studies*, 20<sup>th</sup> International Symposium on Surfactants in Solution (SIS), Coimbra **2014**, Portugalia
15. E. Rogalska, **B. Korchowiec**, J. Korchowiec *In search of new synthetic antibacterials interacting with cell membranes. Langmuir film and molecular dynamics studies*, 21<sup>st</sup> Ostwald-Kolloquium, Berlin **2015**, Niemcy
16. A. Stachowicz-Kuśnierz, J. Korchowiec, **B. Korchowiec**, S. Trojan *The influence of air pollutants on structure and function of lung surfactant*, Modeling and Design of Molecular Materials, Trzebnica **2016**, Polska
17. J. Korchowiec, S. Trojan, A. Stachowicz-Kuśnierz, **B. Korchowiec** *Benzo[a]pyrene in membrane environment – molecular dynamics studies*, 16<sup>th</sup> International Conference on Organized Molecular Films (LB16), Helsinki **2016**, Finlandia
18. E. Rogalska, **B. Korchowiec**, M. Gorczyca, J. Korchowiec, J. Rubio-Magnieto, A. H. Lotfallah, S. V. Luis *Structure - membrane activity relationship in a family of peptide-*

*based gemini amphiphiles: an insight from experimental and theoretical model systems*, 16<sup>th</sup> Physical Chemistry Conference (CPC16), Nancy 2016, Francja

### Postery konferencyjne

1. M. Paluch, **B. Korchowicz** *Surface tension and surface potential of aqueous cationic surfactant mixtures*, 7<sup>th</sup> European Colloid and Interface Society Conference, Bristol **1993**, Anglia
2. **B. Korchowicz**, M. Paluch *Influence of water subphase on stearic acid monolayers properties*, 8<sup>th</sup> European Colloid and Interface Society Conference, Montpellier **1994**, Francja
3. G. Gabrielli, **B. Korchowicz**, M. Puggelli *A study of the lipid-protein interactions in biological membranes*, 9<sup>th</sup> European Colloid and Interface Society Conference, Barcelona **1995**, Hiszpania
4. **B. Korchowicz**, M. Paluch *Temperature and subphase influence on mixed biosurfactant monolayers formation*, 10<sup>th</sup> European Colloid and Interface Society Conference, Turku **1996**, Finlandia
5. **B. Korchowicz**, M. Paluch *Miscibility of cholesterol in dipalmitoylphosphatidylethanolamine monolayers*, 17<sup>th</sup> European Colloid and Interface Society Conference, Florencja, **2003**, Włochy
6. **B. Korchowicz**, A. Ben Salem, J.-B. Regnouf de Vains, E. Rogalska *Langmuir monolayers of novel podands based on calixarene and  $\beta$ -lactam: Interactions with a bacteria cell wall phospholipid*, 20<sup>th</sup> Conference of the European Colloid and Interface Society and 18<sup>th</sup> European Chemistry at Interfaces Conference, Budapeszt **2006**, Węgry
7. A. Olszewska, K. Więclaw, **B. Korchowicz** *Thermodynamic characterization of mixed Langmuir monolayers of 1,3-di-O-phytanyl-2-O-( $\beta$ -D-maltotriosyl)glycerol and sterols*, Functional Interfaces – Theory and Experiment & SURUZ Workshop: Surfactants and Dispersed Systems, Kraków **2007**, Polska
8. K. Więclaw, **B. Korchowicz** *Mixed Langmuir monolayers of archaeal glycolipid and membrane phospholipids*, Functional Interfaces – Theory and Experiment & SURUZ Workshop: Surfactants and Dispersed Systems, Kraków **2007**, Polska
9. **B. Korchowicz**, Y. Corvis, C. Feidt, Y. Guiavarch, C. Corbier, E. Rogalska *Interactions of polyaromatic hydrocarbons with phospholipid monolayers used as models of biological membranes*, 12<sup>th</sup> International Conference on Organized Molecular Films (LB-12), Kraków **2007**, Polska
10. **B. Korchowicz**, Y. Corvis, G. Brezesinski, E. Rogalska *Monitoring of enzymatic lipolysis in Langmuir monolayers used as model biological membranes*, 12<sup>th</sup> International Conference on Organized Molecular Films (LB-12), Kraków **2007**, Polska
11. **B. Korchowicz**, Y. Corvis, A. B. Salem, J. B. Regnouf de Vains, J. Korchowicz, E. Rogalska *Calixarene based prodrugs: A study on the interactions with phospholipid monolayers*, 12<sup>th</sup> International Conference on Organized Molecular Films (LB-12), Kraków **2007**, Polska

