

Zakład Biofizyki Molekularnej

Katedra Biofizyki

Lublin 12.02.2025

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Karoliny Baranowskiej

**pt.: „*BADANIE ODDZIAŁYWAŃ POCHODNYCH BENZOESANU METYLU
I BIFENYLU Z WYBRANYMI ZŁOŻONYMI MAKROCZĄSTECZKAMI
CHEMICZNYMI I BIOLOGICZNYMI*”**

Tematem niniejszej rozprawy doktorskiej, autorstwa Pani mgr Karoliny Baranowskiej jest szczegółowa analiza spektroskopowa oddziaływań pochodnych benzoesu metylu i bifenylu z wybranymi złożonymi makrocząsteczkami chemicznymi i biologicznymi. Uzasadnienie wybranej tematyki badań znajduje się już na początku rozprawy, gdzie Doktorantka, zaznacza że wpisuje się ona w nurt kluczowych wyzwań współczesnej fotofizyki i chemii supramolekularnej, których interdyscyplinarny charakter ma fundamentalne znaczenie zarówno dla rozwoju wiedzy podstawowej, jak i innowacyjnych zastosowań. Podkreśliła, że zrozumienie mechanizmów oddziaływań molekuł organicznych z nośnikami supramolekularnymi nie tylko pogłębia naszą wiedzę o procesach fotofizycznych i fotochemicznych, ale także stanowi podstawę do projektowania zaawansowanych systemów molekularnych o kontrolowanych właściwościach. Uważam, że zaprezentowane w przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej badania otwierają nowe perspektywy dla farmakologii, nanotechnologii oraz inżynierii materiałowej, umożliwiając rozwój inteligentnych systemów dostarczania leków, stabilizacji biomolekuł oraz konstrukcji funkcjonalnych materiałów o precyzyjnie zaprojektowanych cechach. Rozprawa została przygotowana w Zakładzie Fizyki Atomowej i Molekularnej Instytutu Fizyki Doświadczalnej Uniwersytetu Gdańskiego pod kierunkiem Pana dr hab. Marka Józefowicza, prof. UG.

W rozdziale pierwszym dysertacji, Doktorantka przedstawiła charakterystykę kompleksów inkluzyjnych typu „gospodarz-gość” - „gospodarze” w układach supramolekularnych. Z tej części dowiadujemy się, że badania nad kompleksami inkluzyjnymi stanowią istotny element współczesnej chemii supramolekularnej, umożliwiając racjonalne projektowanie systemów dostarczania leków o zoptymalizowanej biodostępności, stabilności

i selektywności działania. Precyzyjna kontrola oddziaływań molekularnych w układach „gospodarz–gość” nie tylko otwiera nowe perspektywy dla terapii celowanych, lecz także pozwala na minimalizację efektów ubocznych oraz poprawę efektywności farmakokinetycznej substancji czynnych, co czyni te badania niezwykle istotnym kierunkiem w rozwoju nowoczesnych technologii medycznych. Warto również zwrócić uwagę, że tego typu układy to jedna z metod, która poprawia rozpuszczalność leków, a to zwiększa ich biodostępność. W tym rozdziale dysertacji Doktorantka również charakteryzuje wybrane związki makrocykliczne takie jak m. in.: cyklodekstryny (CD), kukurbit[7]uryle (CB[7]) i 4-sulfonowe kaliks[6]areny (SCA[6]) oraz wybrane złożone makrocząsteczki biologiczne takie jak: BSA (z ang. „*Bovine Serum Albumin*”) i HSA (z ang. „*Human Serum Albumin*”). W podsumowaniu tego rozdziału, a zarazem jako jego wniosek, Autorka rozprawy doktorskiej zaznacza, że proces wiązania cząsteczki leku z albuminą zachodzi poprzez skomplikowane mechanizmy oddziaływań niekowalencyjnych, których charakterystyka wymaga zastosowania zaawansowanych metod spektroskopowych, takich jak stacjonarna i czasowo-rozdzielcza spektroskopia UV-Vis oraz fluorescencyjna. Podkreślić należy, również niezwykłą staranność prezentacji zarówno tekstu jak i zawartych rysunków, grafik w niniejszej części jak i całej dysertacji oraz w dalszej kolejności załączonych na końcu publikacji, których Pani mgr Karolina Baranowska jest wiodącą współautorką.

