



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOERNIKA
W TORUNIU
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Dr Beata Lucyna Szefler

Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny,
Collegium Medicum,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Kurpińskiego 5,
85-096, Bydgoszcz, Polska
beata.szefler@cm.umk.pl
tel.: 52 585 36 11 (80)

AUTOREFERAT

Załącznik 2 Do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

Bydgoszcz, lipiec 2018

SPIS TREŚCI:

1. Dane osobowe:	2
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe:	2
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:	2
4. Ogólna charakterystyka dorobku naukowego.....	3
5. 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. 2016 r. Poz. 882 ze zm. W dz. U. Z 2016 r. Poz. 1311.).....	6
5.1. Tytuł osiągnięcia naukowego:	6
5.2. Wykaz publikacji naukowych stanowiących osiągnięcie naukowe:	6
5.3. Omówienie celu naukowego ww. Prac i osiągniętych wyników	10
5.3.1. Wprowadzenie.....	10
5.3.2. Cel prowadzonych badań	11
5.3.3. Omówienie wyników badań.....	12
5.3.4. Podsumowanie	29
6. Przegląd zastosowanych metod chemii obliczeniowej, spis używanych skrótów oraz odnośników stosowanych w badaniach będących podstawą pracy habilitacyjnej.....	32
6.1. Przegląd zastosowanych metod chemii obliczeniowej:	32
6.2. Komputerowo wspomagane projektowanie nowych leków	34
6.3. Lista skrótów:	35
6.4. Odnośniki:.....	36
7. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych.....	37
7.1. Analiza bibliometryczna:.....	37
7.2. Działalność naukowo – badawcza przed uzyskaniem stopnia doktora	37
7.3. Działalność naukowo – badawcza po uzyskaniu stopnia doktora.....	38
8. Lista wszystkich osiągnięć naukowych.....	41
8.1. Publikacje:	41
8.2. Rozdziały w książkach	45
8.3. Ustne prezentacje na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych:	46
8.3.1. Po uzyskaniu stopnia doktora:	46
8.3.2. Przed uzyskaniem stopnia doktora:	47
8.4. Nagrody:	47
8.5. Stypendia:	48
8.6. Granty:.....	48
8.7. Członkostwa:	48
8.8. Dorobek dydaktyczno – organizacyjny:.....	49
8.8.1. Działalność dydaktyczna.....	49
8.8.2. Działalność organizacyjna	49
8.9. Zaproszenia na wykłady i seminaria:	50
8.10. Współprace z polskimi oraz zagranicznymi jednostkami naukowymi:	51
8.10.1. Po nadaniu stopnia doktora	51
8.10.2. Przed nadaniem stopnia doktora	53
8.11. Inna działalność naukowa:	53
8.12. Aktywność uniwersytecka:	53
9. Literatura:	54

1. Dane osobowe:

Imie i nazwisko: Beata Lucyna Szefler
Adres korespondencyjny: Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Collegium Medicum,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Kurpińskiego 5, 85-096,
Bydgoszcz, Polska
Adres email: beata.szefler@cm.umk.pl
Telefon: +48 52 585 36 11 (80)
ID naukowca: F-9695-2014

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe:

mgr analityki medycznej Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz, studia ukończone z wyróżnieniem; 1994 ; tytuł pracy magisterskiej: Badania aktywności enzymów antyoksydacyjnych i drobnocząsteczkowych anty-oksydantów we krwi chorych na nowotwory poddanych radioterapii; Promotor: prof. dr hab. R. Oliński.

dr nauk chemicznych Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej, Uniwersytet Technologiczno – Przyrodniczy, Bydgoszcz, 03.11.2010, tytuł pracy doktorskiej: Zastosowanie metod hybrydowych chemii kwantowej i modelowania molekularnego do opisu wpływu czynników środowiskowych na aromatyczność wybranych związków organicznych; Promotor: prof. dr hab. P. Cysewski.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

staż: Wojewódzki Szpital Dziecięcy, Bydgoszcz (oddział mikrobiologii), 1994

asystent :

Wojewódzki Szpital Dziecięcy, Bydgoszcz (oddział mikrobiologii i hematologii),
-1994-1997.

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Zakład Biofarmacji, Bydgoszcz,
-1997-2000.

Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Kurpińskiego 5, 85-096, Bydgoszcz, -2000-2011.

adiunkt: Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz, -2011- do chwili obecnej.

4. Ogólna charakterystyka dorobku naukowego

W roku 1989 rozpoczęłam naukę w Akademii Medycznej w Bydgoszczy na Wydziale Farmacji i kierunku Analityka Medyczna. Od drugiego roku studiów współuczestniczyłam w badaniach naukowych prowadzonych w Katedrze i Zakładzie Biochemii w Akademii Medycznej w Bydgoszczy (dzisiejszej CM UMK) pod kierunkiem prof. dr. hab. R. Olińskiego. W wyżej wymienionej Katedrze podjęłam również badania będące podstawą pracy magisterskiej, którą obroniłam z wyróżnieniem w 1994 roku. Tytułem mojej pracy magisterskiej było „Badania aktywności enzymów antyoksydacyjnych i drobnocząsteczkowych anty-oksydantów we krwi chorych na nowotwory poddanych radioterapii,„. W tym samym roku rozpoczęłam trzy miesięczny staż w Wojewódzkim Szpitalu Dziecięcym w Bydgoszczy na oddziale mikrobiologii. Po jego ukończeniu pracowałam również na oddziale hematologii oraz diagnostyki ogólnej. W roku 1997 podjęłam pracę na stanowisku naukowo – dydaktycznym jako asystent w Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego (CMKP) w Bydgoszczy, w Zakładzie Biofarmacji. Do moich obowiązków dydaktycznych należało prowadzenie kursów dla farmaceutów i lekarzy, w skład których wchodziło prowadzenie wykładów dotyczących farmakokinetyki leków oraz ćwiczeń laboratoryjnych z zakresu biofarmacji. Naukowo, pod opieką prof. dr. hab. H. Lamparczyka, zajmowałam się badaniami dotyczącymi farmakokinetyki leków z użyciem chromatografii cieczowej i gazowej oraz spektrofotometrii. Przebadane przeze mnie leki to między innymi Flutamid, Cyprofloksacyna oraz Spironolakton. Po rozwiązaniu CMKP w Bydgoszczy, w roku 2000 podjęłam pracę jako asystent na stanowisku naukowo-dydaktycznym w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum w Bydgoszczy, gdzie pracuję do chwili obecnej. Do moich obowiązków dydaktycznych w Katedrze należy prowadzenie ćwiczeń laboratoryjnych dla studentów farmacji, analityki medycznej i biotechnologii z zakresu chemii fizycznej oraz analizy instrumentalnej, a wcześniej również chemii ogólnej i analitycznej (rok 2000-2004). W roku 2005 otrzymałam wewnątrz-uczelniany grant "Teoretyczna analiza właściwości tautomerycznych oraz kwasowo-zasadowych dATP, dGTP oraz ich pochodnych powstałych w wyniku działania rodnika wodorotlenkowego". Do czasu uzyskania stopnia doktora, profil mojej działalności naukowej w większości obejmował modelowanie molekularne układów aromatycznych, ze szczególnym uwzględnieniem molekuł o znaczeniu biochemicznym. W tym aspekcie do oceny wpływów czynników środowiskowych na heterogeniczność

relaksacji geometrii wywoływanej oddziaływaniem z cząsteczkami rozpuszczalnika stosowałam metody chemii obliczeniowej ab initio i dynamiki molekularnej. W roku 2010 na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej Uniwersytetu Technologiczno-Przyrodniczego w Bydgoszczy uzyskałam stopień naukowy doktora nauk chemicznych. Doktorat realizowałam pod opieką naukową prof. dr. hab. Piotra Cysewskiego. Tematem mojej rozprawy doktorskiej było „Zastosowanie metod hybrydowych chemii kwantowej i modelowania molekularnego do opisu wpływu czynników środowiskowych na aromatyczność wybranych związków organicznych”. Celem pracy był opis wpływu czynników środowiskowych na aromatyczność wybranych związków organicznych o znaczeniu biochemicznym, czyli biologicznych i bioaktywnych układów takich jak aminokwasy w białkach oraz zasady azotowe w DNA. W roku 2011 awansowałam na stanowisko adiunkta w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej w Collegium Medicum na Wydziale Farmaceutycznym w Bydgoszczy, na którym pozostaje do dziś. Po uzyskaniu stopnia doktora swoje zainteresowania aromatycznością rozszerzyłam na inne, tym razem nie biochemiczne struktury jakimi są fulereny i rozpoczęłam między innymi badania dotyczące właściwości fulerenów z zastosowaniem metod obliczeniowych HF, DFT i MD (dynamika molekularna). Ponadto, mając na celu aplikację tych struktur jako potencjalnych nośników leków zrealizowałam badania z zakresu projektowania (QSAR, *quantitative structure-activity relationship*) i dokowania leków oraz podjęłam badania dotyczące dynamicznych aspektów działania ludzkich enzymów metodami dynamiki molekularnej. W ramach przeprowadzonych badań naukowych nawiązałam współpracę z innymi naukowcami w Polsce i za granicą. Jednak najbardziej cenną dla mnie była i jest współpraca z prof. M.V. Diudą z Uniwersytetu "Babes-Bolyai" w Cluj, Rumunia. W roku 2008 zostałam członkiem międzynarodowego stowarzyszenia ESMC (The European Society of Mathematical Chemistry), a w roku 2012 zostałam członkiem międzynarodowej grupy naukowej Topo-Cluj***. W latach 2008 i 2012 uzyskałam stypendia ESMC. Trzykrotnie otrzymałam nagrody zespołowe za osiągnięcia naukowe w latach 2009, 2012, 2013, a w roku 2015 nagrodę indywidualną Rektora UMK. W roku 2016 brałam udział w IV edycji konkursu „Pomysł na własną firmę” organizowanym na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu. W konkursie przedstawiłam projekt produkcji kosmetyków naturalnych oraz kremów i maści leczniczych, w wyniku czego przyznano mi nagrodę za wdrożenie osiągnięć naukowych w biznesie.

Wyniki prowadzonych przeze mnie badań naukowych prezentowałam w formie posterów oraz komunikatów ustnych na licznych konferencjach międzynarodowych oraz

krajowych. Jestem autorem lub współautorem 16 streszczeń konferencyjnych, w tym 8 zjazdów międzynarodowych. Od roku 2015 jestem uczestnikiem międzynarodowego projektu pt. “Self-navigated integrin receptors seeking thermally-smart multifunctional few-layer graphene-encapsulated magnetic nanoparticles for molecular MRI-guided anticancer treatments in real time personalized nanomedicine (akronim GEMNS)”: Siódmy program ramowy Unii Europejskiej ERA-NET EuroNanoMed II (europejskie innowacyjne projekty badawczo-rozwojowe w dziedzinie nanomedycyny). Wygłosiłam 3 wykłady na zaproszenia, 2 w Polsce, 1 za granicą.

W roku 2018 zostałam edytorem (na zaproszenie) w czasopiśmie *Computational and Mathematical Methods in Medicine*.

Obecnie mój dorobek naukowy obejmuje 39 prac oryginalnych, 1 praca przeglądowa, 7 rozdziałów książek. Jestem pierwszym autorem w 16 artykułach, 2 rozdziałach książek, w tym jedynym autorem w jednym z nich. Łączny współczynnik oddziaływania *impact factor* całego dorobku naukowego wynosi 40.872, suma punktów MNiSW/KBN wynosi 791. Prace były cytowane 108* (98**) razy, a współczynnik Hirscha wynosi 6* (6**).

5. 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. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.)

5.1. Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Ocena właściwości nanostruktur i ich przydatności jako potencjalnych nośników substancji czynnych farmakologicznie”.

Zgodnie z analizą bibliometryczną łączna punktacja MNiSW/KBN prezentowanego cyklu składającego się z 14 prac wynosi 325, a sumaryczny współczynnik *impact factor* 21.145. W trzynastu pracach jestem pierwszym autorem, z czego w 6 pracach jestem autorem korespondencyjnym.

5.2. Wykaz publikacji naukowych stanowiących osiągnięcie naukowe:

- H1. **B. Szeffler**[✉], M.V. Diudea, On molecular dynamics of the diamond D₅ seeds, Struct. Chem., 2012, 23: 717–722, doi: 10.1007/s11224-011-9894-9.
wskaźnik **IF(2012)=1.772**; punktacja **KBN/MNiSW(2012)=25**
Autor korespondencyjny, cytowania(2018)*: 8

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sporządzeniu bibliografii, wykonaniu wszystkich obliczeń, napisaniu manuskryptu, przeanalizowaniu wyników i korekcie manuskryptu.
Mój udział procentowy szacuję na 95%

- H2. **B. Szeffler**, M. Saheli, M.V. Diudea, Sumanene units in P-type surface networks, Acta Chim. Sloven., 2012, 59: 177-182.
wskaźnik **IF(2012)=1.135**; punktacja **KBN/MNiSW(2012)=25**
Cytowania(2018)*: 3

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, wykonaniu 60% obliczeń, przeanalizowaniu wyników, napisaniu manuskryptu, sporządzeniu bibliografii i korekcie manuskryptu.
Mój udział procentowy szacuję na 75%.

H3. B. Szeffler, O. Ponta, M.V. Diudea, Energetics of polybenzene multi-tori, J. Mol. Struct., 2012, 1022, 89-93, doi: 10.1016/j.molstruc.2012.04.08.
wskaźnik **IF(2012)=1.404**; punktacja **KBN/MNiSW(2012)=20**
Autor korespondencyjny, cytowania (2018)*: 4

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, wykonaniu 65% obliczeń, napisaniu manuskryptu (100%) i korekcie manuskryptu.
Mój udział procentowy szacuję na 85%.

H4. B. Szeffler, M.V. Diudea, Polybenzene revisited, Acta Chim. Sloven., 2012, 59(4): 795-802.
wskaźnik **IF(2012)=1.135**; punktacja **KBN/MNiSW (2012)=25**
Cytowania(2018)*: 5

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, wykonaniu 90% obliczeń, napisaniu manuskryptu (70%) i korekcie manuskryptu.
Mój udział procentowy szacuję na 65%.

H5. M.V. Diudea, B. Szeffler, Nanotube junctions and the genus of multi-tori, Phys. Chem. Chem. Phys., 2012, 14: 8111–8115, doi: 10.1039/c2cp40696a.
wskaźnik **IF(2012)=3.829**; punktacja **KBN/MNiSW (2012)=40**
Cytowania(2018)*: 15

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu przeglądu literaturowego, wykonaniu 80% obliczeń, napisaniu manuskryptu (50%) i korekcie manuskryptu.
Mój udział procentowy szacuję na 55%.

H6. B. Szeffler, M.V. Diudea, Quantum-mechanical calculations on molecular substructures involved in nanosystems, Molecules, 2014, 19, 15468-15506, doi:10.3390/molecules190x0000x.
wskaźnik **IF(2014)=2.416**; punktacja **KBN/MNiSW (2014)=30**
Cytowania(2018)*: 5

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przeprowadzeniu badań literaturowych, wykonaniu wszystkich obliczeń (100%), napisaniu manuskryptu (50%), korekcie manuskryptu (50%).
Mój udział procentowy szacuję na 75%.

H7. B. Szeffler, M.V. Diudea, Strain in Platonic fullerenes, Struct. Chem., 2014, 25: 319-325, doi: 10.1007/s11224-013-0244-y.
wskaźnik **IF(2014)=1.900**; punktacja **KBN/MNiSW (2014)=25**
Cytowania(2018)*: 3

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy wykonaniu 85% obliczeń, napisaniu manuskryptu (80%), wykonaniu korekty manuskryptu.
Mój udział procentowy szacuję na 65%.

- H8.** **B. Szeffler**, T. E. Harsa, A. M. Harsa, Qsar and docking study on Indolizines by similarity clustering, Stud. Univ. Babes-Bolyai Chem. **2015**, 60(4), 201-212.
wskaźnik **IF(2015)=0.148**; punktacja **KBN/MNiSW (2014)=15**
Cytowania(2018)*: 2

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, wykonaniu 60% obliczeń, napisaniu manuskryptu (80%) i korekcie manuskryptu.

Mój udział procentowy szacuję na 65%.

- H9.** ******B. Szeffler**[✉], M.V. Diudea, M.V. Putz, I.P. Grudzinski, Molecular dynamic studies of the complex polyethylenimine and glucose oxidase, Int. J. Mol. Sci., 2016, 17(11), 1796, 1-13, doi: 10.3390/ijms17111796.
wskaźnik **IF(2016)=3.226**; punktacja **KBN/MNiSW (2016)=30**
Autor korespondencyjny, cytowania (2018)*: 1

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na całkowitym wykonaniu obliczeń (100%), wykonaniu przeglądu literatury (70%), przygotowaniu manuskryptu (70%), przygotowanie poprawionej wersji manuskryptu (50%).

Mój udział procentowy szacuję na 70%.

- H10.** ******B. Szeffler**[✉], M.V. Diudea, I.P. Grudziński, Nature of Polyethyleneimine-Glucose Oxidase interactions, Stud. Univ. Babes-Bolyai Chem. **2016**, 61, 249-260.
wskaźnik **IF(2016)=0.244**; punktacja **KBN/MNiSW (2016j)=15**
Autor korespondencyjny, cytowania (2018)*: 1

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na całkowitym wykonaniu obliczeń (100%), wykonaniu przeglądu literatury (70%), przygotowaniu manuskryptu (70%), przygotowanie poprawionej wersji manuskryptu (50%).

Mój udział procentowy szacuję na 70%.

- H11.** **B. Szeffler**[✉], P. Czeleń, M.V. Diudea, Understanding the action of indolizines as biologically active moieties : a molecular dynamics study, Curr. Comput.-Aided Drug Des., 2017, 13(1), 22-29, doi: 10.2174/1573409912666161004160827.
wskaźnik **IF(2017)=0.770**; punktacja **KBN/MNiSW (2017)=20**
Autor korespondencyjny, cytowania (2018)*: 1

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu badań literaturowych, wykonaniu 50% obliczeń, napisaniu manuskryptu (90%), korekcie manuskryptu (70%). Mój udział procentowy szacuję na 70%.

- H12. B. Szeffler**[✉], P. Czeleń, Potential inhibitory effect of indolizine derivatives on the two enzymes : nicotinamide phosphoribosyltransferase and beta lactamase, a molecular dynamics study, J. Mol. Model., 2017, 23(7), 208, 1-9, doi: 10.1007/s00894-017-3363-3.

wskaźnik **IF(2017)=1.507**; punktacja **KBN/MNiSW (2017)=20**

Autor korespondencyjny, cytowania (2018)*: 0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu badań literaturowych, wykonaniu 50% obliczeń, napisaniu manuskryptu (90%), wykonaniu poprawionej wersji manuskryptu (70%). Mój udział procentowy szacuję na 70%.