12. K. Więclaw, A. Olszewska, **B. Korchowiec**, Y. Corvis, E. Rogalska *Impact of sterol structure on the lipid domain formation in model membranes*, 12<sup>th</sup> International Conference on Organized Molecular Films (LB-12), Kraków **2007**, Polska
13. K. Więclaw, M. Paluch and **B. Korchowiec**, *Influence of lipid headgroups structure on interactions between glycolipid and phospholipids in Langmuir monolayers*, 12<sup>th</sup> International Conference on Organized Molecular Films (LB-12), Kraków **2007**, Polska
14. J. Korchowiec, **B. Korchowiec** and E. Rogalska, *Interaction of sugar-based amphiphilic 14-member macrocycles with metal ions*, Current Trends in Theoretical Chemistry V (CTTC V), Kraków **2008**, Polska
15. **B. Korchowiec**, Y. Corvis, J. Korchowiec, W. Priebe and E. Rogalska *Complexation of metal ions in Langmuir films formed with a novel class of amphiphilic 14-member macrocycles*, 17<sup>th</sup> International Symposium on Surfactants in Solution (SIS), Berlin **2008**, Niemcy
16. **B. Korchowiec**, E. Rogalska *Interactions of polyaromatic hydrocarbons with phospholipid monolayers used as models of biological membranes. An insight in the toxicity of phenantrene, anthracene, pyrene, chrysene and benzo[a]pyrene*, 17<sup>th</sup> International Symposium on Surfactants in Solution (SIS), Berlin **2008**, Niemcy
17. K. Więclaw, **B. Korchowiec**, and E. Rogalska, *Inclusion complexes of meloxicam and beta-cyclodextrin: the effect on the organization of monomolecular lipid film*, 17<sup>th</sup> International Symposium on Surfactants in Solution (SIS), Berlin **2008**, Niemcy
18. K. Więclaw, **B. Korchowiec**, H. Guermouche, J. Korchowiec and E. Rogalska, *Improvement of meloxicam bioavailability: inclusion of meloxicam in beta-cyclodextrin*, 17<sup>th</sup> International Symposium on Surfactants in Solution (SIS), Berlin **2008**, Niemcy
19. **B. Korchowiec**, E. Rogalska *Interfacial approach to polyaromatic hydrocarbon toxicity: phospholipid monolayer response to phenantrene, anthracene, pyrene, chrysene and benzo[a]pyrene*, 22<sup>nd</sup> Conference of the European Colloid and Interface Society, Kraków **2008**, Polska
20. **B. Korchowiec**, Y. Corvis, J. Korchowiec, W. Priebe, E. Rogalska *Cation complexation in Langmuir films formed with two amphiphilic dioxadithia crown ethers*, 22<sup>nd</sup> Conference of the European Colloid and Interface Society, Kraków **2008**, Polska
21. K. Więclaw, **B. Korchowiec**, J. Korchowiec and E. Rogalska, *Molecular inclusion of meloxicam in cyclodextrin and their interaction with lipid monolayers*, 22<sup>nd</sup> Conference of the European Colloid and Interface Society, Kraków **2008**, Polska
22. K. Więclaw, K. Kędra-Królik, **B. Korchowiec**, P. Gierycz, E. Rogalska, *Interfacial studies of the nanostructured calcite crystals covered with fatty acid and phospholipids layers*, 4<sup>th</sup> International Workshop on Vibrational Spectroscopy of Thin Films (VSM4), Poczdam **2009**, Niemcy
23. **B. Korchowiec**, J. Gravier, R. Schneider, E. Rogalska *Interaction of three chlorin based photosensitizers with phospholipid model membranes*, 4<sup>th</sup> International Workshop on Vibrational Spectroscopy of Thin Films (VSM4), Poczdam **2009**, Niemcy