Następnie, w rozdziale 2 Doktorantka opisała bardzo istotne, z punktu widzenia niniejszej rozprawy, związki wykazujące procesy typu ESIPT i TICT (*Twisted Intramolecular Charge Transfer*), jako „goście” w układach supramolekularnych. Scharakteryzowała wybrane do realizacji dysertacji pochodne benzoesanu metylu oraz pochodną bifenylu. We wstępie podkreśliła, że fotoindukowane przeniesienie ładunku odgrywa kluczową rolę w procesach biologicznych i chemicznych, znajdując zastosowanie w sensorach, fotostabilizatorach i projektowaniu leków, co jest raczej kolejnym powtórzeniem tych informacji. W podrozdziale 2.1 Doktorantka pokrótce scharakteryzowała właściwości spektralne (fluorescencyjne) wybranych do badań pochodnych benzoesanu metylu. Uważam, że precyzyjnie zaakcentowała fakt, dlaczego do badań zostały wybrane akurat te pochodne: „...*Warto ... nadmienić, że wybór obiektów badawczych był podyktowany nie tylko faktem, iż pochodne benzoesanu metylu posiadają bardzo interesujące właściwości fotofizyczne i fotochemiczne ...aplikacyjne.*”.

Następnie w podrozdziale 2.2 Pani mgr Karolina Baranowska przypomniała, że jednym z głównych celów niniejszej pracy była jednak analiza mechanizmów oddziaływań pomiędzy cząsteczkami wykazującymi fotoindukowane wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie ładunku, a nośnikami makrocyklicznymi, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu geometrii molekuł „gościa” na stabilność powstałych kompleksów. Scharakteryzowała od strony spektralnej i aplikacyjnej wykorzystaną w badaniach dwuchromoforową cząsteczkę donorowo-akceptorową (EDMAADCy), której zachowanie spektroskopowe w zależności od środowiska zostało szczegółowo przeanalizowane przy użyciu metod eksperymentalnych oraz obliczeń teoretycznych, co pozwoliło na wykazanie istnienia przestrzennie różnych konformerów w stanie podstawowym. Zaznaczyła, że wyniki eksperymentalne, wspierane obliczeniami teoretycznymi, ukazują znaczący potencjał tej molekule, zarówno w kontekście mechanizmów kompleksowania z makrocyklicznymi nośnikami, jak i jej zastosowań w molekularnej elektronice oraz monitorowaniu procesów polimeryzacji. Po wielokrotnej analizie tego rozdziału pojawia się pewne poczucie niedosytu, wynikające z jego zwięzłości, które wydaje

się niewystarczające w co najmniej dwóch aspektach. Po pierwsze, w rozdziale tym omówiono związki kluczowe dla niniejszej pracy, jednak ich opis mógłby zostać bardziej rozwinięty. Po drugie, uważam, że tak istotnym procesom, jak ESIPT (*Excited-State Intramolecular Proton Transfer*) czy TCIT (*Twisted Intramolecular Charge Transfer*) oraz ich różnym wariantom, należało poświęcić zdecydowanie więcej uwagi, zwłaszcza w kontekście dostępnej, obszernej literatury naukowej, która stanowi bogate źródło do pogłębienia omawianych zagadnień oraz faktu, że procesy powyższe są kluczowe z punktu widzenia niniejszej dysertacji.

I. W rozdziale 3, Doktorantka przechodzi do szczegółowego omówienia wyników eksperymentalnych oraz analiz teoretycznych przedstawionych w trzech pierwszych publikacjach naukowych (A1–A3), które stanowią fundament niniejszej pracy doktorskiej.