- H13. B. Szeffler**, M.V. Diudea, Spongy nanostructures, J. Nanosci. Nanotechnol., 2017, 17(1), 323-328, doi: 10.1166/jnn.2015.10859.

wskaźnik **IF(2017)=1.354**; punktacja **KBN/MNiSW (2017)=20**

Cytowania(2018)*: 0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu badań literaturowych, wykonaniu 80% obliczeń, napisaniu manuskryptu (50%) oraz wykonaniu poprawionej wersji manuskryptu (50%). Mój udział procentowy szacuję na 60%.

- H14. B. Szeffler**[✉], P.Czeleń, M.V. Diudea, Docking of Indolizine Deratives on cube rhombellane functionalized homeomorphs, Stud. Univ. Babes-Bolyai Chem, 2018, 2: 7-18, doi:10.24193/subbchem.2018.2.01.

wskaźnik **IF(2018)=0.305**; punktacja **KBN/MNiSW (2017)=15**

Autor korespondencyjny, cytowania (2018)*: 0

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na wykonaniu badań literaturowych (80%), wykonaniu 80% obliczeń, napisaniu manuskryptu (80%) oraz wykonaniu poprawionej wersji manuskryptu (50%). Mój udział procentowy szacuję na 70%.

[✉]Funkcja autora korespondencyjnego.

Kopie prac i oświadczenia współautorów prac o indywidualnym wkładzie w publikacje wskazane jako osiągnięcia naukowe zestawiono w załącznikach.

5.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników

5.3.1. Wprowadzenie

Nanotechnologia jest obecnie uważana za lidera wśród najintensywniej rozwijających się trendów badawczych. Nanocząstki często wykazują nowe właściwości¹⁻¹⁵, niespotykane w przypadku ciała stałego. W nanoskali pojawiają się nowe zjawiska, nieznane w przypadku obiektów mikrokryształicznych. Dzięki operacji na cząsteczkach w rozmiarze nano można myśleć o rewolucyjnych przedsięwzięciach, które były nierealne w skali mikro. Z tego powodu nanomateriały znalazły już liczne zastosowania. Ponieważ nanotechnologia ingeruje w strukturę materii na poziomie molekularnym zaobserwowano szybki rozwój niektórych dziedzin nauki z zakresu inżynierii materiałowej, elektroniki, optyki, chemii, biologii oraz kosmetologii. Rozwój ten odzwierciedlają tysiące artykułów naukowych. Jednak wśród intensywnie rozwijających się różnych gałęzi nanotechnologii w szczególności wyróżnia się medycynę i farmakologię¹⁶⁻¹⁸. Podczas pracy nad cząstkami w skali nano uzyskuje się bardzo ważną cechę, mianowicie zwiększenie stosunku powierzchni do objętości, przez co cząsteczki te stają się bardziej reaktywne chemicznie. Dawkę leku można, więc zmniejszyć przy zachowaniu tych samych efektów terapeutycznych i jednocześnie ograniczeniu właściwości toksykologicznych. Jest to możliwe przez zwiększenie stałej rozpuszczalności cząstek, a więc biodostępności leku. Zakres wielkości nanometrów zwiększa zdolność nanonośników do penetracji błon komórkowych, zmniejsza ryzyko niepożądanego uszkodzenia wątroby lub śledziony oraz minimalizuje ich wychwyt przez układ siateczkowo-śródbłonkowy. Poza tym nanotechnologia powoduje zwiększenie możliwości diagnostycznych. Tak więc, jest ona źródłem rewolucji w farmacji i medycynie, dając wielką nadzieję na skuteczniejsze i szybsze leczenie wielu chorób.

Jednak tworzenie nowych "nanoobiektów" wymaga specjalnego zrozumienia właściwości nanocząsteczek. Ponieważ alotropowość węgla pełni dominującą rolę w nanodziejnie, zarówno z przyczyn teoretycznych, jak i dalszych perspektyw ich aplikacji, wśród węglowych struktur przebadalam: fullereny (zero-wymiarowe), nano-rury (jedno-wymiarowe), grafit (dwu-wymiarowy), diament oraz gąbczaste bloki nanorurek węglowych (trzy-wymiarowe)¹⁹⁻²¹. W skład mojego dorobku naukowego wchodzi artykuły, które określają i opisują sposób tworzenia nowych nanoproductów w oparciu o obliczenia ab initio (**H1-H14**) metody QSAR (**H8**), dokowanie (**H8-H12**, **H14**) oraz symulacje Dynamiki

Molekularnej (**H9-H12**), aż po potencjalny, nowy produkt medyczny (**H9, H10, H14**), jako propozycję spersonalizowanej medycyny we wczesnej przyszłości.

5.3.2. Cel prowadzonych badań

Celem przeprowadzonych prac było badanie właściwości nanostruktur w kontekście ich potencjalnych zastosowań w farmacji i medycynie w oparciu o metody obliczeniowe.

Ponieważ w tworzeniu nanokompleksów będących nośnikami leków niezbędnym wydaje się być nie tylko projektowanie nowych nanocząsteczek, ale w pierwszej kolejności poznanie ich właściwości, dlatego też podstawą mojego postępowania habilitacyjnego są dwie grupy prac:

A. grupa opisująca właściwości zaprojektowanych nowych nanostruktur (H1-H7, H13)

oraz

B. grupa dotycząca immobilizacji wybranych związków na nanostrukturach (H8, H9, CH10-12, H14)

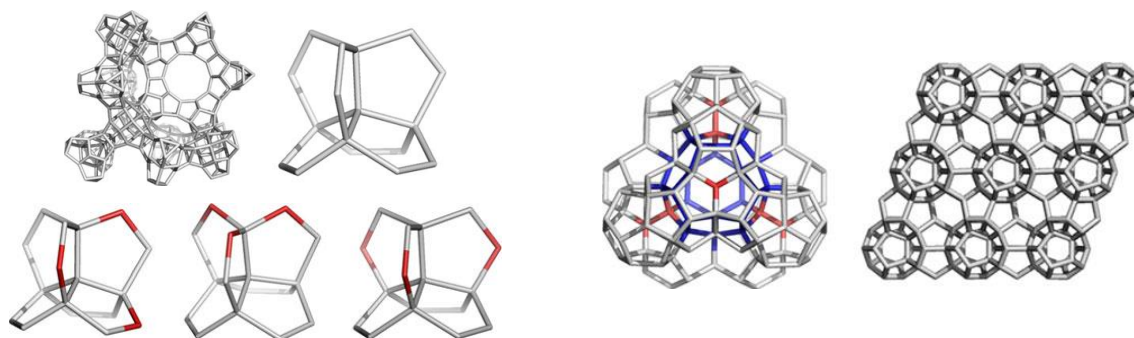
W pierwszej części pracy (**A**) zaprojektowałam i wyznaczyłam właściwości nanostruktur, które podzieliłam na kilka klas: Cyrkuleny (Circulenes) (**H2**), Diament D₅ (Diamond D₅) (**H1, H6**), Polibenzeny (Polybenzenes) (**H4, H6**), Polibenzeny wielotorowe (Polybenzene multitori) (**H3**), Nanotuby (Nanotube junctions) (**H5**), Nanostruktury gąbczaste (Spongy nanostructures)(**H13**) oraz Fulereny (**H6, H7**).

W drugiej części badań (**B**) przeprowadziłam modelowanie immobilizacji związków na nanostrukturach oraz określiłam właściwości powstałych układów, jako propozycję potencjalnego nowego nano-leku (**H9, H10, H14**). Wybór struktur farmakologicznie czynnych do osadzenia na powierzchni nanocząstek **H14** wymagał przeprowadzenia wcześniej badań skryningowych. Dlatego też w oparciu o metodę QSAR (*quantitative structure-activity relationship*) zaproponowałam substancje o potencjale farmakologicznym (**H8**), dokonałam dokowania wybranych struktur oraz przeprowadziłam modelowanie dynamiką molekularną utworzonych kompleksów ligand – białko (**H11, H12**).

5.3.3. Omówienie wyników badań

A. Badanie właściwości nanocząstek

Fulereny jako nowa, trzecia alotropowa odmiana węgla to jedno z dominujących odkryć w dziedzinie fizykochemii materii w ostatnim ćwierćwieczu. Struktura krystaliczna fulerenów jest całkowicie inna niż diamentu czy grafitu, a nazwa ta obejmuje całą rodzinę cząsteczek o ogólnym wzorze C_{2n} ($n > 16$), w których atomy węgla położone są tylko na powierzchni bryły. Tworzą ją cząsteczki węgla C_{60} , C_{70} itd., różniące się od grafitu i diamentu dwoma fundamentalnymi właściwościami²²⁻²⁴. Mianowicie, grafit i diament występują w postaci atomowej, fulereny zaś stanowią ich formę cząsteczkową. W sieciach krystalicznych diamentu czy grafitu atomy brzegowe są wysycone innymi pierwiastkami, najczęściej reaktywnym wodorem. Grafit i diament nie występuje w postaci czystej, fulereny zaś są odmianą czystego węgla, które wykazują wiele ciekawych właściwości. Wydane przeze mnie prace (**H1-H7**, **H13**) są badaniami dotyczącymi właściwości nanostruktur, gdzie w oparciu między innymi o dwa indeksy HOMA²⁵⁻²⁷ i/lub NICS²⁸⁻³³ została omówiona ich aromatyczność oraz została wyznaczona wewnętrzna i zewnętrzna gęstość elektronowa. Obliczenia zostały przeprowadzone na poziomie HF i/lub DFT. Ze względu na dużą ilość atomów w przypadku takich struktur jak struktury gąbczaste (Spongy nanostructures) zastosowano również metodę DFTB³⁴ (**H13**). We wszystkich pracach, do konstrukcji nowych nanostruktur wykorzystałam oryginalne pakiety oprogramowania CVNET³⁵ i Nano Studio³⁶ (**H1-H7**, **H13-H14**).

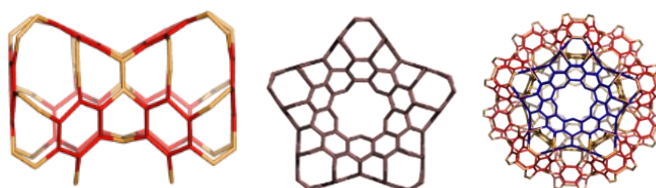


Nanostruktura multi-torowa (lewa strona, górny rząd) i jego podstawowa jednostka strukturalna C_{17} (prawa strona, górny rząd), jako struktury budulcowe diamentu D_5 ; Trioksopochodne heksachinanu: P1 (Paquette, lewa strona, dolny rząd) D1 (Diudea, środek, dolny rząd) i D2 (prawa strona, dolny rząd).

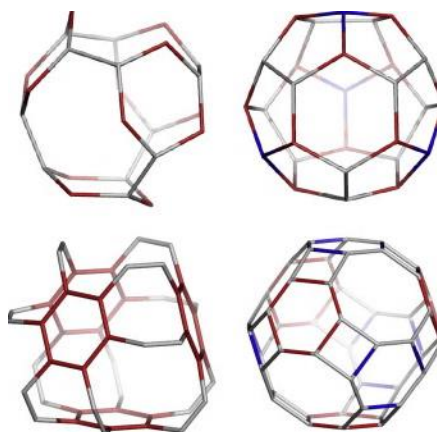
Struktura Adamantane (lewa strona) diamentowej sieci D_5 (prawa strona).



Przykład nanostruktur Polibenzenu; otwarte fulereny:
BTZ_24 (lewa strona) i BTA_48 (prawa strona).



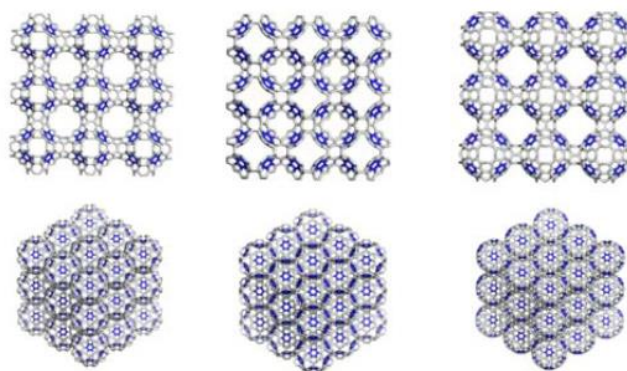
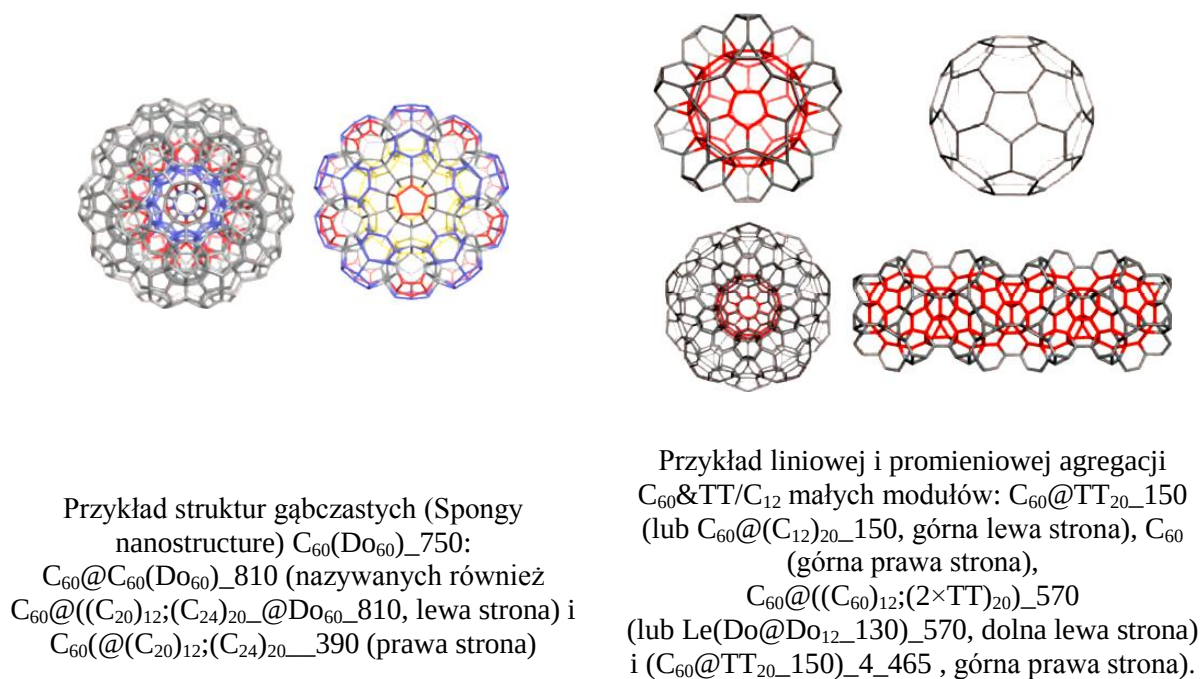
Przykład nanostruktur oligomery BTA_48:
BTA_{2ecL}_90 (lewa strona), BTA_{Cy5}_210 (środek), multitery BTA₂₀_780 (prawa strona).



Przykład nanostruktur Polibenzenu wielotorowe:
górny rząd: BTZ_24 zaprojektowany z S2(T)_28 = C28;
dolny rząd: BTA_48 utworzony przez rozciągnięcie modułów Le(P4(T))_48.



Przykład Dendrimeru (prawa strona) i TriPen_T_60A (lewa strona).



Górny rząd: Sum_CA_216 (lewa strona), Sum_S2LeX_168 (środek);
 Sum_CZ_192 (prawa strona).
 Dolny rząd: odpowiadające sieci typu P.

Rycina 1. Przykłady nanostruktur, artykuły **H1-H7**, **H13**.

Przedmiotem moich rozważań były wcześniej zaprojektowane przeze mnie nowe układy nanostrukturalne, które mogą odegrać istotną rolę w rozwoju nowoczesnych metod dostarczania leków. Przebadane nanoukłady ze względu na stopień organizacji i agregacji podzieliłam na: Cyrkuleny (Circulenes) (**H2**), Diament D_5 (Diamond D_5) (**H1**, **H6**), Polibenzeny (Polybenzenes) (**H4**, **H6**), Polibenzeny wielotorowe (Polybenzene multitori) (**H3**), Nanotuby (Nanotube junctions) (**H5**), Nanostruktury gąbczaste (Spongy nanostructures) (**H13**) oraz Fulereny (**H6**, **H7**).

Diamant D₅ (**H1**) jest hiper-diamentem zbudowanym z pentagonalnych pierścieni na bazie szkieletu struktur mtn, pojawiających się w klatracie hydratów typu II (Rycina 1). Jako podstawowego budulca tego diamentu do badań zaproponowałam strukturę węgla C₁₇³⁷. W pracy przeprowadziłam badania czterech węglowych struktur opartych na tym szkielecie, zbudowanych z atomów węgla (C₁₇) lub z atomów węgla i tlenu (D₁, D₂, P₁). Badania stabilności strukturalnej i energetycznej oszacowałam metodami chemii obliczeniowej na poziomie HF (HF/6-31G)³⁹ i DFT (B3LYP/6-311+G)³⁹ oraz dynamiki molekularnej³⁸. Stabilność strukturalną tych czterech hipotetycznych jednostek budulcowych (C₁₇, D₁, D₂, D₁) diamentu D₅⁴⁰⁻⁴² oceniłam statystycznie i dynamicznie w zmiennej temperaturze podczas dynamiki molekularnej w fazie gazowej. Udowodniłam, że najbardziej oporną na zmiany temperatury podczas dynamiki molekularnej jest jednostka zbudowana tylko z atomów węgla C₁₇³⁷. Natomiast stabilność strukturalna i energetyczna pozostałych trzech jednostek budulcowych diamentu D₅ zależy od wartości temperatury, czasu dynamiki molekularnej oraz rozmieszczenia atomów tlenu w cząsteczce. Wśród wszystkich badanych struktur, izomer D₂ jest najbardziej wrażliwy na zmiany temperatury. Natomiast najbardziej stabilnym izomerem po optymalizacji na poziomie B3LYP/6-311+G jest izomer D₁. Trwałość struktury izomerów D₁ i P₁ podczas MD wydają się być podobne. Te dwa izomery są tylko nieco bardziej wrażliwe na zmiany temperatury w porównaniu z całkowicie węglowym C₁₇. Przeprowadzone przeze mnie badania i uzyskane wyniki mogą być przydatne w prowadzeniu dalszej reakcji np. dimeryzacji do C₃₄⁴³ i kondensacji do struktur adamantano-podobnych, prowadzących ostatecznie do powstania diamentu D₅ (Rycina 1). Diamant D₅ w wielu moich artykułach zyskał miano struktury referencyjnej.