24. K. Więclaw, **B. Korchowiec**, E. Rogalska, *Effect of oxicam NSAIDs on the properties of phospholipids model membranes*, 4<sup>th</sup> International Workshop on Vibrational Spectroscopy of Thin Films (VSM4), Poczdam **2009**, Niemcy
25. G. Sautrey, **B. Korchowiec**, J.-B. Regnoul de Vains, E. Rogalska *Antimicrobial calixarene derivatives in phospholipid model membranes*, 4<sup>th</sup> International Workshop on Vibrational Spectroscopy of Thin Films (VSM4), Poczdam **2009**, Niemcy
26. **B. Korchowiec**, K. Czapla, E. Rogalska *Influence of three oxicam drugs on the properties and enzymatic lipolysis of model membranes*, 4<sup>th</sup> International Workshop on Surface Modification for Chemical and Biochemical sensing (SMCBS'2009), Przegorzały **2009**, Polska
27. **B. Korchowiec**, M. Orlof, G. Sautrey, J.-B. Regnoul de Vains, E. Rogalska, *Selective complexation of inorganic cations with two amphiphilic calixarene derivatives in Langmuir films*, 4<sup>th</sup> International Workshop on Surface Modification for Chemical and Biochemical sensing (SMCBS'2009), Przegorzały **2009**, Polska
28. K. Czapla, **B. Korchowiec**, E. Rogalska, *The oxicam drugs: an influence on the phospholipase A2 activity in lipid monolayers*, US-Poland Workshop & Summer School on Nanoscale Phenomena in Materials and at Interfaces, Kraków **2010**, Polska
29. M. Orlof, **B. Korchowiec**, G. Sautrey, J. Korchowiec, J.-B. Regnoul de Vains, E. Rogalska, *The mechanism of metal cation binding in two amphiphilic calixarene derivatives: a Langmuir film and molecular modeling study*, US-Poland Workshop & Summer School on Nanoscale Phenomena in Materials and at Interfaces, Kraków **2010**, Polska
30. K. Czapla, **B. Korchowiec**, E. Rogalska, *Interfacial activity of the oxicam drugs towards lipid monolayers*, 24<sup>th</sup> Conference of the European Colloid and Interface Society, Praga **2010**, Republika Czeska
31. K. Czapla, M. Orlof, M. Paluch, **B. Korchowiec**, E. Rogalska, *Interactions between synthetic archaeal glycolipid and phospholipids in Langmuir films*, 24<sup>th</sup> Conference of the European Colloid and Interface Society, Praga **2010**, Republika Czeska
32. E. Jarek, M. Krzan, A. Pajor, M. Orlof, K. Czapla, L. Szyk-Warszyńska, **B. Korchowiec**, P. Warszyński *Enzymes as nanotools – analysis of the enzymatic reaction occurring in phospholipid layers at liquid/gas and liquid/solid interfaces*, XLIII Ogólnopolskie Kolokwium Katalityczne, Kraków **2011**, Polska
33. **B. Korchowiec**, J. Korchowiec, M. Hato, E. Rogalska *Physicochemical and molecular dynamics studies of glycolipid-cholesterol monolayers*, XXI International Symposium on Bioelectrochemistry and Bioenergetics (BES), Kraków **2011**, Polska
34. **B. Korchowiec**, K. Czapla, M. Orlof, E. Rogalska *Enzymatic lipolysis in model lipid membranes modified by oxicams*, XXI International Symposium on Bioelectrochemistry and Bioenergetics (BES), Kraków **2011**, Polska
35. M. Orlof, **B. Korchowiec**, G. Sautrey, M. Mourer, J.-B. Regnoul de Vains, and E. Rogalska *Interactions of the antibacterial para-guanidinoethyl-calix[4]arene with phospholipid monolayers*, XXI International Symposium on Bioelectrochemistry and Bioenergetics (BES), Kraków **2011**, Polska
36. M. Orlof, **B. Korchowiec**, G. Sautrey, J. Korchowiec, J.-B. Regnoul de Vains, E. Rogalska *A Langmuir film study on the miscibility of two nalidixate calixarene*

- derivatives with cholesterol*, XXI International Symposium on Bioelectrochemistry and Bioenergetics (BES), Kraków **2011**, Polska
37. E. Rogalska, **B. Korchowiec**, J. Korchowiec, M. Hato *Physicochemical and molecular modeling studies of glycolipid-cholesterol monolayers*, 8<sup>th</sup> Gerli Lipidomics Meeting: Membranes and Bioactive Lipids, Lyon **2011**, Francja
  38. E. Rogalska, **B. Korchowiec** *The effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on phospholipid monolayers and on phospholipase A2 activity*, 8<sup>th</sup> Gerli Lipidomics Meeting: Membranes and Bioactive Lipids, Lyon **2011**, Francja
  39. M. Gorczyca, **B. Korchowiec**, J.-B. Regnouf de Vains, E. Rogalska *Antimicrobial calixarene derivative in phospholipid membrane environment*, 5<sup>th</sup> International Workshop Bubble and Drop Interfaces, B&D 2012, Kraków **2012**, Polska
  40. **B. Korchowiec**, J. Korchowiec, J.-B. Regnouf de Vains, E. Rogalska *Molecular organization of antimicrobial nalidixate calixarene conjugates in phospholipid model membrane probed by molecular dynamics simulation and Langmuir monolayer study*, 14<sup>th</sup> International Conference on Organized Molecular Films (LB14) Paryż **2012**, Francja
  41. M. Gorczyca, **B. Korchowiec**, J.-B. Regnouf de Vains, E. Rogalska *Interaction of the p-tert-butylcalix[4]arene derivative with 1,2-dilauroyl-sn-glycero-3-phosphocholine. A Langmuir monolayer study*, 14<sup>th</sup> International Conference on Organized Molecular Films (LB14) Paryż **2012**, Francja
  42. M. Gorczyca, **B. Korchowiec**, J. Rubio-Magnieto, E. Rogalska *Effect of the length of the central spacer of gemini amphiphilic pseudopeptides on the properties of model lipid membrane*, 14<sup>th</sup> International Conference on Organized Molecular Films (LB14) Paryż **2012**, Francja
  43. M. Orlof, **B. Korchowiec**, G. Sautrey, J.-B. Regnouf de Vains, E. Rogalska *Interactions of the antibacterial para-guanidinoethylcalix[4]arene trifluoroacetate salt (CX1) with phospholipid monolayers*, 14<sup>th</sup> International Conference on Organized Molecular Films (LB14) Paryż **2012**, Francja
  44. M. Orlof, **B. Korchowiec**, J. Rubio-Magnieto, S. V. Luis, G. Sautrey, E. Rogalska *Effects of gemini amphiphilic pseudopeptides on model lipid membranes. A Langmuir monolayer study*, 14<sup>th</sup> International Conference on Organized Molecular Films (LB14) Paryż **2012**, Francja
  45. M. Gorczyca, S. Trojan, **B. Korchowiec**, J. Korchowiec, J. Rubio-Magnieto, E. Rogalska *The effect of gemini amphiphilic pseudopeptides upon phospholipid membranes. A Langmuir monolayer and molecular dynamics study*, Current Trends in Theoretical Chemistry VI, Kraków **2013**, Polska
  46. M. Gorczyca, **B. Korchowiec**, J. Korchowiec, J. Rubio-Magnieto, E. Rogalska *Interaction of gemini amphiphilic pseudopeptides with phospholipids. A PM-IRRAS study*, XII<sup>th</sup> International Conference on Molecular Spectroscopy: From Molecules to Nano- and Biomaterials, Kraków – Biańska Tatrzańska **2013**, Polska
  47. M. Orlof, **B. Korchowiec**, M. Paluch, G. Sautrey, J.-B. Regnouf de Vains, E. Rogalska *PM-IRRAS and Langmuir film studies on the interaction of two nalidixate calixarene derivatives with cholesterol*, XII<sup>th</sup> International Conference on Molecular Spectroscopy: From Molecules to Nano- and Biomaterials, Kraków – Biańska Tatrzańska **2013**, Polska