A1 K. Baranowska, M. Józefowicz, „*Spectroscopic studies of inclusion complexation between ortho derivatives of p-methylaminobenzoate and α - and γ -cyclodextrins*”, *Journal of Molecular Liquids* 265 (2018) 140-150, IF2018 = 4.56, MNISW = 100.

A2 K. Baranowska, M. Mońka, A. Kowalczyk, N. Szpakowska, Z. Kaczyński, P. Bojarski, M. Józefowicz, “*Spectroscopic studies of the excited-state intramolecular proton and electron transfer processes of methyl benzoate derivatives in cucurbit[7]uril nanocage*”, *Journal of Molecular Liquids* 318 (2020) 113921, IF2020 = 6.17, MNISW = 100.

A3 K. Baranowska, M. Mońka, A. Kowalczyk, Z. Kaczyński, P. Bojarski, M. Józefowicz, “*Spectroscopic studies on the supramolecular interactions of methyl benzoate derivatives with p-sulfocalix[6]arene macrocycles*” *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 303 (2023) 123131, IF2023 = 4.3, MNISW = 140.

Należy podkreślić, że prace te zostały opublikowane w prestiżowych, cenionych w środowisku czasopiśmie naukowych z zakresu spektroskopii molekularnej. W rozdziale tym Doktorantka szczegółowo opisała najważniejsze wyniki zawarte w w/w publikacjach związanych z oddziaływaniem pochodnych benzoenu metylu z wybranymi nośnikami makrocyklicznymi. Podkreśliła, że współczesna spektroskopia molekularna odgrywa kluczową rolę w badaniu oddziaływań między molekułami organicznymi i/lub nieorganicznymi, a związkami supramolekularnymi, co umożliwia lepsze zrozumienie mechanizmów kompleksowania w układach „gospodarz-gość”. W niniejszym rozdziale, z wykorzystaniem zaawansowanych technik spektroskopowych, dokonała analizy interakcji czterech pochodnych benzoenu metylu z wybranymi nośnikami supramolekularnymi, co pozwoliło na określenie stechiometrii, orientacji molekularnej oraz wpływu uniwersalnych i specyficznych oddziaływań międzycząsteczkowych na stabilność badanych kompleksów.

W rozdziale 3.1 Doktorantka opisała badania mechanizmu tworzenia kompleksów inkluzyjnych pochodnych benzoenu metylu z nośnikami makrocyklicznymi w środowisku wodnym, które wykazały kluczową rolę międzycząsteczkowych wiązań wodorowych oraz procesu solwatacji preferencyjnej. W mieszaninie THF-H₂O zaobserwowano bathochromowe przesunięcie pasma absorpcji, wynikające z konkurencyjnych procesów solwatacji i tworzenia kompleksów wodnych, przy czym w niskim ułamku molowym wody dominowały kompleksy monohydratowane, a przy wysokim dihydratowane. Analiza widm absorpcji wykazała, że stabilne kompleksy inkluzyjne w stanie podstawowym powstają głównie w obecności β - i γ -cyklodekstryny, co wynika z ich większej średnicy wnęki i dopasowania geometrycznego do cząsteczek I i II. Badania z CB[7] oraz sulfonowymi kaliks[6]arenami potwierdziły formowanie stabilnych kompleksów, przy czym istotne znaczenie miała obecność grup hydroksylowych, wpływających na ich geometrię i trwałość. Widma fluorescencyjne ujawniły wzrost

intensywności emisji w obecności nośników makrocyklicznych, co wskazuje na osłabienie efektu wygaszania fluorescencji przez wiązania wodorowe i zmianę środowiska solwacyjnego na mniej polarne. Obserwowane przesunięcia hipsochromowe oraz pojawienie się punktów izobestycznych były dowodem na interakcje supramolekularne prowadzące do stabilizacji kompleksów w stanie wzbudzonym. Procesy ESIPT i TICT zachodziły w sposób zależny od rodzaju nośnika i geometrii kompleksu, a ich analiza pozwoliła na dokładniejsze poznanie wpływu makrocyklicznych gospodarzy na strukturę i dynamikę cząsteczek gości.