I tak, w pracach **H3** i **H4** oszacowałam stabilność strukturalną i energetyczną (poziom HF, DFT) polibenzenów zarówno w odniesieniu do referencyjnej cząsteczki C₆₀, jak i w niektórych przypadkach również do diamentów D₅ i D₆. Multi-tory czyli wielo-torowe struktury różnej złożoności mogą zostać utworzone z “eklipsydycznego” dimeru polibenzenu jednostki BT₄₈⁴⁴⁻⁴⁶. Te multi-torowe struktury mogą ewaluować sferycznie lub wykazywać liniową periodyczność. Dlatego w pracy **H3** po optymalizacji na poziomie HF/6-31G** w fazie gazowej, porównałam struktury BTA („fotel”) z BTZ („zig-zag”)⁴⁷⁻⁵⁰, a w **H4** po optymalizacji na tym samym poziomie dokonałam porównawczej oceny stabilności oligomerycznych struktur BTA₄₈ i innych struktur zbudowanych na bazie benzenu; BTA₄₈, BCZ₄₈, BCA₉₆, BCZ₇₂. Ich stabilność oszacowałam na podstawie wartości energii całkowitej, energii odkształcenia obliczonej zgodnie z teorią POAV Haddena⁷⁰,

stosunku energii całkowitej do liczby atomów w cząsteczce (E_{tot}/C), wartości przestrzeni HOMO-LUMO oraz geometrycznego indeksu HOMA²⁵⁻²⁷. Uzyskane wartości porównałam z wartościami dla fulerenu referencyjnego C_{60} , a w przypadku struktury BTA_48 również dla diamentów D5 i D6. Wykazałam, że BTA energetycznie jest bardziej stabilny w porównaniu z BTZ, co powoduje bardziej prawdopodobnym istnienie tej nanocząstki w strukturach gąbczastych węgla lub zeolitach. Poza tym BTA_48 jest tylko nieco mniej stabilny w porównaniu z diamentem D5 i D6, a BC_96 wykazuje porównywalną trwałość z C_{60} . Mając na uwadze dalszą aplikację badanych struktur min. jako nośników leków, w artykule H4 opisałam widma oscylacyjne dla BTA_48 i BCZ_48. W pracach **H3** i **H4** udowodniłam istotną stabilności polibenzenów, co dało dalszą perspektywę na ich syntezę w laboratorium.

Modelując fulereny, w oparciu o mapowania matematyczne⁵¹⁻⁵², używając programów CVNET³⁵ i NANO STUDIO³⁶, dokonałam łączenia nano-rur (Nanotube junctions). W ten sposób skonstruowałam struktury o wyższym stopniu organizacji, takie jak dendrymery i multi-tory⁵³⁻⁶⁰. Zaprojektowałam cztery tetrapochodne jednostki (**H5**), których energetykę oceniłam na poziomie HF(HF/6-31G**). Ich stabilność omówiłam w zakresie: energii całkowitej, stosunku energii całkowitej do liczby atomów w cząsteczce (E_{tot}/C), przestrzeni HOMO-LUMO, energii wiązań oraz aromatycznego indeksu HOMA²⁵⁻²⁷ i liczby Kekule⁷¹⁻⁷⁹. W pracy po raz pierwszy zaprojektowałam i przedstawiłam nową wielotorową strukturę o symetrii oktaedrycznej. Wykazałam, że badane struktury (T_3HexZ_52 i C_3HexZ_104) wykazują porównywalną stabilność z fulerenem C_{60} , ze wzrostem tej stabilności w kierunku struktur z tak zwanymi „skręconymi” połączeniami (T_3HextwZ_40, C_3HextwZ_80). W pracy przeprowadziłam również widma IR i Ramana. W ten sposób wykazałam istotny związek właściwości topologicznych tych struktur z rodzajem powierzchni na których dokonuje się ich osadzania.

Struktury gąbczaste są materiałami zawierającymi charakterystyczne wnęki⁶¹⁻⁶². Występują one w naturalnych lub syntetycznych zeolitach⁶³. Ponownie w oparciu o operacje matematycznego mapowania⁵¹⁻⁵² (CVNET³⁵ i NANO STUDIO³⁶) zaprojektowałam i dokonałam topologicznej analizy hipotetycznych gąbczastych nanostruktur (**H13**). Wśród omawianych przeze mnie układów pojawia się kilka nowatorskich gąbczastych wielościanów, które mogą rozwijać się periodycznie lub promieniowo. Wypełnianie przestrzeni wewnątrz tak złożonych nanostruktur można osiągnąć dzięki małym fulerenom, które samoorganizują się w agregaty o dobrze określonej geometrii, i które jednocześnie wykazują minimalną wartość energii. Sposób wypełniania przestrzeni różni się funkcją wymiaru i kształtu

komponowania małych fulerenów. Dokonałam oceny stabilności kilku takich agregatów fulerenowych. Obliczenia wykonałam na poziomie HF(6-31g (d,p)), DFT (6-31g (d,p)) i DFTB³⁴.

Przeprowadzone przeze mnie badania wykazały uporządkowanie badanych struktur względem ich energii. Udowodniłam ponadto, że uwodornienie stabilizuje skonstruowane i przebadane struktury.

Sumanene to zsyntetyzowana cząsteczka circulenu o wzorze: 6:(5,6)₃. W pracy **H2** przy użyciu oprogramowania CVNET³⁵ i Nano Studio³⁶ zaprojektowałam i dokonałam topologicznej analizy takich jednostek z okresową siecią powierzchniową typu P (Rycina 1). Poprzez energię całkowitą struktury, stosunek energii całkowitej do liczby atomów struktury (E_{tot}/atom) oraz przestrzeń HOMO-LUMO (HL GAP), oceniłam stabilność zaprojektowanych struktur na poziomie HF (HF/6-31G). Oszacowana stabilność struktur okazała się być zbliżoną do referencyjnej struktury C₆₀, co stanowi podstawę do ich syntezy w laboratorium.

Artykuł **H6** jest pracą przeglądową, gdzie omówiłam:

- a) aromatyczność fulerenów z pierścieniami sześć- i ośmio- członowymi, zoptymalizowanymi na poziomie HF/6-31G(d,p) i/lub DFT/6-31G(d,p); aromatyczność określiłam między innymi przy użyciu indeksów HOMA²⁵⁻²⁷ i NICS²⁸⁻³³,
- b) polibenzeny, gdzie przeprowadzono pełen zakres badań, od budowy tych struktur po obliczenia energetyczne oraz obliczenia widm spektralnych (**H3** i **H4**),
- c) obliczenia kwantowo-mechaniczne na powtarzających się jednostkach różnych sieci krystalicznych typu P (**H2**) oraz
- d) ocenę konstrukcji i stabilności, na poziomie DFTB³⁴, niektórych egzotycznych alotropów diamentu D₅ (**H1**).

Wykazałam, że wyniki zgromadzone w niniejszej pracy wskazują na możliwość opracowania dotychczas niesyntezowanych cząsteczek, a w przyszłość wykorzystania ich jako nanośników leków. Modelowanie małych cząsteczek pozwala na budowanie nowych nanostruktur i wyjaśnienie w jaki sposób dochodzi do powstawania agregatów, co jest nie łatwym zadaniem dla teoretyków. Aromatyczność nowych fulerenów zbudowanych z 6- i 8-członowych pierścieni, omówiłam między innymi w kategoriach kryteriów HOMA²⁵⁻²⁷ i NICS²⁸⁻³³. Wykazałam, że rozciągnięte fulereny zaadaptowane przez motywy korononowe i sumenenowe wykazują ewidentne różnice gęstości elektronowej wewnątrz klatki i poza nią. Wykazałam również, że rodzaj użytego indeksu/parametru do wyznaczenia

aromatyczności (HOMA²⁵⁻²⁷, NICS²⁸⁻³³, podatność magnetyczna, entalpia, elektroujemność, twardość, elektrofilowość i reaktywność w funkcji Fukui⁶⁴) zoptymalizowanych struktur molekularnych na poziomach HF i DFT warunkuje złożony obraz rozkładu elektronów i stabilności dla tych hipotetycznych fulerenów. Udowodniłam, że uzyskane wyniki są zgodne z danymi eksperymentalnymi dla złożonych nanocząstek zebranymi w literaturze (jako rzeczywistych cząsteczek).

W artykule przeprowadziłam również badania dla sieci polibenzenowych. Aromatyzacja płaszczyzn benzenu w polibenzenach wydaje się być zbliżona do wyizolowanej cząsteczki benzenu, co sugerują niewielkie zniekształcenia planarności. Dla zaprojektowanych sieci krystalicznych typu P, dane przedstawione w artykule uwzględniające energetykę oraz widma IR i Ramana wykazały, że nanostruktury zbudowane z sumanenu wykazują podobieństwo do zeolitu. Otrzymane przeze mnie dane poparły tezę, że "schwarzites" cząsteczki⁶⁵⁻⁶⁹ mogą być prawdziwymi kryształami molekularnymi.

Na końcu tego przeglądu przedstawiłam ocenę konstrukcji i stabilności (na poziomie teorii DFTB³⁴) kilku alotropowych odmian diamentu D₅. Wykazałam, że podstruktury hiperdiamentu D₅ mogą tworzyć 3-okresowe sieci (jak w strukturach D₅-anty) lub 1-okresowe quasikrystaliczne alotropy (jak w strukturach D₅-syn). Ponadto udowodniłam, że D₅-syn-alotrop może tworzyć hiper-grafeny.

Mając na uwadze zrozumienie niezawodności różnych podejść obliczeniowych, przeprowadziłam badania porównawcze za pomocą Hartree-Fock, funkcyjonału gęstości DFT i metody DFTB³⁴. Stwierdziłam, że pomimo pewnych różnic, te trzy przybliżenia (HF, DFT, DFTB³⁴) są użyteczne w przewidywaniu stabilności podukładów nanomolekularnych, a DFTB³⁴ jest ważną metodą w badaniu struktur z dużą liczbą atomów.

Fulereny platońskie są zamkniętymi lub otwartymi strukturami, gdzie większość z nich wykazuje niezerową energię odkształcenia. W pracy **H7** zoptymalizowałam na poziomie HF (HF/6-31G) i DFT (B3LYP/6-311+G) nanostruktury platońskie, z wielobocznymi ścianami typu f_k, gdzie k = 5-7. Następnie podobnie jak w innych pracach, pod względem całkowitej energii, przestrzeni HOMO-LUMO, energii naprężeń (wg teorii POAV)⁷⁰, wskaźnika aromatyczności HOMA²⁵⁻²⁷ i liczby Kekule⁷¹⁻⁷⁹, oszacowałam ich stabilność. Wykonałam również dla tych struktur widma IR oraz Ramana. Na podstawie badań stwierdziłam, że najlepszymi strukturami są te, które charakteryzują się najniższymi napięciami, a te wykazywane są przez struktury z modułem 3f₇. To właśnie one mogą stać się w przyszłości potencjalnymi nośnikami leków.

B. Grupa dotycząca immobilizacji wybranych związków na nanostrukturach (H8, H9, H10-12, H14)

Kiedy mówimy o nanoleku mamy na myśli kompleksy nanocząsteczki z substancją farmakologicznie czynną o różnej złożoności jak na przykład: nanocząsteczka-lek, nanocząsteczka-polimer-enzym, nanocząsteczka-polimer-enzym-lek czy też nanocząsteczka-enzym-lek. Dlatego niezwykle ważnym wydaje się być poznanie mechanizmu oddziaływań pomiędzy substratami tworzącymi nanokompleks (**H8-H12, H14**). Przegląd zastosowanych metod pozwalających na opisanie tych interakcji opisałam w rozdziale 6.1.

Odkrycie fulerenów porównywane jest z odkryciem benzenu, którego pochodne stanowią 40% wszystkich leków. Ponieważ węgiel stanowi podstawę wszystkich organizmów żywych, istnieje uzasadnione przekonanie, że najważniejsze przyszłe zastosowania nanocząstek leżą w obszarze farmacji i medycyny. Ze względu na właściwości jakie cechują nanostruktury takie jak: działanie bakteriobójcze, wzbudzenie magnetyzmu cząsteczek, zwiększenie przewodnictwa bądź oporności elektrycznej, zwiększona odporność na korozję i ścieranie, zwiększenie plastyczności, nanotechnologia pozwoliła opracować nowe nanomateriały, które mogą być łatwo wykorzystane w chemii medycznej i farmaceutycznej. Jednak głównymi problemami dotyczącymi wykorzystania nanostruktur w tych dziedzinach jest ich nierozpuszczalność w rozpuszczalnikach polarnych oraz tworzenie agregatów w rozpuszczalnikach wodnych. Problemy te zostały rozwiązane poprzez szereg chemicznych modyfikacji tych cząsteczek⁸⁰⁻⁸², między innymi tak zwaną funkcjonalizację.

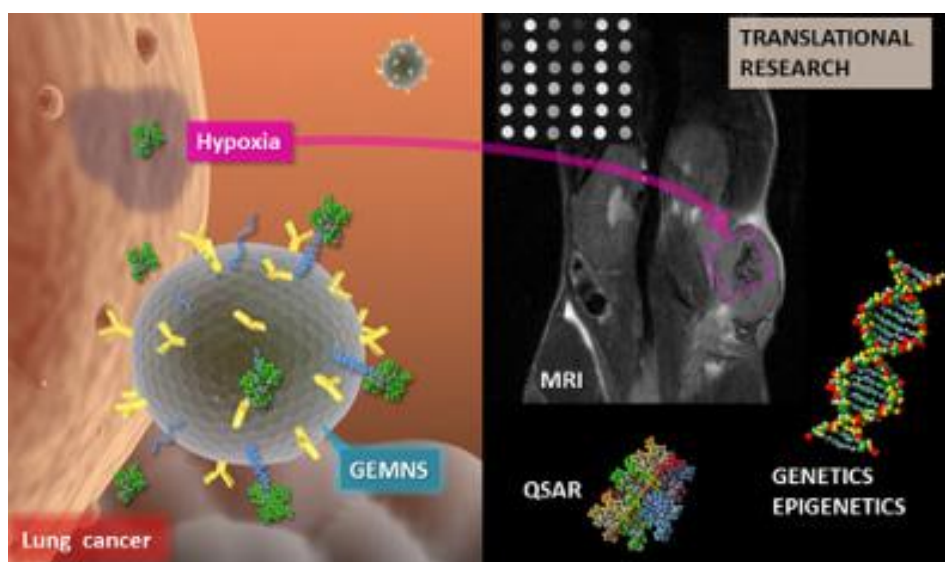
Ze względu na swą budowę przestrzenną największym zainteresowaniem naukowców cieszy się cząsteczka fulerenu C_{60} ²²⁻²⁴. Uważana jest ona za tak zwaną strukturę idealną. Cząsteczka fulerenu C_{60} ma kształt sferoidu, a dokładniej ściętego dwudziestościanu foremego (z ang. truncated icosahedron), który posiada 60 równo-cennych wierzchołków, każdy stanowiący jeden atom węgla. Cząsteczka C_{60} ma symetryczną strukturę i dzięki temu jest niezwykle trwała, a wszystkie utworzone wiązania pomiędzy atomami węgla charakteryzują się minimalnymi naprężeniami⁸³⁻⁸⁴. Do takiej cząsteczki C_{60} można dołączyć niemal dowolną grupę funkcyjną^{80-82,85-86}. Przy tym jest ona obojętna, nietoksyczna i tak mała, że łatwo wchodzi w kontakt z komórkami, proteinami i wirusami. Ponadto jej wnętrze można wypełnić aktywnymi substancjami⁸⁷⁻⁹⁰. Dlatego te nanocząstki przeprowadza się w endohedralne pochodne, we wnętrzu których umieszcza się najczęściej atomy metali, w tym

także pierwiastków promieniotwórczych oraz atomy gazów szlachetnych⁸⁷⁻⁹⁰. W przypadku fulerenów egzohedralnych przyłącza się na „zewnątrz” pustej klatki fulerenu grupy funkcyjne, są to najczęściej grupy hydroksylowe lub karboksylowe⁹¹⁻⁹². Heterofulereny są to natomiast nanocząstki, w których nastąpiła częściowa substytucja atomu lub atomów węgla w strukturze węglowej C₆₀ przez atomy innych pierwiastków najczęściej boru lub azotu⁹³. Poza tym struktury nano mogą zostać zamknięte w cyklodekstrynach, które maskują sferę węglową zwiększając tym samym rozpuszczalność takich pochodnych w rozpuszczalnikach polarnych⁸⁰⁻⁸¹.

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie nowoczesnymi metodami dostarczania leków z zastosowaniem nanostruktur, dzięki czemu można liczyć na lepszą kompatybilność i zdolność docierania do ściśle określonego miejsca działania leku. Opracowywane są nowe substancje pomocnicze o potencjalnym zastosowaniu w technologii postaci leku, z których następnie konstruowane są nośniki substancji aktywnych⁹⁴⁻¹¹⁴. Dzięki nanotechnologii można więc modyfikować drogę podania leku, wpływać na strukturę chemiczną substancji aktywnej oraz tworzyć nową postać leku. Ze względu na zastosowanie nanocząstki dzielimy na nanocząstki srebra¹¹⁵⁻¹¹⁶, złota¹¹⁷⁻¹¹⁸ i miedzi¹¹⁹⁻¹²⁰, nanocząstki typu rdzeń-powłoka¹²¹⁻¹²², kropki kwantowe¹²³⁻¹²⁵, nanocząstki magnetyczne¹²⁶⁻¹²⁸, fulereny i nanorurki węglowe¹²⁹⁻¹³², dendryмеры¹³⁶⁻¹³⁸ i hydroksyapatyty¹³⁹. Do najpopularniejszych zastosowanych w farmacji należą nanorurki węglowe (CNTs), które przyjmują kształt pustego walca zbudowanego ze zwiniętego grafenu. Może on tworzyć struktury o średnicy kilku nanometrów i długości paru centymetrów. Ze względu na ilość warstw budujących ścianę nanorurki, dzielą się na nanorurki jednościenne (SWNT), dwuścienne (DWNT) oraz wielościenne (MWNT). CNTs są wykorzystywane jako nośniki leków umożliwiające ich ciągłe i stałe dozowanie w komórkach patologicznych. Dodatkowo mogą one zawierać przeciwciała lub enzymy specyficznie ukierunkowujące ich działanie¹²⁹⁻¹³². Nanorurki węglowe cechują się także wysokim półprzewodnictwem, silną fluorescencją i rozproszeniem ramanowskim. Mogą być również wykorzystywane jako rusztowanie do immobilizacji biomolekuł. Rusztowania takie stosowane są w diagnostyce biologicznej jako nanoczuJNIKI w mikromacierzach białkowych¹³³. Zastosowanie bioczuJNIKA może opierać się na przykład na wykrywaniu zmian stężenia substancji w płynie międzykomórkowym, który w wyniku jej wzrostu w organizmie zwiększa fluorescencję nanorurek w podczerwieni¹³⁴. Już dziś fulereny używane są do obrazowania nowotworów w trakcie zabiegów chirurgicznych oraz do obserwacji węzłów

chłonnych znajdujących się najbliżej ognisk nowotworowych. Dodatkowo do wnętrza nanostruktur można wprowadzić radioaktywne izotopy wykorzystywane w radioterapii¹³⁵.