48. M. Orlof, **B. Korchowiec**, J. Korchowiec, G. Sautrey, J.-B. Regnouf de Vains, E. Rogalska *Membrane activity of the antibacterial tetra-*p*-guanidinoethylcalix[4]arene. A PM-IRRAS study*, XII<sup>th</sup> International Conference on Molecular Spectroscopy: From Molecules to Nano- and Biomaterials, Kraków – Białka Tatrzańska **2013**, Polska
49. **B. Korchowiec**, J. Korchowiec, M. Gorczyca, J.-B. Regnouf de Vains, E. Rogalska *Molecular organization of nalidixate conjugated calixarenes in bacterial model membranes*, 20<sup>th</sup> International Symposium on Surfactants in Solution (SIS), Coimbra **2014**, Portugalia
50. **B. Korchowiec**, M. Orlof, J.-B. Regnouf de Vains, E. Rogalska *Phospholipid chain structure: A determinant of the interaction with tetra-*p*-guanidinoethylcalix[4]arene*, 20<sup>th</sup> International Symposium on Surfactants in Solution (SIS), Coimbra **2014**, Portugalia
51. M. Gorczyca, **B. Korchowiec**, J. Rubio-Magnieto, S. V. Luis, E. Rogalska *Influence of pH on the properties of gemini amphiphilic pseudopeptide monolayers at the air-water interface*, 20<sup>th</sup> International Symposium on Surfactants in Solution (SIS), Coimbra **2014**, Portugalia
52. M. Gorczyca, **B. Korchowiec**, J. Korchowiec, S. Trojan, E. Rogalska *Molecular dynamics simulation of phosphatidylglycerol and cardiolipin Langmuir monolayer*, 20<sup>th</sup> International Symposium on Surfactants in Solution (SIS), Coimbra **2014**, Portugalia
53. M. Gorczyca, **B. Korchowiec**, J. Korchowiec, K. Augustyniak, J.-B. Regnouf de Vains, E. Rogalska *Investigation of the interaction between phospholipids and tetra-*p*-guanidino-ethylcalix[4]arene having antibacterial activity*, 15<sup>th</sup> European Student Colloid Conference, Kraków **2015**, Polska
54. M. Janikowska, **B. Korchowiec**, M. Gorczyca, K. Wojszko, S. Trojan, M. Henry, E. Rogalska *Action of selected saponins on biological model membranes*, 15<sup>th</sup> European Student Colloid Conference, Kraków **2015**, Polska
55. S. Trojan, M. Ustarbowska, **B. Korchowiec**, M. Janikowska, J.-P. Joly, E. Rogalska *The role of chain unsaturation in the formation of organized molecular films of crown ether - modified phospholipid monolayers*, 15<sup>th</sup> European Student Colloid Conference, Kraków **2015**, Polska
56. S. Trojan, **B. Korchowiec**, J.-P. Joly, J. Korchowiec, E. Rogalska *Interactions of amphiphilic crown ether with metal ions in Langmuir films*, 15<sup>th</sup> European Student Colloid Conference, Kraków **2015**, Polska
57. **B. Korchowiec**, M. Orlof, J. Korchowiec, J.-B. Regnouf de Vains, E. Rogalska *Mixed nalidixate calixarene derivative - cholesterol monolayers. Langmuir film and molecular dynamics studies*, 21<sup>st</sup> Ostwald-Kolloquium, Berlin **2015**, Niemcy
58. M. Gorczyca, **B. Korchowiec**, J. Korchowiec, J.-B. Regnouf de Vains, E. Rogalska *Insight into the mechanism of antibacterial activity of tetra-*p*-guanidinoethylcalix[4]arene. An experimental and molecular dynamics study*, XIII<sup>th</sup> International Conference on Molecular Spectroscopy: From Molecules to Molecular Materials, Biological Molecular Systems and Nanostructures, Wrocław **2015**, Polska
59. **B. Korchowiec**, M. Gorczyca, E. Rogalska, J.-B. Regnouf de Vains, J. Korchowiec *The selective interaction of cationic tetra-*p*-guanidinoethylcalix[4]arene with lipid*