W rozdziale 3.2 Doktorantka opisała badania dynamiki procesów wewnątrz- i międzycząsteczkowych dla czterech pochodnych benzoesu metylu w obecności nośników makrocyklicznych, wykorzystując spektroskopię czasowo-rozdzielczą. Zbadała czasy życia fluorescencji oraz krzywe gaśnięcia fluorescencji, uzyskując wyniki sugerujące, że zwiększenie stężenia nośników makrocyklicznych prowadzi do zmniejszenia interakcji międzycząsteczkowych i zmiany w dynamice fluorescencji. Obecność nowych składników w krzywych zaniku fluorescencji, takich jak τ_3 i τ_4 , połączyła z faktem formowania się kompleksów inkluzyjnych, w tym tych o stechiometrii 1:2, co aktywuje procesy fotoindukowanego przeniesienia protonu i elektronu. Analiza funkcji korelacji rozpuszczalnika wykazała również, że proces solwatacji jest znacząco wolniejszy w obecności badanych nośników w porównaniu do rozpuszczalników jednorodnych. Wyniki potwierdzają, że wniknięcie cząsteczek do wnętrza nośników makrocyklicznych zmienia mechanizmy fluorescencji i procesy solwacyjne, opóźniając relaksację w porównaniu do innych rozpuszczalników.

W rozdziale 3.3 Pani mgr Karolina Baranowska omówiła badania stechiometrii i stałych kompleksowania inkluzyjnych utworzonych pomiędzy pochodnymi benzoesu metylu a wybranymi nośnikami supramolekularnymi (α -CD, CB[7], SCA[6]) w stanach podstawowym i wzbudzonym. Zastosowała metody Benesi–Hildebranda, Nigamai Durochera oraz Joba do wyznaczenia stałych równowagowych i określenia stechiometrii kompleksów. Wyniki wskazują na dominującą stechiometrię 1:1 dla większości układów, z wyjątkiem kilku, gdzie występuje 1:2. Największą trwałość wykazały kompleksy z kukurbiturydami, natomiast najmniej stabilne były kompleksy z cyklodekstrynami. Zastosowanie metody Joba potwierdziło teoretyczną stechiometrię kompleksów, a analiza danych potwierdziła, że najmocniejsze kompleksy tworzą się z CB[7], które najlepiej dopasowuje się do badanych cząsteczek.

Z kolei w Rozdziale 3.4 Doktorantka opisała wyniki badań oddziaływań pochodnych benzoesu metylu z kukurbit[7]urydami i sulfonowymi kaliks[6]arenami z wykorzystaniem techniki spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (^1H NMR). Podsumowując cały rozdział 3 należy powtórzyć i podkreślić niezwykłą staranność w prezentowaniu wyników badań (ciekawych i informacyjnych grafik) jak i przede wszystkim ich interpretacji.

II. Rozdział 4 stanowi głównie opis oddziaływań pochodnej bifenyli (EDMAADCy) z γ -cyklodekstrynami w oparciu o pracę **A4**, wchodzącą w skład dysertacji:

A4 K. Baranowska, A. Bajorek, M. Pietrzak, M. Józefowicz, „Preferential encapsulation of different conformer of ethyl 5-(4-dimethylaminophenyl)-3-amino-2,4-dicyanobenzoate in γ -cyclodextrins”, Journal of Molecular Liquids 302 (2020) 112430, IF2020 = 6.17, MNISW = 100.