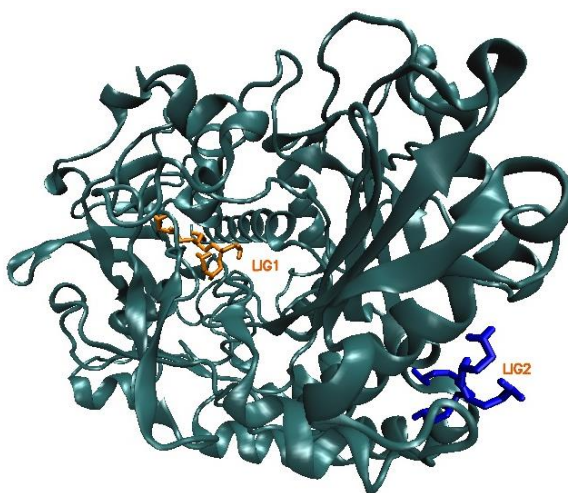
Bliska przyszłość medycyny spersonalizowanej leży w rozwoju wielofunkcyjnych nanocząstek, które mogą być wykorzystane nie tylko w celach terapeutycznych tj. leczeniu raka na poziomie molekularnym, ale także pozwalają one na leczenie monitorowane (**H9, H10**). Od roku 2015 jestem współuczestnikiem międzynarodowego (Polska-Norwegia-Rumunia) projektu o nazwie GEMNS****, który ma na celu opracowanie nowej „termicznie” inteligentnej, wielofunkcyjnej i wielowarstwowej magnetycznej nanocząsteczki grafenu o akronimie GEMNS (multi-layered graphene encapsulated magnetic nanoparticles) do molekularnego obrazowania MR (mMRI) i sterowania enzymami oraz wykonania radioterapii mającej działanie przeciwnowotworowe (**H9, H10, Rycina 2**).



Rycina 2. Schemat działania GEMNS, rozpoznającego i uwalniającego termostabilny enzym do komórek raka płuc u myszy****; artykuł **H9** i **H10**.

GEMNS z nano-polimerowymi żelami (PEI)¹⁴⁰⁻¹⁴² wykorzystano w projekcie do immobilizacji przeciwciał, które mają zdolność rozpoznawania w tkankach nowotworu płuc receptorów integryny przez co są one zdolne do identyfikacji nowych naczyń nowotworowych (Rycina 2). W pracach **H9** i **H10**, enzymem spełniającym rolę biosensora, który wykorzystałam do immobilizacji na żelu była oksydaza glukozowa (GOx, 3QVR)¹⁴³⁻¹⁴⁶, polimerem zaś polietyloenamina (PEI)¹⁴⁰⁻¹⁴². Zachowanie aktywności biologicznej tak spreparowanego enzymu nie jest kwestią oczywistą, dlatego też w oparciu o metody dokowania oraz dynamiki molekularnej dokonałam jej oceny.

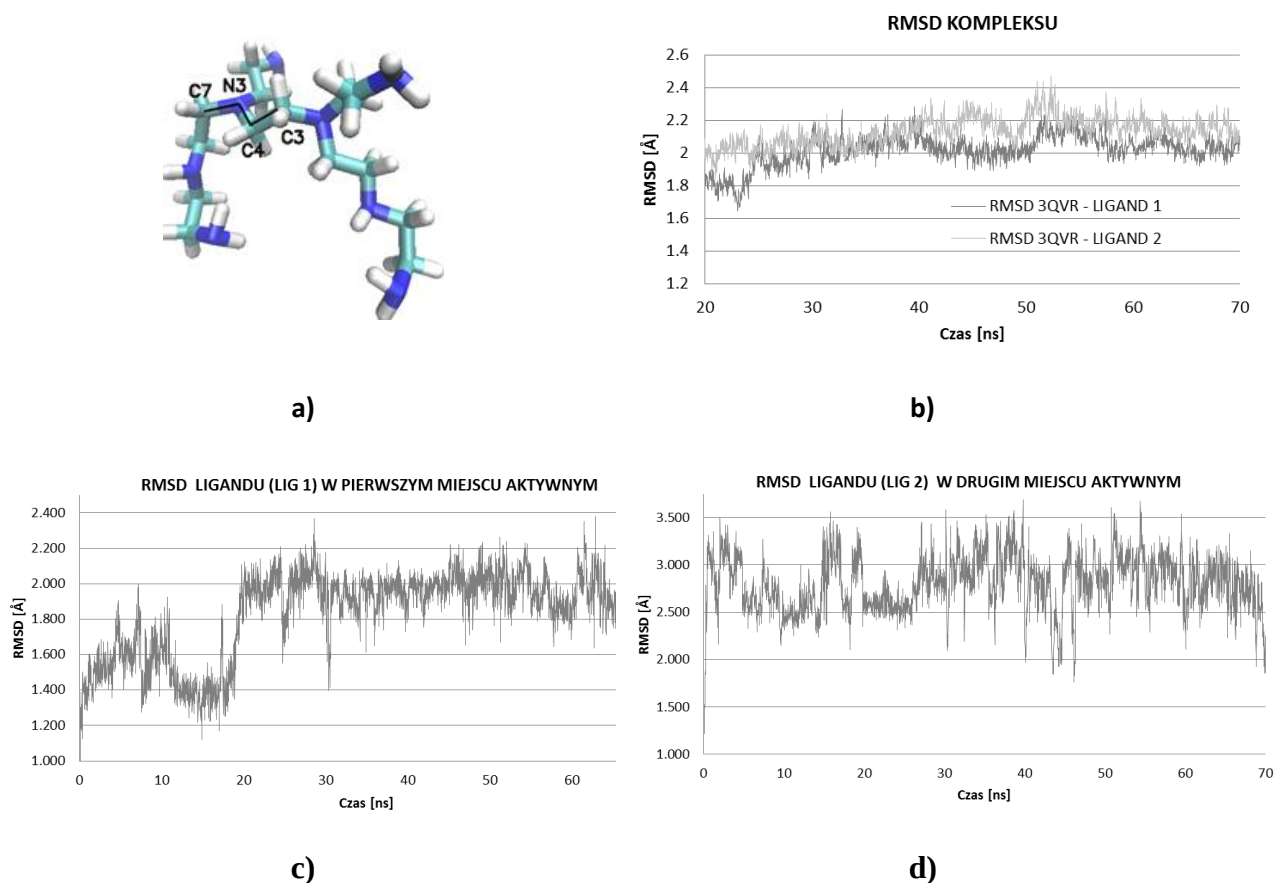
W celu wyszukania najlepszego powinowactwa PEI¹⁴⁰⁻¹⁴² do GOX¹⁴³⁻¹⁴⁶, przeprowadziłam w pierwszej kolejności dokowanie ligandu do enzymu (**H9**). Analiza struktury krystalograficznej enzymu GOx (3QVR)¹⁴³ potwierdza możliwość tworzenia wielu oddziaływań z ligandem PEI, dlatego też procedurą dokowania objęłam całą powierzchnię tego białka (**H9**). Badania przeprowadziłam na trzech grupach cząsteczek PEI: rozgałęzionych (B-PEI), liniowych (L-PEI) i dendrymerycznych (D-PEI) (**H9**). Wśród tych trzech grup największe powinowactwo do enzymu GOx wykazała grupa B-PEI. Grupy D-PEI i L-PEI wykazały zdecydowanie mniejsze powinowactwo do białka. Zarejestrowane przez mnie dysproporcje sięgały nawet do 55%. Dlatego jako punkt startowy do dynamiki molekularnej wybrałam kompleks ligand – białko utworzony przez PEI_C14N8_07_B22 z najwyższą wartością powinowactwa. Zidentyfikowałam dwa miejsca aktywne o najlepszej energii wiązania ligand-białko, wewnątrz enzymu GOX (LIG1) z wartością powinowactwa -5.8 kcal/mol i na jego powierzchni (LIG2) z wartością powinowactwa -4.5 kcal/mol (**H9**, **H10**, **Rycina 3**). Określiłam rodzaj oraz ilość oddziaływań odpowiedzialnych za stabilizację obu kompleksów, których stabilność ostatecznie zweryfikowałam na drodze dynamiki molekularnej (**H9**, **H10**).



Rycina 3. Miejsca oddziaływania ligand-enzym (3QVR; GOx): wewnątrz białka, nazwanego LIG1 i na jego powierzchni, o nazwie LIG2. Jako ligand zastosowano cząsteczkę PEI_C14N8_07_B22; artykuł **H11** i **H12**.

Poprzez analizę trajektorii przeprowadzonych dynamik molekularnych zauważyłam wyraźne różnice we właściwościach strukturalnych i energetycznych porównywanych układów, które zostały zobrazowane poprzez wartości wybranych kątów dwuściennych, długości wiązań wodorowych oraz wartości RMSD. W przypadku ligandu układu LIG1,

a więc zlokalizowanego wewnątrz enzymu (Rycina 3c) stwierdziłam, że po wstępnym okresie równoważenia układu cząsteczka przyjęła stabilną konformację ulegającą tylko nieznacznym fluktuacjom geometrii. W przypadku drugiego układu LIG2 (Rycina 3d), gdzie miejsce aktywne jest zlokalizowane na powierzchni białka mobilność badanego ligandu jest trzykrotnie większa (Rycina 4c i 4d).



Rycina 4. Dystrybucja wartości RMSD kompleksu ligand-białko (b); wartości RMSD samego ligandu tworzącego wiązania wewnątrz przestrzeni białkowej (c; LIG1) oraz na jego powierzchni (d; LIG2). Przykład kąta dwuściennego liganda (C7-N3-C4-C3) tworzącego kompleks z enzymem 3QVR w jego wnętrzu (a; LIG1).

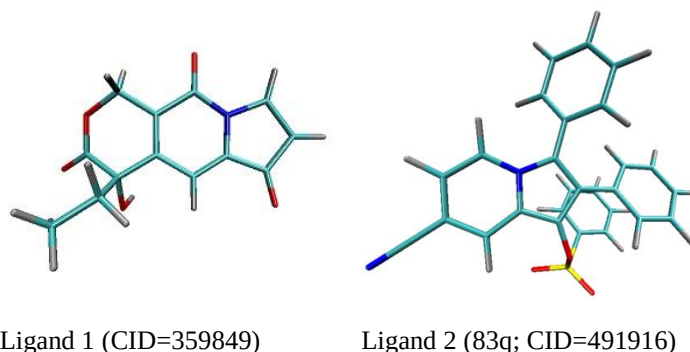
W pierwszym przypadku małe odchylenie wartości RMSD odzwierciedlają możliwości tworzenia silnych i średniej mocy wiązań wodorowych (LIG1) pomiędzy ligandem i enzymem, a w drugim przypadku słabych wiązań wodorowych (LIG2). Wykazałam, że ruchliwość ligandu PEI w LIG1, jest skorelowana ze zmianami wartości jednego z kątów dwuściennych (Rycina 4a), a jego właściwości strukturalne decydują o sile utworzonego wiązania wodorowego wewnątrz enzymu.

Analizując trajektorie dynamiki (**H9, H10**), potwierdziłam energetyczną i strukturalną stabilizację powstałych kompleksów ligand-enzym, wewnątrz białka, jak i na jego powierzchni (Rycina 4b).

Rhombellany (Rbl) są strukturami, w których wszystkie pierścienie są kwadratami¹⁴⁷⁻¹⁵⁰. W pracy **H14** dokonałam topologicznej analizy tych struktur. Ponieważ sześciennie homeomorfy (Rhombellane) tworząc aktywną kieszonkę mogą zostać związane w białku, licząc na to że wykonane badania mogą zostać w niedalekiej przyszłości wykorzystane w spersonalizowanej medycynie, przeprowadziłam próbę osadzenia dwóch pochodnych indolizyny na powierzchni wybranych homeomorfów (**H14**). W badaniu tym po raz pierwszy podjęłam analizę molekularnego dokowania dwóch pochodnych indolizyny (Rycina 5) na powierzchni wybranych sześciennych homeomorfów, jako propozycję nowego nano-leku (Rycina 6).

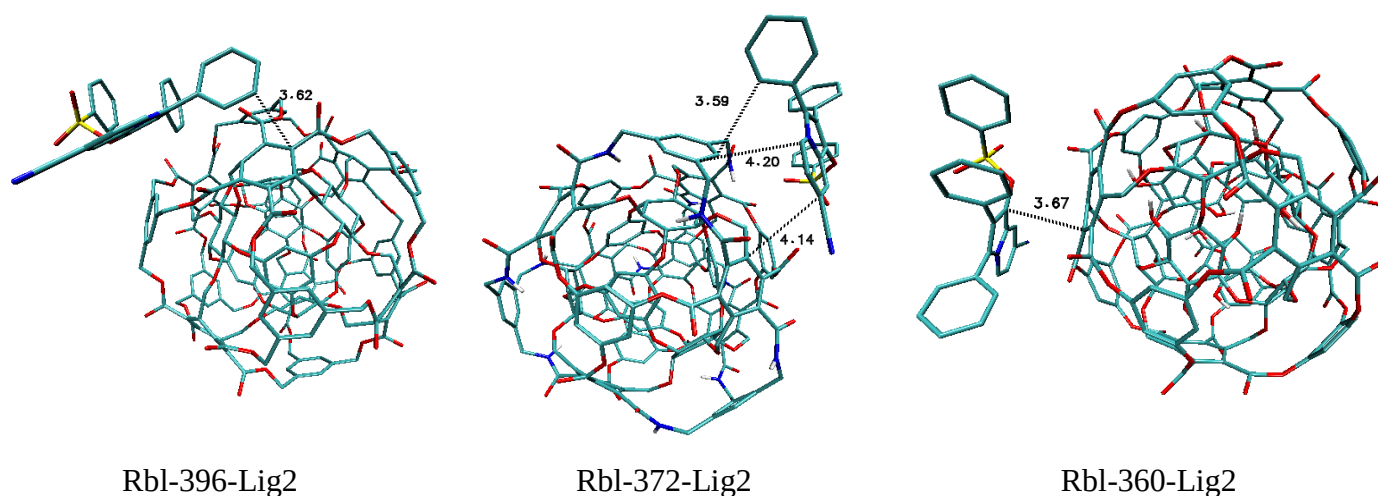
Pochodne indolizyny są heteroaromatycznymi związkami zbudowanymi z dwóch pierścieni (5- i 6- członowy) połączonymi atomami azotu o znaczeniu farmakologicznym. Hamując aktywność enzymów, mogą one działać jako blokery wapnia w aktywności sercowo-naczyniowej, jak i wykazywać wiele innych farmakologicznych właściwości takich jak: działanie przeciwbakteryjne, przeciwutleniające, przeciwzapalne, przeciwgruźlicze, przeciwhistaminowe i przeciwnowotworowe¹⁵¹⁻¹⁵³. Wybór ligandów indolizyny do wykonania prac wynikał z wcześniejszych przeprowadzonych przeze mnie badań (**H8, H11, H12**) i zastosowania tych pochodnych indolizyny jako inhibitorów enzymów beta laktamazy i fosforybozylotransferazy nikotynamidowej (**H11, H12**, Rycina 8).

Dlatego też do osadzenia na powierzchni homeomorfów (**H14**) wybrałam tylko dwie pochodne indolizyny LIG1 i LIG2 (Lig1, CID = 359849 i Lig2, CID = 491916; PubChem¹⁵⁴, (Rycina 5). Dokowania pochodnych indolizyn dokonałam również na powierzchni fulerenu C₆₀, a otrzymane wartości powinowactwa i odległości oddziaływań zastosowałam jako wartości referencyjne (Rycina 7).



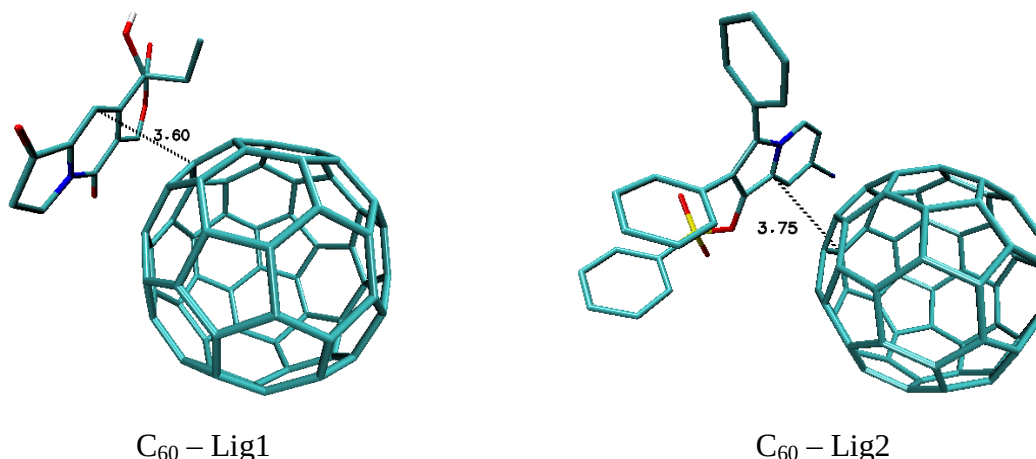
Rycina 5. Struktura badanych ligandów: Ligand 1 (Lig1) z kodem PDB 359849 (po lewej) i Ligand 2 (Lig2) z kodem PDB 491916 (po prawej); artykuł **H8, H11, H12**.

Po wykonaniu badań wykazałam, że wartości energii wiązania dla większości kompleksów utworzonych pomiędzy lizyną 1 (LIG1; CID = 359849) a Rhombellane są niższe w porównaniu z referencyjnymi wartościami powinowactwa kompleksu LIG1-C₆₀, jak również są one niższe w porównaniu z wartościami uzyskanymi dla kompleksów LIG2-Rhombellane.



Rycina 6. Oddziaływania występujące w kompleksach Rhombellan-Ligand2: **Rbl-396-Lig2** (po lewej) i **Rbl-372-Lig2** (po środku); **Rbl-360-Lig2** (po prawej); po zastosowaniu procedury dokowania; artykuł **H14**.

Najlepsze powinowactwo zanotowałam dla kompleksu LIG2-Rbl-396 z wartością -5,4 kcal/mol, a następnie kompleksu LIG2-Rbl-372 z wartością -5 kcal/mol. Zauważyłam, że Rbl-360-LIG2 wykazuje taką samą wartość powinowactwa (Rycina 6) co referencyjny kompleks C₆₀-LIG2 (-4,9 kcal/mol, Rycina 7).



Rycina 7. Oddziaływania w referencyjnym kompleksie fuleren C₆₀ – Lig1 (lewa strona) i fuleren C₆₀ – Lig2 (prawa strona) po dokowaniu.