*membrane. Theoretical and experimental model studies*, 16<sup>th</sup> International Conference on Organized Molecular Films (LB16) Helsinki **2016**, Finlandia

60. M. Janikowska, K. Kwiecińska, S. Trojan, **B. Korchowiec**, J. Korchowiec *The affinity of selected monodesmosidic saponins to cholesterol monolayer*, 16<sup>th</sup> International Conference on Organized Molecular Films (LB16) Helsinki **2016**, Finlandia
61. S. Trojan, A. Stachowicz-Kuśnierz, M. Janikowska, **B. Korchowiec**, J. Korchowiec *The influence of benzo[a]pyrene on model pulmonary surfactant monolayers composed of phosphatidylcholine and phosphatidylglycerol*, 16<sup>th</sup> International Conference on Organized Molecular Films (LB16) Helsinki **2016**, Finlandia
62. M. Janikowska, K. Kwiecińska, **B. Korchowiec**, J. Korchowiec *Modeling the adsorption of digitonin to cholesterol and diosgenin monolayers*, Current Trends in Theoretical Chemistry VII, Kraków **2016**, Polska
63. S. Trojan, A. Stachowicz-Kuśnierz, **B. Korchowiec**, J. Korchowiec *The influence of benzo[a]pyrene on mixed phosphatidylcholine/phosphatidylglycerol monolayers*, Current Trends in Theoretical Chemistry VII, Kraków **2016**, Polska
64. A. Stachowicz-Kuśnierz, J. Korchowiec, **B. Korchowiec**, S. Trojan *The influence of air pollutants on structure and function of lung surfactant*, Current Trends in Theoretical Chemistry VII, Kraków **2016**, Polska

### 3.6. Seminaria wygłoszone w ośrodkach zagranicznych

1. **B. Korchowiec** *Surface tension and surface potential of aqueous cationic surfactant mixtures*  
Department of Physical Chemistry, University of Florence, Włochy, 1994
2. **B. Korchowiec** *Thermodynamic and spectroscopic properties of mixtures of  $\beta$ -lactoglobulin and dioleoylphosphatidylcholine*  
National Institute of Materials and Chemical Research, Japonia, 1999

## 4. WYKAZ REALIZOWANYCH PROJEKTÓW BADAWCZYCH

---

### Kierownik projektu

1. Projekt badawczy OPUS 4 (2012/07/B/ST5/00890) *Antybakteryjne nośniki leków oparte na kaliksarenach*, **2013-2016**, finansowany przez Narodowe Centrum Nauki, Wydział Chemii UJ, Kraków.

### Wykonawca w projekcie

2. Projekt promotorski (3 T09A 073 11) *Badanie oddziaływań w lipidowo-lipidowych monowarstwach na granicy faz woda/powietrze*, **1996-1997**, realizowany ze środków KBN; Kraków, Wydział Chemii UJ.
3. Projekt badawczy *Physical properties of glycolipid/membrane protein assemblies*, **1998-1999** finansowany przez AIST, MITI, Japonia; National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Tsukuba.



4. Sieć naukowa (Contract No INCO-CT-2003-003355) *Scientific Network – Surfactants and Dispersed Systems in Theory and Practice (SURUZ) 2004-2007*, finansowana z funduszy 6 Programu Ramowego Unii Europejskiej; Kraków, Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN.
5. Projekt specjalny (1206/GDR/2007/03) *Nanoinżynieria enzymatyczna selektywnie przepuszczalnych membran, 2007-2010*, finansowany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Kraków, Wydział Chemii UJ.
6. Projekt POLONIUM (7077/R07/R08) *Teoretyczne modelowanie kompleksów inkluzyjnych cyklodekstryn i związków organicznych. Wyznaczenie optymalnych parametrów pól siłowych opisujących kompleksy inkluzyjne dla potrzeb mechaniki i dynamiki molekularnej, 2007-2008*, finansowany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Uniwersytet w Metz i Wydział Chemii UJ, Kraków.
7. Projekt badawczy *Etudes des interactions entre polluants organiques persistants de type hydrocarbures aromatiques polycycliques et membranes phospholipidiques modèles, 2007-2008*, finansowany przez Region Lotaryngii w ramach akcji "Accueil de chercheurs de renommée internationale", URAPA, INRA-INPL-UHP, Faculté des Sciences et Techniques; Uniwersytet Henri Poincaré w Nancy.
8. Projekt POLONIUM (7869/R09/R10) *Regulacja zawartości cholesterolu w membranach lipidowych, 2009-2010*, finansowany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego, Uniwersytet Henri Poincaré Nancy i Wydział Chemii UJ, Kraków.
9. Projekt badawczy OPUS 7 (2014/13/B/ST4/04995) *Zmiany strukturalne w błonie pęcherzyków płucnych wywołane peroksydacją lipidów i zanieczyszczeniami atmosferycznymi: teoretyczne i eksperymentalne badania modelowe, 2015-2018*, finansowany przez Narodowe Centrum Nauki, Wydział Chemii UJ, Kraków.
10. Projekt badawczy *Remodeling of neuronal membranes by Alzheimer's disease risk factors: Probing impact on vulnerability to amyloid stress through molecular dynamics simulations and biological validation, 2016*, finansowany przez AAP Sciences Médicales, Uniwersytet Lotaryński, Nancy.