Praca **A4**, podobnie jak poprzednie, wyróżnia się wyjątkową starannością oraz ponadprzeciętną wnikliwością, a także bogatym opisem teoretycznym. Niemniej jednak, rozdział 4 wydaje się być opracowany w sposób nieco bardziej powierzchowny. Odnoszę

wrażenie, że jest on mniej szczegółowy w porównaniu do rozdziału 3. W tej części pracy Doktorantka miała na celu zbadanie wpływu geometrii związku organicznego na tworzenie kompleksów inkluzyjnych z nośnikami makrocyklicznymi zarówno w stanie podstawowym, jak i wzbudzonym. Badania przeprowadzono z wykorzystaniem molekuly 5-(4-aminofenyl)-3-dimetyloamino-2,4-dicyjanobenzoesan etylu (EDMAADCy), która dzięki rotacji wokół wiązania między donorem a akceptorem tworzy spektralnie niejednorodny układ. Jako nośnik makrocykliczny wybrano γ -cyklodekstryny, a badania spektroskopowe były realizowane w rozpuszczalniku DMSO oraz w mieszaninie DMSO–woda. Obserwacje wykazały, że w środowisku DMSO molekula EDMAADCy, przy różnych stężeniach i długościach fal wzbudzających, przejawia selektywność w emisji fluorescencyjnej zależnej od kąta ustawienia części: donor-akceptor. Ponadto, analiza czasów życia fluorescencji wskazała na istnienie dwóch głównych konformerów, z których jeden charakteryzuje się ustawieniem prostopadłym, a drugi „wypłaszczonym”. W mieszaninie DMSO–woda, wzrost stężenia γ -cyklodekstryn prowadził do zmiany intensywności pasm fluorescencyjnych, co sugeruje tworzenie kompleksów inkluzyjnych z planarnymi konformerami. Zastosowanie analizy krzywych zaniku fluorescencji umożliwiło wyznaczenie stechiometrii kompleksów, wykazując, że tworzą się one w stosunku 1:1, z wyraźnym wpływem stężenia γ -cyklodekstryn na ich charakterystykę. W dalszej analizie Doktorantka potwierdziła, że powstałe kompleksy są stabilniejsze w rozpuszczalniku DMSO niż w mieszaninie DMSO–woda, a zmiany w stałych kompleksowania wynikają z obecności różnych konformerów w różnych środowiskach. Autorka mgr Karolina Baranowska stwierdziła również, że badania wskazują na dominujący udział konformerów „wypłaszczonych” w wyższych stężeniach EDMAADCy.

III. W rozdziale 5 swojej rozprawy, Doktorantka w sposób zbyt ogólny opisała oddziaływanie pochodnych benzoesanu metylu z albuminą surowicy bydłowej (BSA).

W tej części rozprawy Autorka przedstawiła wyniki badań, które dostarczają istotnych informacji na temat interakcji dwóch pochodnych benzoesanu metylu z albuminą surowicy bydłowej (BSA), przyczyniając się do lepszego zrozumienia mechanizmów oddziaływań leków z biomolekułami. Zastosowanie stacjonarnej i czasowo-rozdzielczej spektroskopii pozwoliło Doktorantce na wykazanie, że badane pochodne tworzą kompleksy z BSA zarówno w stanie podstawowym, jak i wzbudzonym, przy czym ich stechiometria wynosi najprawdopodobniej 1:1. W szczególności wykazała, że kluczową rolę w tych oddziaływaniach odgrywają reszty tryptofanu, co potwierdzono analizą zmian widm absorpcyjnych i emisyjnych oraz modelowaniem na podstawie zależności Benesi–Hildebranda. Obecność punktów izobestycznych w widmach absorpcyjnych stanowi dodatkowy dowód na utworzenie stabilnych kompleksów, a analiza czasów życia fluorescencji wskazuje na istnienie nowych stanów emisyjnych wynikających z wiązania białka z ligandem. Proces interakcji charakteryzuje się statycznym mechanizmem wygaszania fluorescencji, co Autorka dysertacji wykazała poprzez brak zmian w średnim czasie życia fluorescencji albuminy przy rosnącym stężeniu pochodnych benzoesanu metylu. Ponadto bardzo ciekawa analiza termodynamiczna ujawniła, że kompleksowanie BSA z badanymi związkami jest procesem egzotermicznym, w którym głównym czynnikiem stabilizującym są wiązania wodorowe oraz słabe oddziaływania van der Waalsa. Znaczące wydłużenie średniego czasu relaksacji solwatacyjnej w układach zawierających albuminę wskazuje na silne uwięzienie cząsteczek wody we wnękach hydrofobowych białka. Uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca wnosi