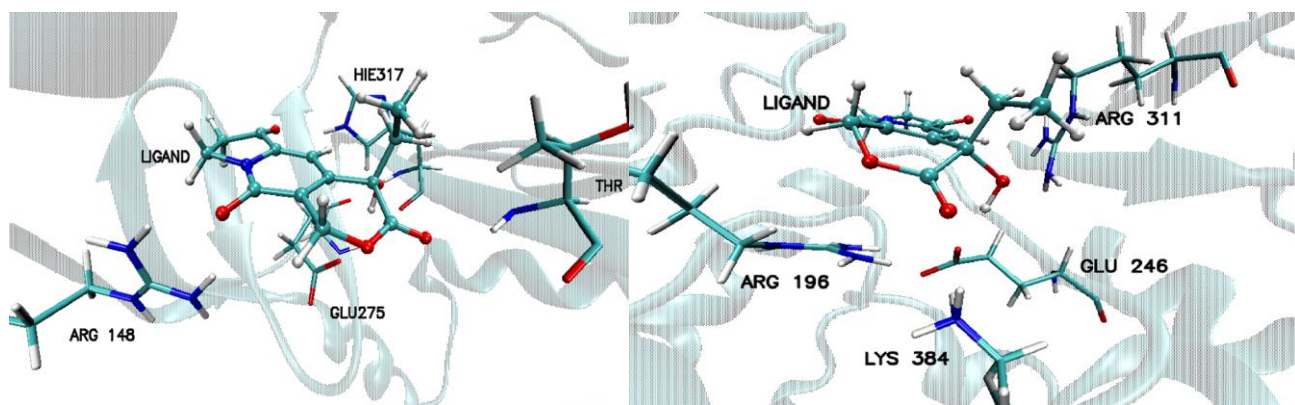
Odnosiłam również różnice w kolejności wartości powinowactwa kompleksów utworzonych przez inolizynę 1 (LIG1) a indolizynę 2 (LIG2) z homeomorfami. Poza tym wykonując szczegółową analizę właściwości strukturalnych utworzonych kompleksów indolizyna – homeomorf po dokowaniu wykazałam, że wartości powinowactwa badanych ligandów indolizyny do powierzchni Rhombellanes są skorelowane z siłą/długością utworzonych między nimi wiązań wodorowych. Wykazałam również, że rodzajem tych interakcji są przede wszystkim utworzone oddziaływania stakingowe pomiędzy aromatycznymi pierścieniami ligandów i aromatycznymi pierścieniami Rhombellane.

Na podstawie przeprowadzonych badań, dostrzegam istotny potencjał zastosowania immobilizowanych pochodnych indolizyny na powierzchni homeomorfów (Rhombellane), jako nowych nano-leków.

Wybór struktur farmakologicznie czynnych do osadzenia na powierzchni homeomorfów w pracy **H14** wymagał ode mnie wcześniejszego przeprowadzenia badań skryningowych. Dlatego też wykonałam badania QSAR (**H8**) oraz modelowanie dynamiką molekularną (**H11**, **H12**). Do badania QSAR (*quantitative structure-activity relationship*) wybrałam zestaw 25 pochodnych indolizyny (**H8**), pobranych z bazy danych PubChem¹⁵⁴. Przeprowadziłam badania powinowactwa tych pochodnych do enzymów, beta laktamazy (PDB CODE: 1GA0)¹⁵⁵ i fosforybozylotransferaz nikotynamidowych (PDB CODE: 4O0Z, 4O10)¹⁵⁵ (**H8**, **H11**, **H12**, Rycina 8). Fosforybozylotransferazy nikotynamidowe (NAMPT) to enzymy, które odgrywają rolę w kierowaniu metabolizmem nowotworów, podczas gdy beta-laktamazy są zaangażowane w odporności bakteryjnej na antybiotyki beta-laktamowe¹⁵⁵.

W artykułach **H11** i **H12** omówiłam możliwy mechanizm oddziaływania pochodnych indolizyny z białkami enzymatycznymi (Rycina 8).

Na podstawie wartości powinowactwa ligandu do enzymu uzyskanych po dokowaniu, wśród 25 cząsteczek pochodnych indolizyny, w celu przeprowadzenia oceny stabilności powstałych kompleksów podczas dynamiki molekularnej **H11**, wybrałam pochodną indolizyny o kodzie PDB: 359849 (Rycina 5). Charakteryzowała się ona najwyższymi wartościami powinowactwa ligandu do badanych enzymów: 1GA0, 4O0Z, 4O10.



Rycina 8. Oddziaływania obserwowane w kompleksie ligand – enzym po dynamice molekularnej. Po stronie prawej dla beta laktamazy PDB kod: 1GA0¹⁵⁵; po stronie lewej dla fosforybozylotransferazy nikotynamidowej PDB kod: 4O0Z¹⁵⁵. Zastosowanym ligandem jest pochodna indolizyny z koden PDB: 359.849¹⁵⁴.

Analizując trajektorie dynamik molekularnych, na podstawie oszacowania siły i liczby wiązań wodorowych utworzonych pomiędzy badanym ligandem i aktywnymi miejscami enzymów udowodniłam, że wybrana do dynamiki molekularnej pochodna tworzy stabilne kompleksy z badanymi białkami, jak również wykazałam większe powinowactwo ligandu do enzymu 1GA0. Uzyskany wniosek potwierdziłam wartościami entalpii analizowanych systemów. Ponieważ jednak wartości powinowactwa były odmienne od tych po dynamice molekularnej i dokowaniu, przeprowadzając szczegółową analizę strukturalną utworzonych kompleksów, jak i samych ligandów, udowodniłam, że pojawienie się różnic jest ściśle skorelowane z faktem, że podczas dynamiki molekularnej w ponad 90% symulacji pojawiło się nowe silne wiązanie wodorowe dla kompleksu indolizyna-1GA0. Uzyskane wyniki dla beta-laktamazy potwierdziłam również danymi literaturowymi¹⁵⁶. W przypadku nikotynamidu fosforybozylotransferaza, ze względu na głębsze położenie ligand w kieszeni enzymu, wykazałam zupełnie inne oddziaływania aminokwasów z inhibitorem w porównaniu z danymi w literaturze¹⁵⁷.

W pracy **H12** przeprowadzając dalsze badania dynamiką molekularną udowodniłam, że wśród badanych białek 1GA0, 4O0Z, 4O10 hydrofobowość miejsca aktywnego fosforybzylotransferazy nikotynamidowej 4O10 wydaje się być głównym czynnikiem promującym oddziaływanie enzym-ligand, w porównaniu z dwoma innymi białkami beta-laktamazą 1GA0 i fosforybzylotransferazą nikotynamidową 4O0Z.

Tym razem ligandem formującym kompleksy z badanymi białkami był ligand 83q (CID=491916), który został do dynamiki molekularnej wybrany nie tylko na podstawie wartości powinowactwa uzyskanej po dokowaniu (**H8**), ale również w wyniku dokładnej analizy strukturalnej utworzonego kompleksu ligand-enzym jaką przeprowadziłam, a więc oszacowaniu ilości i siły utworzonych wiązań wodorowych oraz przede wszystkim na podstawie wartości IC_{50}^{151} dla tego ligandu, która wynosi $26 \pm 2 \mu M$.

Na podstawie wartości RMSD i analizy strukturalnej powstałych oddziaływań ligand-białko wykazałam, że kompleksy utworzone przez pochodną indolizyny 83q z białkami 4O0Z i 4O10 są bardziej stabilne, w porównaniu z enzymem 1GA0. Powodem tej stabilności jest tworzenie wielu oddziaływań i wiązań wodorowych typu O...H i N...H pomiędzy ligandem a miejscem aktywnym enzymów. Wykazałam również, że drugim powodem tej stabilizacji są oddziaływania hydrofobowe, utworzone pomiędzy alifatycznym łańcuchem aminokwasów a aromatycznymi pierścieniami ligandu. Te hydrofobowe efekty wydają się być ważniejsze w przypadku kompleksu liganda z enzymem 4O10, który posiada w swoim miejscu aktywnym dużą hydrofobową kieszeń. Na podstawie badań strukturalnych wykazałam, że stabilność kompleksu ligand-enzym nie zależy z całą pewnością tylko od wartości powinowactwa ligandu do enzymu, ale jest skorelowana z siłą oddziaływań, a więc ilością i różnorodnością tych interakcji. Obliczone przeze mnie wartości entalpii potwierdziły, że najbardziej stabilnym kompleksem ligand-enzym jest kompleks 83q-4O10. Strukturalne i energetyczne dane potwierdziły, że największe powinowactwo ligand 83q wykazuje dla białka 4O10. Wiele inhibitorów białkowych wykazuje właściwości, które są ściśle skorelowane z ich siłą komórkową. Aby zrozumieć takie zjawisko, przeprowadziłam analizę dynamicznego zachowania się kompleksów utworzonych przez inhibitory, czyli pochodnych indolizyny z badanymi enzymami (**H11**, **H12**). Poprzez dokowanie, jak i molekularne dynamiki doprowadziłam do identyfikacji ich interakcji i wykazałam mechanizm hamowania badanych enzymów (**H11**, **H12**). Na podstawie wartości entalpii i właściwości strukturalnych wykazałam różnice w zachowaniu badanych ligandów w miejscach aktywnych beta-laktamaz (1GA0) i nikotynamid fosforybzylotransferaz (4O0Z, 4O10) (**H11**, **H12**).

Jednym z wniosków, który bezpośrednio nasuwa się po przeprowadzeniu badań zawartych w artykułach **H9-H12** jest to, że niezależnie od rodzaju aktywności badanego ligandu w stosunku do enzymu tj., zachowanie natywnej aktywności białka (**H9, H10**) lub inhibicji enzymu (**H11, H12**), niezbędne jest badanie mechanizmu oddziaływań ligand-białko na poziomie molekularnym. Dzięki przeprowadzonym badaniom w artykułach **H8-H12** poznałam charakter oddziaływania i sposób tworzenia wiązań pomiędzy ligandem (polimer nanożelu lub pochodna indolizyny) a miejscem aktywnym proteiny. W artykule **H14** dokonałam osadzenia ligandu (pochodna indolizyny) na powierzchni nanostruktury, co jest kluczowym aspektem tworzenia nanokompleksów.

5.3.4. Podsumowanie

Ponieważ celem przeprowadzonych prac było badanie właściwości nanostruktur w kontekście ich potencjalnych zastosowań w farmacji i medycynie, dlatego też przeprowadzone badania będące podstawą mojego postępowania habilitacyjnego podzieliłam na dwie grupy badawcze. Efektem przeprowadzonych badań, stanowiących pierwszą część postępowania habilitacyjnego jest opis właściwości nanostruktur. W ramach moich badań zaprojektowałam nanocząsteczki, które mogą odegrać istotną rolę w rozwoju nowoczesnych metod dostarczania leków. Przebadane nanoukłady ze względu na stopień organizacji i agregacji podzieliłam na: Cyrkuleny (Circulenes) (**H2**), Diament D₅ (Diamond D₅) (**H1, H6**), Polibenzeny (Polybenzenes) (**H4, H6**), Polibenzeny wielotorowe (Polybenzene multitori) (**H3**), Nanotuby (Nanotube junctions) (**H5**), Nanostruktury gąbczaste (Spongy nanostructures) (**H13**) oraz Fulereny (**H6, H7**). W ramach realizowanych prac wyłoniłam zestaw metod, które pozwalają na kompletną analizę właściwości rozpatrywanych związków. Udowodniłam, że zastosowanie metod HF oraz DFT lub w przypadku układów wieloatomowych DFTB pozwala na wiarygodną charakterystykę właściwości strukturalnych i wytrzymałości analizowanych związków. Stabilność strukturalna rozpatrywanych układów oceniana była również poprzez zastosowanie metod dynamiki molekularnej, pozwalających na ocenę wpływu temperatury na stabilność analizowanych układów nanomolekularnych oraz ich czasowej ewolucji (**H1**).

Kolejnym ważnym aspektem, kluczowym w ocenie cyklicznych układów poliwęglowych jest aromatyczność, którą scharakteryzowałam wielowymiarowo za pomocą indeksów HOMA²⁵⁻²⁷, NICS²⁸⁻³³, podatności magnetycznej, entalpii, elektroujemności, twardości, elektrofilowości i reaktywności w funkcji Fukui⁶⁴. Wykazałam, że obliczone parametry aromatyczności warunkują złożony obraz rozkładu elektronów i stabilności dla nanostruktur oraz że są one zgodne z danymi eksperymentalnymi dla złożonych nanocząstek zebranymi w literaturze (jako cząsteczki rzeczywiste, **H6**).

Ponieważ trwałość nowych nanostruktur może być odnoszona zarówno do referencyjnego fulerenu C₆₀, jak również diamentów, przeprowadziłam badania struktur diamentu D₅⁴⁰⁻⁴² generowanego w oparciu o cztery modele monomerów (C₁₇, D₁, D₂, D₁). Wykazałam, że pod względem energetycznym HF (HF/6-31G**) i DFT (B3LYP/6-311+G**) izomer D₁ jest najbardziej preferowaną konformacją (H1). Symulacje dynamiki molekularnej pozwoliły stwierdzić, że homoatomowa struktura C₁₇³⁷ wykazuje nieznacznie większą stabilność strukturalną i oporność na temperaturę w porównaniu z układami zawierającymi w swej strukturze heteroatomy (D₁ i P₁). Analiza zaproponowanych układów polibenzenowych rozpatrywanych w pracach **H3** i **H4** na tle referencyjnego układu C₆₀ pozwoliła wyłonić strukturę BTA („fotel”), która jest energetycznie bardziej preferowaną niż struktura BTZ („zig-zag”)⁴⁷⁻⁵⁰. Zrealizowałam również badania układów nanostrukturalnych

o wyższym stopniu organizacji (**H5**) tj : dendrymerów oraz cząsteczek multitorowych⁵³⁻⁶⁰. W przeprowadzonych badaniach dokonałam charakterystyki właściwości topologicznych tych struktur i wykazałam istotny ich związek z rodzajem powierzchni, na których dokonuje się ich osadzania, co ma kluczowe znaczenie w kontekście tworzenia nowych nanoukładów o znaczeniu farmakologicznym. Analiza struktur agregatów fulerenowych o wyższym stopniu organizacji takich jak układy gąbczaste i syntetyczne zeolity (**H13**) pozwoliła wykazać istotny stabilizujący wpływ uwodornienia na stabilność strukturalną takich układów.

Wielofunkcyjne nanoukłady jako nośniki immobilizowanych substancji o potencjalne farmakologicznym są istotnym czynnikiem determinującym rozwój medycyny spersonalizowanej oraz farmacji. Ponieważ kluczowym jest poznanie mechanizmu oddziaływań pomiędzy substratami tworzącymi nanokompleksy (**H8-H12**, **H14**), dlatego też w drugiej części mojej rozprawy habilitacyjnej skupiłam się na badaniach mających na celu powiązanie aktywności nanocząsteczek i ich zastosowania jako potencjalnych nośników układów biologicznie aktywnych. Przedmiotem badań immobilizowanym na powierzchni

homeomorfów **H14** zostały wielopierścieniowe pochodne indolizyny (CID:359849; CID:491916)¹⁵⁵ badane jako potencjalne inhibitory enzymów beta laktamazy (PDB CODE: 1GA0)¹⁵⁵ i fosforybozylotransferazy nikotynamidowej (PDB CODE: 4O0Z)¹⁵⁵ (**H11, H12**). Substancje te wyłoniono w oparciu o badania skринingowe, zrealizowane w oparciu o metodę QSAR (**H8**). Zrealizowane modelowanie uwzględniające dokowanie oraz dynamikę molekularną pozwoliły określić potencjalny mechanizm oddziaływania wybranych pochodnych indolizyny z białkami oraz trwałość powstałych kompleksów ligand-enzym (**H11, H12**). Potwierdzenie potencjału inhibicyjnego analizowanych związków pozwoliło mi na realizację kolejnego kroku badań tj. osadzenia wybranych pochodnych indolizyny na powierzchniach homeomorfów (**H14**). Nanoukłady wykorzystane w niniejszej pracy po raz pierwszy zostały wykorzystane do immobilizacji substancji o potencjale farmakologicznym, dlatego też wyniki skonfrontowałam z powszechnie wykorzystywanym fulerenem C₆₀²²⁻²⁴. Modelowanie opierające się na procedurze dokowania pozwoliło mi określić powinowactwo oraz geometrię uzyskanych kompleksów. Analizowane nanoukłady wykazywały porównywalne, bądź lepsze właściwości wiążące względem potencjalnych leków niż układ referencyjny, dlatego też osadzenie farmakologicznie czynnych pochodnych indolizyny na powierzchni aktywnych homeomorfów (Rhombellane) stanowi obiecującą zapowiedź nowych nano-leków.

GEMNS**** jest to nowa „termicznie” inteligentna, wielofunkcyjna i wielowarstwowa magnetyczna nanocząsteczka grafenu, tworząca nanosystem z polimerem oraz aktywnym enzymem, wykorzystanym do molekularnego obrazowania MR (mMRI) i sterowania enzymami oraz wykonania radioterapii mającej działanie przeciwnowotworowe.

Podczas tworzenia GEMNS kluczowym aspektem było zaprojektowanie „nanożelu” zapewniającego immobilizację białka oksydazy glukozy (GOx, 3QVR)¹⁴³⁻¹⁴⁶ pełniącego rolę biosensora. W tym celu w oparciu o modelowanie wyłoniono trzy grupy cząsteczek PEI: rozgałęzionych (B-PEI), liniowych (L-PEI) i dendrymerycznych (D-PEI) (**H9**). Zrealizowane obliczenia wskazały, że największe powinowactwo do enzymu GOx wykazuje grupa B-PEI. W dalszych badaniach dynamiki molekularnej zastosowano kompleks ligand-białko utworzony przez PEI_C14N8_07_B22 charakteryzujący się najwyższymi wartościami powinowactwa (**H9, H10**). W wyniku przeprowadzonego dokowania, zidentyfikowałam dwa miejsca aktywne o najlepszej energii wiązania ligand-białko, wewnątrz enzymu GOX (LIG1) i na jego powierzchni (LIG2) (**H9, H10**). Określiłam rodzaj oraz ilość oddziaływań odpowiedzialnych za stabilizację obu kompleksów, których stabilność ostatecznie

zweryfikowałam na drodze dynamiki molekularnej (**H9, H10**). Zauważyłam wyraźne różnice we właściwościach strukturalnych i energetycznych porównywanych układów, które zostały zobrazowane poprzez wartości wybranych kątów dwuściennych, długości wiązań wodorowych oraz wartości odchylen od średniej wartości RMSD. W przypadku ligandu umieszczonego we wnętrzu enzymu (LIG1) wykazałam możliwość tworzenia dużej i średniej mocy wiązań wodorowych (LIG1) pomiędzy ligandem i enzymem. Wykazałam również, że ruchliwość ligandu PEI w LIG1, jest skorelowana ze zmianami wartości jednego z kątów dwuściennych, a jego właściwości strukturalne decydują o sile utworzonego wiązania wodorowego wewnątrz enzymu. Udowodniłam, że utworzone wiązania wodorowe ligand–białko na powierzchni enzymu mają charakter słabych wiązań.

Analizując trajektorie MD, potwierdziłam energetyczną i strukturalną stabilizację powstałych kompleksów ligand-białko, wewnątrz białka, jak i na jego powierzchni (**H9, H10**).

Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na istotny potencjał aplikacyjny analizowanych przeze mnie nanokompleksów, a przeprowadzone przeze mnie badania, będące podstawą postępowania habilitacyjnego, wpisują się w jeden z najistotniejszych aspektów rozwoju współczesnej naonofarmacji i medycyny spersonalizowanej.