## 5. DOŚWIADCZENIA NAUKOWE ZDOBYTE ZA GRANICĄ

---

1. 3-miesięczny staż naukowy, Uniwersytet we Florencji (grupa Prof. G. Gabrielli), Włochy, 1994
2. 1,5-letni pobyt naukowy typu "post-doc", Instytut Badań Materiałowych i Chemicznych w Tsukubie (National Institute of Materials and Chemical Research), Japonia (grupa Dr M. Hato), 1997-1999
3. 2-miesięczny staż naukowy, Uniwersytet Henri Poincaré w Nancy (grupa Prof. E. Rogalskiej), Francja, 2005
4. 2-miesięczny staż naukowy, Uniwersytet w Metz (grupa Prof. M. Rogalskiego), Francja, 2006
5. Jedno- lub kilkumiesięczne pobyty w ramach stałej współpracy, Uniwersytet Lotaryński w Nancy (grupa Prof. E. Rogalskiej), Francja, 2007, 2008, 2009, 2010, 2013, 2014, 2015, 2016

6. Krótkoterminowy wyjazd badawczy, Instytut Chemii Fizycznej im. J. Heyrovskiego w Pradze (Dr hab. Łukasz Ćwiklik), Republika Czeska, 2015

## **6. NAGRODY I WYRÓŻNIENIA**

---

1. Stypendium dla młodych naukowców wspierające udział w międzynarodowej konferencji, Fundacja im. Stefana Batorego, 1993
2. Stypendium Fundacji im. Bolesława Ludwika Dunicza, 1994
3. Zespołowa Nagroda Rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego za działalność naukową, 2008
4. Stypendium naukowe przyznane przez Francuski Ośrodek Badań Naukowych (CNRS), 2009
5. Zespołowa Nagroda Rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego za działalność naukową, 2012
6. Zespołowa Nagroda Rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego za działalność naukową, 2014

## **7. WSPÓLPRACA NAUKOWA**

---

1. Uniwersytet we Florencji, Wydział Chemii Fizycznej, Florencja, Włochy; Prof. Gabriella Gabrielli, Prof. Marta Puggelli
2. Instytut Badań Materiałowych i Chemicznych, Wydział Fizyki Polimerów, Laboratorium Inżynierii Powierzchni, Tsukuba, Japonia; Dr Masakatsu Hato
3. Uniwersytet Lotaryński, Wydział Nauk Przyrodniczych, Laboratorium Struktury i Reaktywności Złożonych Systemów Molekularnych, Nancy, Francja, Prof. Ewa Rogalska
4. Uniwersytet Lotaryński, Wydział Farmaceutyczny, Laboratorium Syntezy Leków Supramolekularnych, Nancy, Francja; Prof. Jean-Bernard Regnouf de Vains
5. Uniwersytet Jaume, Wydział Chemii Nieorganicznej i Organicznej, Castellon, Hiszpania; Prof. Santiago V. Luis
6. Instytut Chemii Fizycznej im. J. Heyrovskiego, Laboratorium Obliczeniowe Biofizyki Molekularnej, Praga, Republika Czeska; Dr hab. Łukasz Ćwiklik
7. Uniwersytet Jagielloński, Zakład Chemii Teoretycznej, Grupa Teorii Reaktywności Chemicznej, Kraków, Polska; Prof. Jacek Korchowiec

## 8. PRACE EKSPERCKIE

---

### 8.1. Recenzje publikacji w czasopismach z bazy JCR

1. Phys. Chem. Chem. Phys. (1)
2. Colloids Surf. A (>10)
3. Anal. Chim. Acta (1)
4. Acta Phys. Pol., A (1)
5. Beilstein J. Nanotech. (1)
6. J. Mol. Liq. (1)
7. Langmuir (1)