niezwykle cenny wkład w obszar badań farmakokinetycznych i biofizycznych, dostarczając nowych danych dotyczących specyficznych oddziaływań pomiędzy lekami a białkami osocza, co może mieć istotne znaczenie w projektowaniu nowych farmaceutyków.

IV. Jako ostatnią polskojęzyczną część pracy Pani mgr Karolina Baranowska przedstawiła podsumowanie, wymieniając najważniejsze wnioski z przeprowadzonych kilkuletnich bardzo szczegółowych badań.

Podsumowując, należy zaznaczyć, że praca doktorska Pani mgr Karoliny Baranowskiej koncentruje się na badaniu oddziaływań molekularnych pomiędzy wybranymi molekułami organicznymi wykazującymi fotoindukowane wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie ładunku, a związkami makrocyklicznymi oraz albuminą surowiczą wołową. Autorka podkreśliła, że wyniki badań eksperymentalnych wskazują na istotną rolę oddziaływań specyficznych, w tym wiązań wodorowych, w rozpuszczalnikach polarnych, natomiast obliczenia teoretyczne wykazały konkurencyjne procesy solwatacji preferencyjnej i tworzenia kompleksów monohydratowanych oraz dihydratowanych. Stabilność kompleksów inkluzyjnych w stanie podstawowym z kolei zależy od rodzaju makrocyklicznego nośnika, przy czym najsilniejsze oddziaływania zaobserwowano dla CB[7]. W stanie wzbudzonym utworzenie kompleksów prowadzi do istotnych zmian w dynamice procesów fotoindukowanych, szczególnie w przypadku molekuł wykazujących fenomen efektu ESIPT, gdzie izolacja od wody aktywuje wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie protonu. Następnie Autorka zaznaczyła, że kompleksy o różnych stechiometriach powstają w zależności od rodzaju makrocyklicznego nośnika, a ich stabilność i geometria różnią się znacząco.

Bardzo podoba mi się, że Autorka kilkakrotnie podkreśla, że relaksacja solwatacyjna w układach z CB[7] i SCA[6] jest znacznie spowolniona w porównaniu do środowiska jednorodnego, a w przypadku interakcji z białkami obserwuje się jeszcze dłuższe czasy relaksacji. Technika ^1H NMR dostarczyła szczegółowych informacji o strukturze i geometrii kompleksów. W przypadku EDMAADCy Autorka wykazała powstawanie stabilnych kompleksów w stanie wzbudzonym, a z wykorzystaniem analiz spektroskopowych potwierdziła specyficzne oddziaływania molekularne determinujące brak fotoindukowanego przeniesienia protonu.

Podsumowując przedstawioną mi rozprawę doktorską, od strony jej opisu w liczbach, dysertacja wykonana została na podstawie opublikowania pięciu publikacji naukowych, które wydane zostały w okresie od 2018 do 2023 roku. Łączny współczynnik wpływu (IF) wynosi aż 27,408, a suma punktów MNiSW to: 580, co uważam za znaczące, godne podkreślenia osiągnięcie. Publikacje zostały opublikowane w takich znanych i renomowanych czasopismach naukowych jak: *Journal of Molecular Liquids*, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* i *International Journal of Molecular Sciences*. Podkreślić więc należy, że Współautorka w/w publikacji oraz Autorka niniejszej rozprawy doktorskiej nie obawia się wyzwań związanych z publikowaniem w czasopismach z różnych wydań i związanej z tym procedury redakcyjnej. Publikacje te doskonale ilustrują interdyscyplinarny charakter prowadzonych badań, które łączą elementy fizyki, fotofizyki, chemii oraz medycyny, ukazując kompleksowe podejście do analizy właściwości molekularnych wybranych molekuł.