6. Przegląd zastosowanych metod chemii obliczeniowej, spis używanych skrótów oraz odnośników stosowanych w badaniach będących podstawą pracy habilitacyjnej

6.1. Przegląd zastosowanych metod chemii obliczeniowej:

Zrealizowanie postawionego celu badawczego wymagało zastosowania kilku metod obliczeniowych. Do optymalizacji wszystkich badanych struktur zostały użyte metody HF i DFT, różniące się między sobą bazami funkcyjnymi, polaryzacją i dyspersją. Do przeprowadzenia obliczeń wykorzystałam program Gaussian 09 (G09).³⁹

Metoda HF – czyli Hartree-Fock, jest metodą wariacyjną z funkcją falową w postaci wyznacznika Slatera zbudowanego z orbitali obsadzonych i z operatorem Focka. Jest to metoda pola samouzgodnionego, która pozwala na przybliżone rozwiązanie równania Schrödingera dla układu wielu cząstek. Jest to podstawowa metoda obliczeniowa ab initio.

Oblicza się w niej energię i funkcję falową stanu podstawowego układu wielu cząstek (np. energię elektronową wieloelektronowego atomu lub cząsteczki) w oparciu o model cząstek niezależnych (w przypadku elektronów zwany przybliżeniem jednoelektronowym).

B3LYP – jest to metoda oparta na teorii funkcjonału gęstości (Density Functional Theory, *DFT*), gdzie korelacja elektronowa uwzględniona jest poprzez zastosowanie funkcjonału korelacyjno-wymennego. Wykorzystywane są różne przybliżenia¹⁶¹. Potencjały dobiera się tak, aby otrzymane wyniki były jak najbardziej zgodne z doświadczeniem. Najczęściej stosowanym jest funkcjonał B3LYP. Ponieważ w przypadku słabych oddziaływań międzycząsteczkowych, a w szczególności oddziaływań dyspersyjnych¹⁶² dotychczas stosowane funkcjonały zawodzą wciąż poszukuje się ich lepszych postaci. Zaletą metod DFT jest możliwość badania układów kilkusetatomowych.

DFTB – *ang. density functional-based tight binding*, jest przybliżoną metodą chemii kwantowej opartą na teorii funkcji gęstości (DFT) i rozszerzeniu całkowitej ekspresji energii DFT. Wykorzystywana jest ona dla układów z dużą ilością atomów.

Indeksy aromatyczności - ponieważ aromatyczność jest pojęciem wielowymiarowym, a złożoność zjawiska aromatyczności powoduje, że jeden parametr nie wystarcza do jego pełnego opisu dlatego w pracach najczęściej stosowanym parametrami aromatyczności były geometryczny indeks HOMA oraz magnetyczny parametr NICS. Spośród licznych kryteriów aromatyczności zaproponowanych w literaturze, indeks geometryczny HOMA należy do najczęściej stosowanych miar aromatyczności^{25-27,29}. Kryterium geometryczne mówi, że w związkach aromatycznych długości wiązania typu węgiel-węgiel są takie same i nie można wyróżnić wiązań pojedynczych i podwójnych. Natomiast Schleyer udowodnił, że związkami aromatycznymi są te struktury, które wykazują wysoką podatność magnetyczną^{28,30,31}. Podstawą badań jest przesunięcie chemiczne protonów w widmie magnetycznego rezonansu jądrowego. Największy wpływ na takie przesunięcia chemiczne mają lokalne prądy diamagnetyczne, paramagnetyczne prądy oddziałujące na dalsze odległości oraz pierścieniowe prądy elektronowe. Ważnym współczynnikiem wykorzystującym wpływ pola magnetycznego na pierścienie jest egzaltacja podatności magnetycznej. Wartości NICS zostały przeze mnie wyznaczone w geometrycznym środku pierścieni jak i w odległości 1 Å od niego (-1 Å oraz +1 Å).

6.2. Komputerowo wspomagane projektowanie nowych leków

Projektowanie wspomagane komputerowo stało się istotnym elementem w pracach nad każdym nowym lekiem. Zdefiniowałam bym je jako zbiór co najmniej trzech metod następujących chronologicznie po sobie; QSAR, dokowanie oraz metodę modelowania molekularnego.

QSAR – z ang. *quantitative structure–activity relationship*. W teorii jest to metoda wyznaczająca ilościową zależność między strukturą a reaktywnością, a więc jest to metoda statystycznej obróbki danych służąca do przewidywania aktywności biologicznej związków w oparciu o ich strukturę bez odwoływania się do metod modelowania molekularnego. W pracy **H8** zastosowałam liniową metodę QSAR opartą na superpozycji hipermolekularnej ligandów do prognozowania podobieństw.

Dokowanie prowadzi do identyfikacji oddziaływań ligand - enzym, pozwala na podanie sposobu oddziaływania, wyjaśnienie różnic w aktywności różnych pochodnych związków chemicznych, a finalnie na taką optymalizację struktury liganda, aby jego wiązanie do białka było jak najkorzystniejsze. Procedura dokowania we wszystkich pracach została zrealizowana przy pomocy programu AutoDockVina software.

MD – dynamika molekularna jest metodą obliczeniową pozwalającą na realizację ewolucji czasowej układu cząstek na drodze całkowania równań ruchu Newtona. Opis oddziaływań międzycząsteczkowych odbywa się w oparciu o zestawy parametrów charakteryzujących analizowane układy molekularne, ujętych pod postacią pól siłowych.

W pracach **H1** oraz **H9-H12** przeprowadziłam symulacje dynamiki molekularnej, a uzyskane trajektorie poddałam szczegółowej analizie. Przed dynamiką molekularną, Diament D5 oraz badane ligandy zostały zoptymalizowane na poziomie HF lub B3LYP. Dynamikę molekularną Diamentu D5 przeprowadziłam w próżni przy zmiennej temperaturze w zakresie 300-1800 K. Przed dynamiką molekularną wyznaczyłam ładunki atomów badanych układów metodą Merza-Kollmana¹⁶³ w procedurze RESP¹⁶³. Struktury opisałam parametrami pola

siłowego Gaff¹⁶⁴. Czas trwania dynamik wynosił 100 ns. Po 10 ns okresu równoważenia, 90 ns trajektorii użyłam do analizy strukturalnej i energetycznej.

W pracach **H9-H12** zastosowanym rozpuszczalnikiem była woda dla której użyłam modelu TIP3P. Czas trwania dynamik ze względu na wielkość badanych układów wynosił 70 ns. Struktury ligandu i enzymów opisałam parametrami pola siłowego Amber, a ładunki atomów badanych ligandów wyznaczyłam metodą Merza-Kollmana¹⁶³ w procedurze RESP¹⁶³. Po początkowej symulacji, rozważane układy rozgrzałam do temperatury 300K, kontrolując temperaturę termostatem Langevin¹⁶⁵. Podczas MD zastosowałam warunki periodyczne z algorytmem SHAKE¹⁶⁶. Po okresie równoważenia (10 ns), 60 ns trajektorii użyłam do analizy oddziaływań układów ligand-enzym. Entalpia oddziaływania ligand-enzym została wyznaczona przeze mnie przy użyciu metod MM/PBSA i MM/GBSA^{167,168}.

We wszystkich dynamikach molekularnych, analizę strukturalną przeprowadziłam używając pakietu VMD¹⁶⁹. Symulacje dynamiki molekularnej realizowałam przy użyciu programów pakietu Amber 10¹⁷⁰/11¹⁷¹/14¹⁷².

6.3. Lista skrótów:

B3LYP	–metoda obliczeniowa opisana w punkcie 6.1
CVNET	–pakiet oprogramowania do matematycznego projektowania układów nanomolekularnych
CNT	–ogólna nazwa nanorurek węglowych
DFT	–metoda obliczeniowa opisana w punkcie 6.1
DFTB	–metoda obliczeniowa opisana w punkcie 6.1
DWNT	–dwuścienne nanorurki węglowe
GOx (3QVR)	–enzym oksydaza glukozowa
HF	–metoda obliczeniowa opisana w punkcie 6.1
HOMA	–geometryczny indeks aromatyczności, opisany w punkcie 6.1
HOMO i LUMO	–HOMO i LUMO to akronimy oznaczające najwyższej i najniższej obsadzony pusty orbital molekularny (ang. Highest Occupied Molecular Orbital), odgrywają kluczową rolę w teoriach wyjaśniających powstawanie i zrywanie wiązań chemicznych w jakościowej chemii kwantowej.
HL GAP	–przestrzeń HOMO-LUMO; cząsteczki z dużymi przerwami HOMO-LUMO są stabilne i niereaktywne; zaś z małymi lukami są reaktywne.
MD	–metoda obliczeniowa opisana w punkcie 6.1
mMRI	– <i>ang. Molecular Magnetic Resonance Imaging</i> , Molekularny Rezonans Magnetyczny
MWNT	–wielościenne nanorurki węglowe
Nano Studio	–oprogramowanie stworzone przez grupę Topo Cluj*** do wykonywania operacji matematycznych, pozwalających na budowanie nowych nanostruktur

NICS	–magnetyczny indeks aromatyczności, opisany w punkcie 6.1
PCA	– <i>ang. principal component analysis</i> , metoda analizy głównych składowych, służy m.in. do redukcji liczby zmiennych opisujących zjawiska lub odkrycia prawidłowości między zmiennymi. Polega ona na wyznaczeniu składowych będących kombinacją liniową badanych zmiennych.
PEI	–polimer, polietyloenamina
RMSD	– <i>ang. the root-mean-square deviation</i> , odchylenie od średniej kwadratowej pozycji atomowych
Rbl	–Rhombellany lub homeomorfy, struktury których wszystkie pierścienie są kwadratami
SWNT	–jednościenne nanorurki węglowe
QSAR	–metoda obliczeniowa opisana w punkcie 6.1
1GA0	–enzym beta-laktamaza
3QVR (GOx)	–enzym oksydaza glukozowa
4O0Z	–fosforybozylotransferaza nikotynamidowa
4O10	–fosforybozylotransferaza nikotynamidowa

6.4. Odnośniki:

* dane według Web of Science

** dane według Scopus

*** Topo-Cluj – międzynarodowa grupa naukowa stworzona przez prof. M.V. Diudea skupiająca naukowców z wielu krajów, Uniwersytet Babes-Bolyai, Wydział Chemii i Inżynierii Chemicznej, Cluj-Napoca, Romania

**** GEMNS – część badań stanowiących podstawę autoreferatu habilitacyjnego została wykonana i finansowana w ramach międzynarodowego projektu pt. “Self-navigated integrin receptors seeking thermally-smart multifunctional few-layer graphene-encapsulated magnetic nanoparticles for molecular MRI-guided anticancer treatments in real time personalized nanomedicine (akronim GEMNS)”: Siódmy program ramowy Unii Europejskiej ERA-NET EuroNanoMed II (europejskie innowacyjne projekty badawczo-rozwojowe w dziedzinie nanomedycyny). GEMNS z nano-polimerowymi żelami (PEI)¹⁴⁰⁻¹⁴² wykorzystano w projekcie do immobilizacji przeciwciał, które mają zdolność rozpoznawania w tkankach nowotworu płuc receptorów integriny przez co są one zdolne do identyfikacji nowych naczyń nowotworowych. Dzięki takiej właściwości nanocząsteczka może docierać dokładnie do miejsca chorobowo zmienionego. Następnie z zewnątrz przy wykorzystaniu dyskretnego pola magnetycznego nanocząstka GEMNS ulega podgrzaniu. Dostarczona energia cieplna zostaje przeniesiona z nanocząstek poprzez polimerowy żel do miejsca zmienionego chorobowo. Zwiększenie temperatury w tym miejscu powoduje dodatkowo uaktywnienie enzymu w komórkach i tkankach nowotworowych. W ten sposób dochodzi do wytworzenia tak zwanego efektu "konja trojańskiego". Na poziomie molekularnym w komórkach raka płuc i tkanek, uwolnienie enzymu powoduje stany niedotlenienia "on-off", co zmniejszenia syntezę

ATP/ADP, powodując niedotlenienie tkanek nowotworowych i ich śmierć (Rycina 2). W projekcie w celu zachowania przedklinicznych kwestii bezpieczeństwa zostały między innymi użyte metody QSAR (*quantitative structure-activity relationship*).

7. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych

7.1. Analiza bibliometryczna:

• Cytowania*	108
• Cytowania**	98
• H-Index*	6
• H-Index**	6
• Łączna wartość IF	40.872
• Łączna wartość punktacji Ministerstwa	791.0
• Łączna liczba prac	63
• Liczba artykułów z Listy Filadelfijskiej	32
• Liczba prac z punktacją ministerstwa	47
• Liczba rozdziałów w książkach	7

7.2. Działalność naukowo – badawcza przed uzyskaniem stopnia doktora

Po podjęciu pracy w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy rozpoczęłam badania, których celem był opis wpływu czynników środowiskowych na aromatyczność wybranych związków organicznych o znaczeniu biochemicznym. Należą do nich biologiczne i bioaktywne układy, takie jak aminokwasy w białkach oraz zasady azotowe w DNA. Uzyskane wyniki badań zawarłam w swojej dysertacji doktorskiej pod tytułem „Zastosowanie metod hybrydowych chemii kwantowej i modelowania molekularnego do opisu wpływu czynników środowiskowych na aromatyczność wybranych związków organicznych” (promotor: prof. dr hab. Piotr Cysewski). Podstawą napisania rozprawy doktorskiej były trzy publikacje (rozdział 8.1, artykuł 4-6), które powstały jako wynik pracy badawczej o łącznej wartości IF równej 7.213 oraz punktacji ministerialnej MNiSW/KBN wynoszącej 80. Przed nadaniem stopnia doktora opublikowałam 6 artykułów o łącznej wartości IF równej 10.077 oraz punktacji ministerialnej MNiSW/KBN wynoszącej 113 (rozdział 8.1, artykuł 1-6). Wyniki prowadzonych przeze mnie badań były prezentowane na 2 konferencjach krajowych i 1 zagranicznej (rozdział 8.3.2.).

7.3. Działalność naukowo – badawcza po uzyskaniu stopnia doktora

Po uzyskaniu stopnia doktora w roku 2010 kontynuowałam badania nad aromatycznością (rozdział 8.1.; artykuł **14**) związków chemicznych o znaczeniu biochemicznym, rozszerzając obszar swoich zainteresowań o nanocząstki. W ten sposób powstało 22 artykuły i 7 rozdziałów książek, o łącznej liczbie IF równej 17.027 i MNiSW/KBN równym 403 (**H1-H7, H13**; artykuły **11-13, 16, 17, 20, 21, 23 30, 31**-rozdział 8.1; rozdziały książek **1-7** - rozdział 8.2). W pracach tych dokonałam topologicznej analizy hipotetycznych nanostruktur, a następnie mając na celu wyznaczenie ich właściwości przebadalam je pod względem stabilności strukturalnej i energetycznej, reaktywności, trwałości wiązań, rozkładu gęstości itp., używając metod obliczeniowych na poziomie HF i DFT oraz metod dynamiki molekularnej. W przypadku nanocząsteczek zbudowanych z dużej liczby atomów do badań wykorzystałam metody DFTB+. W pracach reaktywności nowych struktur wyznaczyłam w oparciu o aromatyczność²⁵⁻³³. Najczęściej używanymi indeksami przeze mnie był geometryczny indeks HOMA²⁵⁻²⁷ oraz magnetyczny indeks NICS²⁸⁻³³. Poza tym w niektórych przypadkach aromatyczność wyznaczyłam w oparciu o podatność magnetyczną, entalpię, elektroujemność, twardość, elektrofilowość i reaktywność w funkcji Fukui⁶⁴. Przeprowadzone przeze mnie badania pozwoliły na wyłonienie tak zwanych „cząsteczek rzeczywistych” oraz w kilku przypadkach na ich syntezę w warunkach laboratoryjnych, co spowodowało, że stały się one potencjalnymi nanostrukturami predysponującymi do wykorzystania ich w medycynie spersonalizowanej pod postacią potencjalnego nano-leku. Mając na celu praktyczny aspekt wykonanych w pierwszej części badań i przyszłą aplikację nanocząsteczek jako potencjalnych nośników leków lub enzymów, podjęłam równocześnie badania z zakresu projektowania leków, QSAR (quantitative structure-activity relationship, **H8**, artykuły **15, 19, 24, 26, 27, 32, 37**-rozdział 8.1.), dokowania leków (computer-aided drug design, **H8, H11, H12, H14**, artykuły **27, 32, 37**-rozdział 8.1.)¹⁵⁹ oraz badania z wykorzystaniem dynamiki molekularnej dotyczących dynamicznych aspektów działania ludzkich enzymów (**H11, H12**, artykuł **29**-rozdział 8.1.). Analizy QSAR pozwoliły mi na ilościowe określenie korelacji pomiędzy strukturą substancji a ich działaniem biologicznym¹⁶⁰. Zależności takie pod postacią matematycznych deskryptorów były walidowane na dużych zbiorach związków farmakologicznie czynnych, dzięki czemu można było dokładnie zidentyfikować elementy strukturalne cząsteczek lub ich

właściwości o szczególnym znaczeniu dla aktywności biologicznej oraz określić ich liczbowy wkład. Pozwoliło to na zaprojektowanie nowych pochodnych tych związków o większej sile działania. Opisane zależności wyznaczyłam dla następujących grup związków: kofeiny (artykuł 24-rozdział 8.1), dioksyny (artykuł 26-rozdział 8.1), dopaminy (artykuł 27-rozdział 8.1), indolizyny (**H8**), tiazoli (artykuł 19-rozdział 8.1) oraz tiosemikarbazonów i tiadiazoli (artykuł 15-rozdział 8.1). W ten sposób zaprojektowałam i zoptymalizowałam struktury cząsteczek o pożądanym bioaktywnościach. W artykule “Dimensionality of big data sets explored by Cluj descriptors” (artykuł 37-rozdział 8.1) wykorzystując duży zbiór danych (związki aminowe) przy użyciu metody PCA (principal component analysis) dokonałam porównania stosowanych wcześniej różnych deskryptorów molekularnych: MLR (multiple linear regression), PLS (partial least square regression), SVR (support vector regression) i NNR (neural network regression). W artykułach 27, 29, 32, 37 (rozdział 8.1), **H8**, **H11-H12**, **H14** wykonałam dokowania ligandów na powierzchni enzymu lub w jego wnętrzu, co pozwoliło na określenie pod względem jakościowym i ilościowym rodzaju oddziaływań leku z danym celem biologicznym. Szczegółowa identyfikacja interakcji powstałych pomiędzy ligandem a białkiem pozwoliła mi na wybór tych kompleksów, które charakteryzowały się najlepszymi wartościami powinowactwa ligand-białko oraz tych kompleksów dla których wiązania wodorowe charakteryzowały się największą siłą (tak zwane krótkie wiązania poniżej 2Å) i ich liczbą. Na podstawie dokowania w wyżej wymienionych pracach wyjaśniłam różnice w aktywności różnych pochodnych względem rozpatrywanego białka. Finalnie rozpatrywane kompleksy stały się punktem startowym do przeprowadzenia dynamik molekularnych w celu opisanie rzeczywistego zachowania się kompleksów w roztworze wodnym w funkcji czasu, a w niektórych przypadkach również w funkcji temperatury. Identyfikacja trajektorii MD pozwoliła na prześledzenie rzeczywistego przebiegu różnych zjawisk, w tym procesu wiązania leku do enzymu, określenia trwałości utworzonego kompleksu ligand-białko oraz prześledzenia procesu aktywacji rozpatrywanych białek (**H11**, **H12**; artykuł 29- rozdział 8.1). I tak w pracy 29 (rozdział 8.1) w oparciu o metody dokowania oraz dynamiki molekularnej scharakteryzowałam właściwości inhibicji enzymów CDK2 i GSK3B przez cząsteczkę ChEMBL474807. Rozpatrywane białka wykazują znaczące podobieństwo strukturalne, które jest przyczyną trudności w realizacji selektywnej inhibicji analizowanych protein. Zidentyfikowałam oddziaływania odpowiedzialne za stabilizację kompleksów rozpatrywanej pochodnej indirubiny z aminokwasami tworzącymi badane miejsca aktywne. Zgromadzone dane uwzględniające

charakterystykę energetyczną i strukturalną porównywanych układów wskazują na jednoznaczne różnice w kontekście powinowactwa oraz stabilności konformacyjnej analizowanej cząsteczki względem rozpatrywanych enzymów, co stanowi podstawę do wnioskowania o potencjalnych właściwościach selektywnego oddziaływania.