### 8.2. Ocena wniosków grantowych

1. Narodowe Centrum Nauki OPUS 4 (1)
2. Narodowe Centrum Nauki PRELUDIUM 9 (1)

## 9. WYKAZ NAJWAŻNIEJSZYCH OSIĄGNIĘĆ W PRACY DYDAKTYCZNEJ

---

### 9.1. Wykaz prowadzonych zajęć dydaktycznych

1. *Chemia fizyczna* – laboratorium (kierunek Chemia, studia I stopnia), od 1990
2. *Chemia fizyczna* – laboratorium (kierunek Biotechnologia i Biologia, I rok studiów), 1999-2003
3. *Zaawansowane metody chemii fizycznej* – laboratorium (kierunek Chemia, studia I stopnia), od 2001
4. *Fizykochemia powierzchni i elektrochemia* – laboratorium specjalizacyjne (kierunek Chemia, IV rok studiów), 2005-2007
5. *Eksperymentalne metody fizykochemiczne w nanotechnologii* – laboratorium (kierunek Chemia, studia II stopnia), od 2007
6. *Warsztaty – struktura i funkcja biomateriałów* – laboratorium (kierunek Inżynieria Materiałowa, studia I stopnia), 2006-2009
7. *Fizykochemia powierzchni i elektrochemia* – seminarium (kierunek Chemia, IV rok studiów), 2005-2007
8. *Chemia fizyczna II* – ćwiczenia rachunkowe (kierunek Chemia, studia I stopnia), 2012-2013
9. *Chemia fizyczna powierzchni* – wykład 30 godz. (kierunek Chemia, IV rok studiów), 2003-2007
10. *Fizykochemia nanostrukturalnych warstw powierzchniowych* – wykład 15 godz. (kierunek Chemia, studia II stopnia), od 2007

## 9.2. Wykaz prowadzonych prac dyplomowych

### Prace doktorskie

1. dr Katarzyna Czapla (2010) – *Badanie wpływu leków z grupy oksykamów na organizację modelowych membran biologicznych* – opiekun naukowy
2. dr Monika Orlof (2013) – *Fizykochemiczne badania pochodnych kaliksarenów do zastosowań biomedycznych* – promotor pomocniczy
3. dr Marcelina Gorczyca (2015) – *Badanie oddziaływań związków biologicznie aktywnych z modelowymi membranami lipidowymi* – opiekun naukowy
4. mgr Maria Janikowska (od 2014) – *Badanie oddziaływań surfaktantów roślinnych z modelowymi błonami biologicznymi* – opiekun naukowy

### Prace magisterskie

1. mgr Magdalena Rak (1997) – *Badanie właściwości nierozpuszczalnych monowarstw Langmuira na granicy faz roztwór wodny/powietrze* – opiekun naukowy
2. mgr Renata Świetlik (2002) – *Charakterystyka powierzchniowych monowarstw Langmuira utworzonych z cholesterolu i dwupalmitynofosfatydylocholiny* – opiekun naukowy
3. mgr Bożena Marzec (2002) – *Właściwości jonowo-niejonowych filmów adsorpcyjnych na granicy faz woda/powietrze* – opiekun naukowy
4. mgr Katarzyna Więclaw (2006) – *Badanie oddziaływań syntetycznego, niejonowego glikolipidu: 1,3-di-O-fitanyl-2-O-(β-D-maltotriozylo)glicerolu z głównymi lipidami membranowymi* – opiekun naukowy
5. mgr Katarzyna Wiater (2006) – *Charakterystyka oddziaływań lipidowych w mieszanych monowarstwach Langmuira; wpływ wybranych kationów na właściwości badanych układów powierzchniowych* – opiekun naukowy
6. mgr Agnieszka Olszewska (2007) – *Termodynamiczna charakterystyka mieszanych monowarstw Langmuira złożonych z syntetycznego glikolipidu i steroli* – opiekun naukowy
7. mgr Marcelina Gorczyca (2009) – *Antybakteryjna pochodna kaliksarenu w środowisku membran fosfolipidowych* – promotor
8. mgr Monika Orlof (2009) – *Kompleksowanie jonów metali w filmach Langmuira utworzonych przez amfifilowe kaliksareny* – promotor
9. mgr Magdalena Wrzos (2012) – *Bliźniacze pseudopeptydy – nowa klasa samoorganizujących się amfifili badana w środowisku membran lipidowych* – promotor
10. mgr Paulina Jarząbek (2013) – *Badanie oddziaływań bliźniaczych amfifilowych pseudopeptydów z modelowymi membranami lipidowymi* – promotor
11. mgr Sonia Trojan (2014) – *Kompleksowanie jonów metali w monomolekularnych warstwach powierzchniowych utworzonych z amfifilowego eteru koronowego* – promotor
12. mgr Kamila Wojszko (2014) – *Wpływ wybranych saponin na fizykochemiczne własności monowarstw lipidowych* – promotor

13. mgr Klaudia Kwiecińska (2015) – *Powinowactwo wybranych monodesmosydycznych saponin do monowarstw cholesterolu* – promotor
14. mgr Małgorzata Ustarbowska (2015) – *Zastosowanie nowej pochodnej eteru koronowego w badaniach nad syntetycznym jonoforem membranowym* – promotor
15. mgr Eliza Kachnic (2016) – *Wpływ kolistyny, antybiotyku z grupy polimyksyn, na własności modelowej membrany bakteryjnej* – promotor
16. mgr Małgorzata Janczura (2016) – *Wpływ cholesterolu na penetrację digitoniny do monowarstw lipidowych* – promotor