Ostatecznie nie mam więc żadnych wątpliwości co do znaczącego wkładu Doktorantki w proces powstania prac wchodzących w skład niniejszej rozprawy doktorskiej. Autorka

wykazała bardzo dużą dojrzałość naukową i w pełni, w moim odczuciu, spełnia wymagania stawiane Kandydatom do uzyskania stopnia naukowego doktora.

Jednakże, w toku analizy przedłożonej mi rozprawy doktorskiej wyłoniły się pewne kwestie wymagające doprecyzowania, jak również budzące moje zainteresowanie. Proszę, aby Doktorantka szczegółowo odniosła się do nich podczas publicznej obrony pracy doktorskiej.

1. W rozdziale pierwszym Doktorantka wskazała, że jednym ze sposobów poprawy biodostępności związków farmaceutycznych jest tworzenie kompleksów inkluzyjnych z nośnikami makrocyklicznymi. Choć tego typu stwierdzenie jest powszechnie spotykane w literaturze przedmiotu, wymaga ono bardziej szczegółowego uzasadnienia w kontekście prowadzonych badań. W związku z tym, zasadne byłoby pogłębienie tego zagadnienia poprzez dokładne omówienie mechanizmów, warunków oraz kluczowych czynników wpływających na efektywność procesów inkluzji, a także odniesienie się do współczesnych osiągnięć naukowych w tej dziedzinie, co pozwoliłoby na pełniejsze zrozumienie roli tych interakcji w poprawie biodostępności.

2. W rozdziale drugim Pani mgr Karolina Baranowska wspomniała w jego wstępie o zastosowaniach molekuł wykazujących m. in. procesy TICT czy ESIPT, jednakże ponownie są to standardowe zdania spotykane w dziesiątkach publikacji naukowych związanych tematycznie. Chciałbym, aby Doktorantka omówiła bardziej szczegółowo z podaniem najnowszej literatury dotyczącej szerokie możliwości wykorzystania takich związków w różnych obszarach życia (jak sama wspomniała jako: czujniki fluorescencyjne, barwniki laserowe, fotostabilizatory UV, sondy fluorescencyjne, obiekty na bazie których produkowane są leki). Proszę o podanie przykładów oraz krótkie omówienie sposobów, w jakie te procesy są wykorzystywane w wymienionych zastosowaniach?

3. Doktorantka, w zasadzie uzasadniła wybór badanych związków w niniejszej dysertacji, jednak wciąż pozostaje pewien niedosyt dotyczący tej kwestii. Byłbym wdzięczny, gdyby Autorka mogła szczegółowo wyjaśnić, dlaczego zdecydowała się na wybór do badań w ramach przedstawionej pracy właśnie tych związków. Jakie są ich unikalne właściwości i przewaga nad innymi, równie interesującymi grupami związków, takimi jak 1,3,4-tiadiazole, pochodne kumaryn czy inne molekuły, które mogłyby stanowić alternatywę w kontekście badanych procesów?

4. Rozdział 3.1. Doktorantka stwierdza: „...*Jak pokazano w pracy [A1], w przypadku molekuł I i II znajdujących się w mieszaninie THF-H₂O, długofalowe pasmo absorpcji ulega coraz większemu przesunięciu ku czerwieni wraz ze wzrostem ułamka molowego wody.*” Wyjaśnia to zjawiskiem solwatacji preferencyjnej oraz formowaniem różnych kompleksów z cząsteczkami wody. Jednakże, biorąc pod uwagę specyfikę środowiska wodnego, warto rozważyć również możliwy wpływ agregacji molekularnej na obserwowane przesunięcia widmowe. Proszę aby Pani mgr Karolina Baranowska odniosła się do tej kwestii.