Dzięki połączeniu trzech metod obliczeniowych QSAR, dokowania oraz dynamiki molekularnej (MD) mogłam zaprojektować nowe pochodne leków, które będą prowadzić do określonych zmian konformacyjnych białka z jednoczesną możliwością śledzenia stanów przejściowych oraz szybkości zachodzenia tych.

Nabyte doświadczenie w omawianych powyżej dwóch grupach badawczych miałam możliwość wykorzystania w międzynarodowym projekcie o akronimie GEMNS, który ma na celu stworzenie inteligentnej, trwałej, termicznie odpornej, wielowarstwowej nanocząsteczki wykorzystywanej w leczeniu i diagnozowaniu raka płuc (**H9** i **H10**). Enzymem zaproponowanym w projekcie, spełniającym rolę biosensora była oksydaza glukozowa (GOx, 3QVR)¹⁴³⁻¹⁴⁶, a ponieważ niezwykle ważne było osadzenie enzymu na cząsteczkach polimerowego żelu PEI (polietyloenaminy) z zachowaniem jego natywnych właściwości, przebrałam stabilność takiego kompleksu enzym-ligand pod względem strukturalnym i energetycznym.

W innym artykule **H14** stosując ponownie procedury dokowania podjęłam próbę osadzenia leku jakim była pochodna indolizyny, przebadana we wcześniejszych artykułach **H8** i **H11-H12**, na powierzchni Rhombellana (homeomorfy), jako propozycję nowego, potencjalnego nano-leku.

Poza wymienionymi wcześniej artykułami, współuczestniczyłam w również w innych projektach uwzględniających między innymi badanie ab initio oddziaływań 8-okso-9-metyloguaniny z czterema kanonicznymi zasadami DNA (artykuły **2** i **38**-rozdział 8.1) oraz teoretyczne badanie wpływu zmiany grupy reaktywnej na warunki koniugacji z konkanawaliną, gdzie zostały wyznaczone i opisane właściwości foto-fizyczne i fluorescencyjne (artykuł **38**-rozdział 8.1).

Mój post-doktorancki dorobek ostatecznie zawiera 34 artykuły (rozdział 8.1) i 7 rozdziałów książek (rozdział 8.2).

8. Lista wszystkich osiągnięć naukowych

Zgodnie z analizą bibliometryczną łączna punktacja MNiSW/KBN wszystkich moich 40 prac wynosi 791, a sumaryczny współczynnik *impact factor* IF 40.872. W 18 pracach jestem pierwszym autorem; 16 artykułach i w 2 rozdziałach książek.

8.1. Publikacje:

1. A. Jankowski, H. Lamparczyk, **B. Szeffler**, E. Nartowicz, M. Woźnicki, E. Sikorska., Ocena równoważności biologicznej preparatu Flutamid tabl. 250 mg w porównaniu z odpowiednikiem leku badanego, *Terapia i Leki*, **1999**, 26/49(1-2), 37-39, punktacja **KBN/MNiSW: 1.000**.
2. Autorzy: P. Cysewski, Ż. Czyżnikowska-Balcerak, **B. Szeffler**, An ab initio post SCF study on stacking interactions of 8-oxo-9-metylguanine with four canonical DNA bases, *Pol. J. Chem.*, **2003**, 77, 1287-1300, wskaźnik **IF: 0.528**, punktacja **KBN/MNiSW: 8.000**.
3. P. Cysewski, K. Kozłowska, **B. Szeffler**, Accurate micro- and macro- gas phase basicities of hydroxyl-radical-modified pyrimidines estimated by advanced quantum chemistry methods, *J. Mol. Model.*, **2009**, 15(6), 711-722, wskaźnik **IF: 2.336**, punktacja **KBN/MNiSW: 24.000**.
4. P. Cysewski, **B. Szeffler**, K. Kozłowska, Solvent impact on the aromaticity of benzene analogues : implicit versus explicit solvent approach, *J. Mol. Model.*, **2009**, 15(6), 731-738, wskaźnik **IF: 2.336**, punktacja **KBN/MNiSW: 24.000**.
5. Piotr Cysewski, **B. Szeffler**, H. Szatyłowicz, T.M. Krygowski, An explicit solvent quantum chemistry study on the water environment influence on the interactions of fluoride with phenol, *New J. Chem.*, **2009**, 33, 831-837, wskaźnik **IF: 3.006**, punktacja **KBN/MNiSW: 24.000**.
6. P. Cysewski, **B. Szeffler**, Environment influences on the aromatic character of nucleobases and amino acids, *J. Mol. Model.*, **2010**, 16(11), 1709-1720, wskaźnik **IF: 1.871**, punktacja **KBN/MNiSW: 32.000**.
7. **B. Szeffler**, M.V. Diudea, On molecular dynamics of the diamond D₅ seeds, *Struct. Chem.* **2012**, 23, 717–722. doi: 10.1007/s11224-011-9894-9, wskaźnik **IF: 1.772** , punktacja **KBN/MNiSW: 25**.
8. **B. Szeffler**, M. Saheli, M. V. Diudea, Sumanene units in P-type surface networks, *Acta Chim. Sloven.* **2012**, 59, 177-182, wskaźnik **IF: 1.135**, punktacja **KBN/MNiSW: 25**.

9. **B. Szeffler**, O. Ponta, M. V. Diudea, Energetics of polybenzene multi tori, J. Mol. Struct. 2012, 1022, 89-93. doi: 10.1016/j.molstruc.2012.04.08, wskaźnik IF: 1.404 , punktacja KBN/MNiSW: 20.
10. M.V. Diudea, **B. Szeffler**, Nanotube junctions and the genus of multi-tori, Phys. Chem. Chem. Phys. 2012, 14, 8111–8115. doi: 10.1039/c2cp40696a, wskaźnik IF: 3.829, punktacja KBN/MNiSW: 40.
11. **B. Szeffler**, M. V. Diudea, Polybenzene multitori, Central Eur. J. Chem. 2012, 7(6), 1779-1785. doi: 10.2478/s11532-012-0113-3, wskaźnik IF: 0.262, punktacja KBN/MNiSW: 15.
12. **B. Szeffler**, M. V. Diudea, Modeling tetrapodal nanotube junctions, Comput. Meth. Sci. Technol. 2012, 18(2), 111-115, punktacja KBN/MNiSW: 7.000.
13. M. V. Diudea, **B. Szeffler**, Omega polynomial in polybenzene multi-tori, Iran. J. Math. Sci. Inform. 2012, 7(2), 75-78.
14. P. Cysewski, **B. Szeffler**, The p-electron delocalization of phenol-fluoride system in explicit the solvent condition, Comput. Theor. Chem. 2012, 993, 97-105. doi: 10.1016/j.comptc.2012.05.038
15. I.A. Ionut, B. Tipericiuc, O. Oniga, **B. Szeffler**, R. Maties, Correlating Study on Physio-Chemical and Biological Properties of Thiosemicarbazone and Thiadiazoline Derivatives, Stud. Univ. Babes-Bolyai Chem. 2012, 57(3), 109-119., wskaźnik IF: 0.089, punktacja KBN/MNiSW: 15
16. M. Saheli, M.M. Arani, **B. Szeffler**, Omega Polynomial in Ast-Crystal Structure, Stud. Univ. Babes-Bolyai Chem. 2012, 57(3), 121-126, wskaźnik IF: 0.089, punktacja KBN/MNiSW: 15
17. F. Gholami-Nezhaad, **B. Szeffler**, M. Stefu, Cluj, Omega and Related Polynomials in Tori $T(4,4)R[c,n]$, Stud. Univ. Babes-Bolyai Chem. 2012, 57(3), 127-136, wskaźnik IF: 0.089, punktacja KBN/MNiSW: 15
18. **B. Szeffler**, M.V. Diudea, Polybenzene Revisited, Acta Chim. Slov. 2012, 59, 795–802, wskaźnik IF: 1.135 , punktacja KBN/MNiSW: 25
19. R. Maties, **B. Szeffler**, I. Ionut, B. Tipericiuc, QSPR study on the chromatographic behaviour of a set of thiazole derivatives by auto-correlation analysis, Stud. Univ. Babes-Bolyai Chem. 2012, 57(4), 121-133, wskaźnik IF: 0.089, punktacja KBN/MNiSW: 15
20. R. Pop, M. Medeleanu, M.V. Diudea, **B. Szeffler**, J. Cioslowski, Fullerenes patched by flowers. Cent. Eur. J. Chem. 2013, 11(4), 527-534. doi: 10.2478/s11532-012-0191-2, wskaźnik IF: 1.329 , punktacja KBN/MNiSW: 25

21. V. Bucila, M. Stefu, **B. Szeffler**, Octahedral CNT junctions as P-type networks, Stud. Univ. Babes-Bolyai Chem. **2013**, 58(3) 127-142, wskaźnik **IF: 0.136**, punktacja **KBN/MNiSW: 15**
22. **B. Szeffler**, M. V. Diudea, Strain in Platonic fullerenes, Struct. Chem. **2014**, 25, 319-325. doi: 10.1007/s11224-013-0244-y, wskaźnik **IF: 1.900**, punktacja **KBN/MNiSW: 25**
23. R. Pop, M. Medeleanu, M.V. Diudea, **B. Szeffler**, J. Cioslowski, Fullerenes patched by flowers with octagonal core. Central. Eur. J. Chem. **2014**, 12(1), 90-97. doi: 10.2478/s11532-013-0358-5, punktacja **KBN/MNiSW: 25**
24. T. E. Harsa, A. M. Harsa, **B. Szeffler**, QSAR of Caffeines by similarity cluster prediction. Central. Eur. J. Chem. **2014**, 12(3), 365-376. doi: 10.2478/s11532-013-0389-y, punktacja **KBN/MNiSW: 25**
25. **B. Szeffler**, M.V. Diudea, Quantum-Mechanical Calculations on Molecular Substructures Involved in Nanosystems, Molecules **2014**, 19, 15468-15506. doi:10.3390/molecules190x0000x, wskaźnik **IF: 2.416**, punktacja **KBN/MNiSW: 30**
26. R. Maties, **B. Szeffler**, M. V. Diudea, QSAR study on Dioxins, Stud. Univ. Babes-Bolyai Chem. **2015**, 60(4), 193-200, wskaźnik **IF: 0.148**, punktacja **KBN/MNiSW: 15**
27. T. E. Harsa, A. M. Harsa, M. V. Diudea, **B. Szeffler**, QSAR and docking studies of dopamine derivatives by similarity cluster prediction, Rev. Roum. Chim. **2015**, 60(7-8), 727-733, wskaźnik **IF: 0.250**, punktacja **KBN/MNiSW: 15**
28. **B. Szeffler**, T. E. Harsa, A. M. Harsa, Qsar and docking study on Indolizines by similarity clustering, Stud. Univ. Babes-Bolyai Chem. **2015**, 60(4), 201-212, wskaźnik **IF: 0.148**, punktacja **KBN/MNiSW: 15**
29. P. Czeleń, **B. Szeffler**, Molecular dynamics study of the inhibitory effects of ChEMBL474807 on the enzymes GSK-3 β and CDK-2, J. Mol. Model. **2015**, 21, 74, 1-8. doi: 10.1007/s00894-015-2627-z, wskaźnik **IF: 1.438** punktacja **KBN/MNiSW: 20**
30. **B. Szeffler**, M. V. Diudea, Cluj and Omega polynomials in PAHs and Fullerenes, Curr. Org. Chem. **2015**, 19(4), 311-330, wskaźnik **IF: 1.949**, punktacja **KBN/MNiSW: 30**
31. M.V. Diudea, **B. Szeffler**, Topology of C20 based spongy nanostructures, Comput. Meth. Sci. Technol. **2015**, 21(2), 65-68. doi: 10.12921/cmst.2015.21.02.002, punktacja **KBN/MNiSW: 11**
32. T.E. Harsa, A.M. Harsa, M.V. Diudea, **B. Szeffler**, QSAR study on Caffeine derivatives docked on Poly(A)RNA polymerase protein cid1, Croat. Chem. Acta **2016**,

- 89(1), 17-24. doi: 10.5562/cca2733, wskaźnik IF: 0.586 , punktacja KBN/MNiSW: 15
33. **B. Szefler**, M.V. Diudea, I.P. Grudziński, Nature of Polyethyleneimine-Glucose Oxidase interactions, Stud. Univ. Babes-Bolyai Chem. **2016**, 61, 249-260, wskaźnik IF: 0.244, punktacja KBN/MNiSW: 15
34. **B. Szefler**, M. . Diudea, M.V. Putz, I.P. Grudziński, Molecular Dynamic Studies of the Complex Polyethylenimine and Glucose Oxidase, Int. J. Mol. Sci. **2016**, 17(12), 1796, 1-13. doi: 10.3390/ijms17111796, wskaźnik IF: 3.226 , punktacja KBN/MNiSW: 30
35. **B. Szefler**, P. Czeleń, M.V. Diudea, Understanding the action of Indolizines as biologically active moieties: a Molecular Dynamics study, Curr. Comput.-Aided Drug Des. **2017**, 13, 22-29, doi: 10.2174/1573409912666161004160827, wskaźnik IF: 0.770, punktacja KBN/MNiSW: 20
36. **B. Szefler**, M.V. Diudea. Spongy nanostructures., J. Nanosci. Nanotechnol. **2017**, 17(1), 323-328. doi: 10.1166/jnn.2015.10859, wskaźnik IF: 1.354, punktacja KBN/MNiSW: 20
37. C. Lungu, S. Ersali, **B. Szefler**, A. Pirvan-Moldovan, S. Basak, M.V. Diudea, Dimensionality of big data sets explored by Cluj descriptors, Studia Universitatis Babes-Bolyai, Chemia, Chemia, **2017**, 62 (3), wskaźnik IF: 0.305, punktacja KBN/MNiSW: 15
38. P. Krawczyk, P. Czeleń, **B. Szefler**, P. Cysewski, Theoretical studies on the interaction between chalcone dyes and Concanavalin A-The reactive group effects on the photophysical and biological properties of the fluorescence probe, Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry **2017**, 346, 327-337, doi:10.1016/j.jphotochem.2017.06.024, wskaźnik IF: 2.891, punktacja KBN/MNiSW: 25
39. **B. Szefler**, P. Czeleń, Potential inhibitory effect of indolizine derivatives on the two enzymes: nicotinamide phosphoribosyltransferase and beta lactamase, a molecular dynamics study, Journal of molecular modeling, **2017**, 23 (7), 208, doi: 10.1007/s00894-017-3363-3, wskaźnik IF: 1.507, punktacja KBN/MNiSW: 20
40. **B. Szefler**, P. Czeleń, M.V. Diudea, Docking of Indolizine Deratives on cube rhombellane functionalized homeomorphs, Stud. Univ. Babes-Bolyai Chem, **2018**, 2: 7-18, doi:10.24193/subbchem.2018.2.01, wskaźnik IF: 0.305, punktacja KBN/MNiSW: 15

8.2. Rozdziały w książkach

1. **B. Szeffler**, On molecular dynamics of the diamond D₅ substructures, in: M. V. Diudea, C. L. Nagy, Eds., Carbon materials: Chemistry and Physics, 6: Diamond and Related Nanostructures, Springer, Dordrecht, Heidelberg, New York, London, **2013**, Chap 7, 119-137.
punktacja **KBN/MNiSW: 5**
2. M. Saheli, K. Nagy, **B. Szeffler**, V. Bucila, M. V. Diudea, P-type and related networks: design, energetics and topology. Diamond D₅ and Related Nanostructures, Springer, **2013**, 139-168.
punktacja **KBN/MNiSW: 5**
3. M.V. Diudea, **B. Szeffler**, Spanning fullerenes as units in crystal networks, in: A.R. Ashrafi, F. Cataldo, A. Iranmanesh, O. Ori, Eds., Carbon materials: Chemistry and Physics, 7: Topological Modeling of Nanostructures and Extended Systems, Springer, Dordrecht, Heidelberg, New York, London, **2013**, Chap. 8, 245-264. punktacja **KBN/MNiSW: 5**
4. **B. Szeffler**, M. V. DIUDEA Energetics and topology of polybenzenes, in: M.V. Diudea, C. L. Nagy, Eds., Carbon materials: Chemistry and Physics, 6: Diamond and Related Nanostructures, Springer, Dordrecht, Heidelberg, New York, London, **2013**, Chap. 12, 227-247.
punktacja **KBN/MNiSW: 5**
5. M.V. Diudea, **B. Szeffler**, C. L. Nagy, A. Bende, Exotic allotropes of carbon, in: M.V. Putz and O. Ori, Eds., Exotic properties of carbon nanomatter, Springer, Dordrecht Heidelberg New York London, **2015**, Chap. 8, 185-201.
punktacja **KBN/MNiSW: 5**
6. M.V. Diudea, **B. Szeffler**, Omega polynomial in nanostructures, in: A. R. Ashrafi and M. V. Diudea, Eds., Distance, Symmetry and topology in Carbon Nanomaterials, Springer, **2016**, vol. 9, 13-31. doi: **10.1007/978-3-319-31584-3**
punktacja **KBN/MNiSW: 5**
7. M. V. Putz, O. Ori, M. V. Diudea, **B. Szeffler**, R. Pop, Bondonic Chemistry: Spontaneous Symmetry Breaking of the Topo-Reactivity on Graphene, Springer, printed, (CHAPTER) in: A. R. Ashrafi and M. V. Diudea, Eds., Distance, Symmetry and topology in Carbon Nanomaterials, Springer, Springer, **2016**, vol. 9, 345-389. doi: **10.1007/978-3-319-31584-3**
punktacja **KBN/MNiSW: 5**

8.3. Ustne prezentacje na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych:

8.3.1. Po uzyskaniu stopnia doktora:

1. **B. Szefler**, P. Czeleń, P. Krawczyk, P. Cysewski, Theoretical Study on Cisplatin Binding to B-Vitamins: Could the therapeutic effect of cisplatin be decreased if a patient with lung drink carrot or beet juice?, Modeling Interactions in Biomolecules VIII, Plzen, Czech. Repub, 3-8, 2017, September, Poster.
2. P. Czeleń, **B. Szefler**, P. Krawczyk, Docking and molecular dynamic study of CDK2 inhibition by new indoline derivatives, Modeling Interactions in Biomolecules VIII, Plzen, Czech. Repub, 3-8, 2017, September, Poster.
3. P. Krawczyk, P. Czeleń, **B. Szefler**, T. Jeliński, P. Cysewski, The reactive group effects on the photophysical and biological properties of the fluorescent probe based on chalcone derivatives. Modeling Interactions in Biomolecules VIII, Plzen, Czech. Repub, 3-8, 2017, September, Poster.
4. **B. Szefler**, Nano-dendrimers in early stages of crystal networks, European Society of Mathematical Chemistry, Cluj-Napoca, Romania, 28-30 June, 2017, Poster.
5. **B. Szefler**, Przemysław Czeleń, Modeling of enzyme-ligand interactions, molecular dynamics, approach Modeling & Design of Molecular Materials 2016, 26-30 June, Trzebnica, Poland, 2016, Poster.
6. **B. Szefler**, Nanoscience in Chemistry, Physics, Biology and Mathematics, Nanomathchem, Cluj Napoca, Romania, 2015, 12–14 November, Poster.
7. P. Cysewski, **B. Szefler**, Ż. Czyżnikowska, Factors contributing to stabilization of glycine crystals polymorphs, Modeling and Design of Molecular Materials, Kudowa Zdrój, Poland, 2014, Speaker.
8. P. Czeleń, **B. Szefler**, Molecular dynamics study of ChEMBL474807 inhibition properties against GSK3 and CDK2 enzymes, Modeling and Design of Molecular Materials, Kudowa Zdrój, Poland, 2014, Poster.
9. T. E. Harsa, A. M. Harsa, **B. Szefler**, QSAR of dopamine derivatives by similarity cluster prediction, Modeling and Design of Molecular Materials, Kudowa Zdrój, Poland, 2014, Poster.
10. **B. Szefler**, QSPR/QSAR studies by similarity clustering prediction, Modeling and Design of Molecular Materials, Kudowa Zdrój, Poland, 2014, Poster.
11. **B. Szefler**, M.V. Diudea, C60 aggregation, 50th Symposium on Theoretical Chemistry Quantum Chemistry and chemical dynamics, 2014, Wiedeń, Poster.
12. **B. Szefler**, M.V. Diudea, Spongy Nanostructures, 50th Symposium on Theoretical Chemistry Quantum Chemistry and chemical dynamics, 2014, Wiedeń, Poster.
13. M.V. Diudea, **B. Szefler**, Joan Valentine Tudose, Mirela Petruta Sucheai, Spanning C60 aggregation between modeling realization, International Conference on Physics of Advanced Materials (ICPAM 10) IASI 2014, Speaker.