### **Prace licencjackie**

1. Magdalena Wrzos (2010) – *Rola cholesterolu w transporcie antybakteryjnej pochodnej kaliksarenu* – promotor
2. Anna Latos (2011) – *Kondensujący wpływ gangliozydów  $GM_1$  i  $GD_{1a}$  na membrany lipidowe* – promotor
3. Magdalena Legutko (2011) – *Poszukiwanie nowych leków przeciwdrobnoustrojowych. Powinowactwo antybakteryjnej pochodnej kaliksarenu do modelowych membran lipidowych* – promotor
4. Monika Kurkiewicz (2011) – *Biomedyczne zastosowania modelowania membran biologicznych techniką Langmuira* – promotor
5. Sonia Trojan (2012) – *Badanie oddziaływań bliźniaczego pseudopeptydu z cholesterolem w filmach Langmuira* – promotor
6. Kamila Wojszko (2012) – *Wpływ amfifilowego pseudopeptydu bliźniaczego na modelową membranę lipidową* – promotor
7. Aleksandra Krawczyk (2013) – *Badanie oddziaływań związków biologicznie aktywnych z modelowymi membranami lipidowymi* – promotor
8. Daria Kowalska (2013) – *Kompleksowanie jonów miedzi (II) w filmach Langmuira utworzonych przez amfifilowy eter koronowy* – promotor
9. Klaudia Kwiecińska (2013) – *Charakterystyka oddziaływań bliźniaczego pseudopeptydu z modelową membraną lipidową* – promotor
10. Marzena Mach (2013) – *Wpływ bliźniaczego pseudopeptydu na własności monowarstw lipidowych* – promotor
11. Anna Świeboda (2013) – *Zastosowanie techniki filmów Langmuira do badania oddziaływań amfifilowego pseudopeptydu z kardiolipiną* – promotor
12. Karolina Węder (2013) – *Fizykochemiczna charakterystyka mieszanych monowarstw Langmuira złożonych z kardiolipiny i amfifilowego pseudopeptydu* – promotor
13. Marcelina Lis (2014) – *Badanie oddziaływań amfifilowego eteru koronowego z modelowym lipidem membranowym* – promotor
14. Małgorzata Pospischil (2014) – *Analiza wpływu amfifilowego pseudopeptydu na właściwości monowarstwy fosfolipidowej* – promotor
15. Monika Słowikowska (2014) – *Charakterystyka oddziaływań w mieszanych monowarstwach Langmuira złożonych z kardiolipiny i glicerofosfolipidu* – promotor



### Studenci zagraniczni

1. Wiebke Schulze z Uniwersytetu w Oldenburgu (2010-2011) przebywająca na Wydziale Chemii UJ w ramach programu Erasmus (6 miesięcy) – *Characterization of GMI monolayers* – opiekun naukowy

### 9.3. Inne formy działalności dydaktycznej

1. Opracowanie programu seminarium specjalizacyjnego *Fizykochemia powierzchni i elektrochemia*
2. Opracowanie wykładów specjalizacyjnych: *Chemia fizyczna powierzchni i Fizykochemia nanostrukturalnych filmów powierzchniowych*
3. Wdrożenie do nowego programu studiów ćwiczeń laboratoryjnych z *Zaawansowanych metod chemii fizycznej*
4. Opracowanie instrukcji do ćwiczenia z *Zaawansowanych metod chemii fizycznej* w ramach projektu POKL.04.01.02-00-097/09-00
5. Opracowanie nowego, dwuczłonowego ćwiczenia specjalizacyjnego; prace nad ćwiczeniem objęły opracowanie instrukcji i organizację stanowiska pomiarowego
6. Udział w pracach mających na celu modernizację ćwiczeń laboratoryjnych (*Chemia fizyczna*) i wydanie nowego skryptu do ćwiczeń

## 10. WYKAZ NAJWAŻNIEJSZYCH OSIĄGNIĘĆ W DZIAŁALNOŚCI ORGANIZACYJNEJ

---

1. Członkostwo w *European Colloid and Interface Society* od 1993
2. Członkostwo w *Bioelectrochemical Society (BES)* od 2011
3. Uczestnictwo w przygotowaniu ram umowy międzyuczelnianej pomiędzy Uniwersytetem Henri Poincare w Nancy a Uniwersytetem Jagiellońskim w Krakowie, 2011
4. Udział w organizacji międzynarodowej konferencji naukowej *Current Trends in Theoretical Chemistry VII*, 2016
5. Członek Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej na studia chemiczne, 2000
6. Udział w organizacji i przeprowadzeniu pokazów dla licealistów w ramach Dni Otwartych Wydziału Chemii UJ, 2004, 2012
7. Pełnienie funkcji zastępcy członka w Stałej Rektorskiej Komisji Socjalnej na kadencję 2016-2020
8. Opieka nad Pracownią Badań Filmów Langmuira i pozyskanie środków na modernizację aparatury do badań filmów powierzchniowych
9. Uczestnictwo w przygotowaniu planów pomieszczeń dla potrzeb Zespołu Fizykochemii Powierzchni na nowym kampusie

Beata Korcowa