5. Rozdział 3.2. W oparciu o dane dotyczące czasów życia fluorescencji oraz krzywych gaśnięcia fluorescencji dla pochodnych benzoesanu metylu w obecności cyklodekstryn oraz kaliksarenów, prosiłbym o wyjaśnienie, w jaki sposób wzrost stężenia nośnika makrocyklicznego wpływa na zmiany w rozkładzie czasów życia fluorescencji. Jakie mechanizmy odpowiadają za spadek udziału procentowego składowej τ_1 (wiązanie wodorowe z cząsteczkami wody) i wzrost udziału składowej τ_2 (wejście molekuly do wnętrza makrocyklicznego nośnika)? Jakie dalsze eksperymenty mogłyby pomóc w wyjaśnieniu

hipotezy dotyczącej kompleksacji z nośnikami makrocyklicznymi i w jaki sposób interpretować pojawienie się składowej τ_3 w roztworach γ -cyklodekstryny, proszę rozszerzyć zaproponowany w doktoracie opis.

6. Bardzo zainteresował mnie rozdział 3.3, który dotyczy wyznaczania stechiometrii uzyskanych kompleksów oraz stałych kompleksowania z wykorzystaniem modeli Benesi-Hildebranda, Nigama i Durochera oraz Joba. Niemniej jednak, w pracy doktorskiej (jak i w publikacjach wchodzących w skład dysertacji) ten temat został omówiony w sposób dość ogólny. Będę wdzięczny, jeśli proces ten mógłby zostać szczegółowo przedstawiony podczas obrony.

7. W nawiązaniu do rozdziału 5, proszę o odpowiedź: a) jak można wyjaśnić obserwowaną różnicę w mechanizmie wygaszania fluorescencji BSA przez pochodne benzoesu metylu w kontekście teorii Sterna-Volmerai Scatcharda? b) Czy statyczny charakter wygaszania sugeruje określony rodzaj interakcji molekularnych, a jeśli tak, to jakie wnioski można wyciągnąć na temat dynamiki i specyficzności wiązania ligand-białko w badanych układach.

Odwołując się więc do przepisów art. 187 pkt. 1 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 roku, poz. 1571) Doktorantka mgr Karolina Baranowska w pełni spełnia kryteria wymagane przy przyznawaniu stopnia naukowego doktora. Analizując dorobek naukowy Doktorantki, należy podkreślić, że Kandydatka spełnia wszystkie formalne wymagania stawiane osobom ubiegającym się o uzyskanie stopnia doktora w dziedzinie nauk fizycznych.

Podsumowując ostatecznie swoją recenzję niniejszej rozprawy doktorskiej, z całą stanowczością potwierdzam, że przedłożona mi dysertacja mgr pod tytułem: *"Badanie oddziaływań pochodnych benzoesu metylu i bifenyłu z wybranymi złożonymi makrocząsteczkami chemicznymi i biologicznymi"* w pełni spełnia wymogi stawiane przed rozprawami doktorskimi zgodnie z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 roku, poz. 1571), w związku z czym zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Fizyczne Uniwersytetu Gdańskiego z wnioskiem o nadanie mgr Karolinie Baranowskiej stopnia doktora w dyscyplinie nauk fizycznych.

Dodatkowo, ze względu na wyjątkowo wysokie walory poznawcze oraz niezwykle staranną jakość prowadzonych badań naukowych i analizę uzyskanych wyników przedstawionych w niniejszej dysertacji, wnoszę do Rady o jej wyróżnienie. Rozprawa ta stanowi znaczący wkład w rozwój nauki, dostarczając nowatorskich i wartościowych danych dotyczących fotofizyki, chemii oraz potencjalnych zastosowań w kontekście rozwoju chemii supramolekularnej oraz projektowania nowych leków.

dr hab. Arkadiusz Matwijczuk profesor uczelni