14. M.V. Diudea, **B. Szeffler**, From molecule to material. Chemistry for the future. Central European School on Physical Organic Chemistry, Diamond D₅ and related nanostructures, 2012, Przesieka, Poland, Speaker.
15. **B. Szeffler**, On Molecular Dynamics of the Diamond D₅ Seeds, 2011 CESTC 10-th Central European Symposium on Theoretical Chemistry, Toruń, 2011, Poster.
16. **B. Szeffler**, THE LEWIS AND BRÖNSTED ACID-BASE AND RELATED INTERACTIONS Central European School on Physical Organic Chemistry, The analysis of environment influences on the π -electron delocalization, Przesieka, Poland, 2011, Speaker.

8.3.2. Przed uzyskaniem stopnia doktora:

17. **B. Szeffler**, P. Cysewski, Modeling Interactions in Biomolecules IV Hrubka Skala, Environment imposed alternations of aromatic character of canonical nucleobases and aromatic amino acids., Hrubka Skala, Czech. Repub, 2009, Poster.
18. P. Cysewski, **B. Szeffler**, Molecular Modeling & Quantum Chemistry Laboratory Wrocław University of Technology (WUT), The structural aromaticity alteration of para substituted benzene analogues imposed by solvent: Implicit versus explicit models., Wrocław, Poland, 2008, Poster.
19. **B. Szeffler**, P. Cysewski, Structure and properties of organic molecules, Central European School on Physical Organic Chemistry, Induction effect of F-ion on the aromatic character of phenol: a MD and hybrid QM/MM study in explicit solved approach., Karpacz, Poland, 2008, Poster.

8.4. Nagrody:

- zespołowa nagroda I stopnia Rektora UMK za osiągnięcia naukowe w roku **2009**
- zespołowa nagroda I stopnia Rektora UMK za osiągnięcia naukowe w roku **2012**
- zespołowa nagroda II stopnia Rektora UMK za osiągnięcia naukowe w roku **2013**
- indywidualna nagroda III stopnia Rektora UMK za osiągnięcia naukowe w roku **2015**
- nagroda Rektora za wdrożenie osiągnięć naukowych w biznesie w **2016** roku, projekt produkcji kosmetyków naturalnych oraz kremów i maści leczniczych.

8.5. Stypendia:

- **2008** stypendium Europejskiego Towarzystwa Chemii Matematycznej (ESMC, The European Society of Mathematical Chemistry)
- **2012** stypendium Europejskiego Towarzystwa Chemii Matematycznej (ESMC, The European Society of Mathematical Chemistry)

8.6. Granty:

- **2005** grant wewnątrzuczelniany: "Teoretyczna analiza właściwości tautomerycznych oraz kwasowo-zasadowych dATP, dGTP oraz ich pochodnych powstałych w wyniku działania rodnika wodorotlenkowego".
- **2015-2018** – międzynarodowy projekt o akronimie GEMNS "Self-navigated integrin receptors seeking thermally-smart multifunctional few-layer graphene-encapsulated magnetic nanoparticles for molecular MRI-guided anticancer treatments in real time personalized nanomedicine": Siódmy program ramowy Unii Europejskiej ERA-NET EuroNanoMed II (europejskie innowacyjne projekty badawczo-rozwojowe w dziedzinie nanomedycyny).

8.7. Członkostwa:

- Europejskiego Towarzystwa Chemii Matematycznej, **ESMC** - European Society of Mathematical Chemistry
- Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych **KIDL**

8.8. Dorobek dydaktyczno - organizacyjny:

8.8.1. Działalność dydaktyczna

Zajęcia dydaktyczne prowadzę od roku 1997, najpierw pracując w Centrum Kształcenia Podyplomowego w Bydgoszczy (1997-2000), a później w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej w CM UMK w Bydgoszczy (2000-2018). W CM Kształcenia podyplomowego prowadziłam wykłady i ćwiczenia laboratoryjne dla farmaceutów i lekarzy z zakresu farmakokinetyki oraz biofarmacji. W KiZ Chemii Fizycznej prowadzę zajęcia laboratoryjne dla studentów II roku Farmacji, Analityki Medycznej i Biotechnologii z Chemii Fizycznej oraz Analizy Instrumentalnej, a we wcześniejszych latach swojej pracy prowadziłam również uzupełniające zajęcia laboratoryjne dla studentów IV roku Analityki Medycznej i Biotechnologii z Analizy Instrumentalnej. W pierwszych latach pracy w KiZ Chemii Fizycznej (2000-2004) prowadziłam również seminaria z tych wymienionych wyżej przedmiotów dydaktycznych oraz zajęcia laboratoryjne dla studentów I roku Analityki Medycznej i Biotechnologii z Chemii Ogólnej i Analitycznej. Do zakresu moich obowiązków dydaktycznych należy przygotowanie stanowisk laboratoryjnych, instrukcji dla studentów, pytań ćwiczeniowych i egzaminacyjnych, zakup odczynników, szkła i sprzętu laboratoryjnego oraz prowadzenie książki przychodów i rozchodów odczynników wykorzystywanych na zajęciach laboratoryjnych ze studentami.

8.8.2 Działalność organizacyjna

W ramach mojej działalności organizacyjnej można wymienić:

- aktywność w pozyskiwaniu środków na badania ze źródeł zewnętrznych, Projekty Unijne
- działalność w pozyskiwaniu wewnętrznych środków z rezerw dziekana na zakup sprzętu przeznaczonego do badań naukowych oraz zajęć dydaktycznych np. spektrofotometr UV VIS
- składanie wniosków o finansowanie projektów badawczych do NCN np. w 2011 roku projekt badawczy „Dynamiczne aspekty działania ludzkich enzymów z grupy transferaz oraz ich potencjalnych ligandów o aktywności przeciwnowotworowej –

badania metodami dynamiki molekularnej z polem siłowym klasycznym oraz ab initio”.

- zakup sprzętu obliczeniowego oraz oprogramowania w ramach projektu GEMNS****
- samokształcenie
 - warsztaty „Modelowanie matematyczne i współpracy interdyscyplinarnej”, Gdańsk, 26-28 września (2013 rok)
 - zastosowania statystyki w analizie wyników badań medycznych STATYSTYKA (2013 rok)
 - kurs chemii obliczeniowej (Toruń, 2010 rok)
 - kurs języka angielskiego (2008-2009 rok)

8.9. Zaproszenia na wykłady i seminaria:

- Szefler Beata, „Wpływ środowiska na aromatyczność związków organicznych.”, seminarium na zaproszenie prof. Urszuli Domańskiej-Żelaznej i dr hab. Haliny Szatyłowicz, SEMINARIA ZAKŁADU CHEMII FIZYCZNEJ PW SEKCJA TERMODYNAMIKI POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO, Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Warszawska, 04 VI 2012.
- Szefler Beata, „Obliczenia kwantowo – mechaniczne i modelowanie właściwości nanostruktur w kontekście zastosowań w medycynie.”, seminarium na zaproszenie dr Anety Jezierskiej, Wydział Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, 16 V 2016.
- Szefler Beata, “Molecular Dynamic studies of the complex polyethylenimine and glucose oxidase”, seminarium na zaproszenie Prof. M. V. Diudea związany z projektem EURONANOMED 2, Projekt o acronimie GEMNS, Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, Babes-Bolyai University, Cluj, Romania, 16 VI 2016

8.10. Współprace z polskimi oraz zagranicznymi jednostkami naukowymi:

8.10.1. Po nadaniu stopnia doktora

Po nadaniu stopnia doktora nawiązałam naukową współpracę z 26 osobami w kraju i za granicą.

- Współpraca z **M.V. Diudea** z Uniwersytetu “Babes-Bolyai” w Cluj, **Rumunia**, która zaowocowała wieloma publikacjami, w liczbie 22, rozdziałami w książkach w liczbie 6 oraz współuczestnictwem w projekcie międzynarodowym **GEMNS******
Department of Organic Chemistry, “Babes-Bolyai” University, 11 Arany Janos Street, RO-400028 Cluj, Romania
- Współpraca z **M. Putz** z Uniwersytetu West University of Timișoara oraz Laboratory of Renewable Energies-Photovoltaics, R&D National Institute for Electrochemistry and Condensed Matter w Timisoara, **Rumunia**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 2 oraz rozdziałami w książkach w liczbie 1.
 - a. *Laboratory of Computational and Structural Physical-Chemistry for Nanosciences and QSAR, Department of Biology-Chemistry, Faculty of Chemistry, Biology, Geography, West University of Timișoara, Pestalozzi Str. No. 16, RO-300115, Timișoara, Romania*
 - b. *Laboratory of Renewable Energies-Photovoltaics, R&D National Institute for Electrochemistry and Condensed Matter, Dr. A. Paunescu Podeanu Str. No. 144, Timisoara, RO-300569, Romania*
- Współpraca z **O. Ori** z Uniwersytetu West University of Timișoara w **Rumuni** oraz Actinium Chemical Research we **Włoszech**, która zaowocowała rozdziałami w książkach w liczbie 1.
 - a. *Laboratory of Computational and Structural Physical-Chemistry for Nanosciences and QSAR, Department of Biology-Chemistry, Faculty of Chemistry, Biology, Geography, West University of Timișoara, Pestalozzi Str. No. 16, RO-300115, Timișoara, Romania*
 - b. *Actinium Chemical Research, Via Casilina 1626/A, 00133 Rome, Italy*
- Współpraca z **R. Pop** z Uniwersytetu University of Medicine and Pharmacy “Victor Babes” Timisoara w **Rumuni**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 2 oraz rozdziałami w książkach w liczbie 1.
University of Medicine and Pharmacy “Victor Babes” Timisoara, Faculty of Pharmacy, E. Murgu Square 2, 300041 Timisoara, Romania
- Współpraca z **M. Medeleanu** z Uniwersytetu Faculty of Industrial Chemistry and Environmental Engineering w Timisoara, **Rumunia**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 2.
University “POLITEHNICA” of Timisoara, Faculty of Industrial Chemistry and Environmental Engineering, 300006 Timisoara, Romania
- Współpraca z **M. Saheli** z Uniwersytetu Kashan w Kashan, **Iran**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 2 oraz rozdziałami w książkach w liczbie 1.
Department of Mathematics, University of Kashan, Kashan 87317-51167, I. R. Iran
- Współpraca z **O. Ponta** z Uniwersytetu “Babes-Bolyai” w Cluj-Napoca, **Rumunia**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 2.
Faculty of Physics, “Babes-Bolyai” University, Mhail Kogalniceanu 1, 400042 Cluj-Napoca, Romania
- Współpraca z **I.A. Ionut** z Uniwersytetu Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy w Cluj-Napoca, **Rumunia**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 2.
Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania
- Współpraca z **B. Tipericiuc** z Uniwersytetu , Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, **Rumunia**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 2.

*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, **Romania***

- Współpraca z **O. Oniga** z Uniwersytetu „Babeş-Bolyai” w Cluj-Napoca, **Rumunia**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 2.
*Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, Babeş-Bolyai University, 400028 Cluj-Napoca, **Romania***
- Współpraca z **R. Maties** z Uniwersytetu „Babeş-Bolyai” w Cluj-Napoca, **Rumunia**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 3.
*Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, Babeş-Bolyai University, 400028 Cluj, **Romania***
- Współpraca z **M.M. Arani** z Uniwersytetu Payame Noor w **Iranie**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 2 .
*Payame Noor University, Tehran, 3697-19395, I. R. **Iran***
- Współpraca z **A. Bende** z Uniwersytetu *National Institute for R&D of Isotopic and Molecular Technologies*, **Rumunia**, która zaowocowała rozdziałami w książkach w liczbie 1.
*Molecular and Biomolecular Physics Department, National Institute for R&D of Isotopic and Molecular Technologies, Donath Street, No. 65–103, RO-400293, Cluj-Napoca, **Romania***
- Współpraca z **F. Gholami-Nezhaad** z Uniwersytetu *Kashan* w **Kashan, Iran**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 1.
*Department of Nanocomputing, Institute of Nanoscience and Nanotechnology, University of Kashan, Kashan 87317-51167, I. R. **Iran***
- Współpraca z **J. Cioslowski** z Uniwersytetu Szczecińskiego, **Szczecin, Polska** z Uniwersytetu w, która zaowocowała publikacjami w liczbie 2.
*Institute of Physics, University of Szczecin, Szczecin, **Poland***
- Współpraca z **V. Bucila** z Uniwersytetu „Babes-Bolyai” w Cluj-Napoca w **Rumuni**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 1 oraz rozdziałami w książkach w liczbie 1.
*Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, Babes-Bolyai University, 400028 Cluj, **Romania***
- Współpraca z **M. Stefu** z Uniwersytetu „Babes-Bolyai” w Cluj-Napoca w **Rumuni**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 2
*Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, Babes-Bolyai University, 400028 Cluj, **Romania***
- Współpraca z **T. E. Harsa** z Uniwersytetu „Babes-Bolyai” w Cluj-Napoca w **Rumuni**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 3
*Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, Babes-Bolyai University, 400028 Cluj, **Romania***
- Współpraca z **A. M. Harsa** z Uniwersytetu „Babes-Bolyai” w Cluj-Napoca w **Rumuni**, z Uniwersytetu w, która zaowocowała publikacjami w liczbie 3.
*Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, Babes-Bolyai University, 400028 Cluj, **Romania***
- Współpraca z **I.P. Grudziński** z Medycznego Uniwersytetu w Warszawie, **Polska** z Uniwersytetu w, która zaowocowała publikacjami w liczbie 2 oraz współuczestnictwem w projekcie **GEMNS**, koordynator projektu – **Prof. I.P. Grudziński**.
*Faculty of Pharmacy, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, **Poland***
- Współpraca z **C. Lungu** z Uniwersytetu „Babes-Bolyai” w Cluj-Napoca w **Rumuni**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 1.
*Babes-Bolyai University, Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, 400028 Cluj, **Romania***
- Współpraca z **S. Ersali** z Uniwersytetu „Babes-Bolyai” w Cluj-Napoca w **Rumuni**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 1.
*Babes-Bolyai University, Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, 400028 Cluj, **Romania***
- Współpraca z **A. Szczepanik** z Centrum Pneumologicznego w Bydgoszczy , **Polska**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 1.
*The Kuyavian and Pomeranian Pulmonology Centre in Bydgoszcz Lung Cancer Treatment Department, Seminaryjna 1, 84-326, Bydgoszcz, **Poland***

- Współpraca z **Atena PÎRVAN-Moldovan** z Uniwersytetu „Babes-Bolyai” w Cluj-Napoca w **Rumuni**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 1.
Babes-Bolyai University, Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, 400028 Cluj, Romania
- Współpraca z **C. Nagy** z Uniwersytetu „Babes-Bolyai” w Cluj-Napoca w **Rumuni**, która zaowocowała rozdziałami w książkach w liczbie 2.
Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, Babes-Bolyai University, 400028 Cluj, Romania
- Współpraca z **S. Basak** z Uniwersytetu University of Minnesota Duluth w **USA**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 1
University of Minnesota Duluth Natural Resources Research Institute and Department of Chemistry and Biochemistry, 5013 Miller Trunk Highway, Duluth, MN 55811, USA

8.10.2. Przed nadaniem stopnia doktora

- Współpraca z **H. Szatyłowicz** z Uniwersytetu Politechniki Warszawskiej w Warszawie, **Polska**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 1.
Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej, ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa, Polska
- Współpraca z **T.M. Krygowski** z Uniwersytetu Warszawskiego w Warszawie, **Polska**, która zaowocowała publikacjami w liczbie 1.
Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa, Polska

8.11. Inna działalność naukowa:

Edytor (na zaproszenie) w czasopiśmie: *Computational and Mathematica Methods in Medicine*; od 2018 roku.

8.12. Aktywność uniwersytecka:

- uczestniczyłam w dniach otwartych CM UMK
- jestem członkiem uniwersyteckiego chóru UTP (Uniwersytet Technologiczno-Przyrodniczy) w Bydgoszczy. Tworząc wspólne projekty z chórem UMK, biorę czynny udział w wielu ważnych wydarzeniach na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu.
Wraz z chórem UTP uzyskałam wiele nagród oraz uczestniczyłam w wielu prestiżowych koncertach, jak na przykład koncert Carl Off Carmina Burana w Bydgoskiej Filharmonii przy dyrygenturze maestro Rudolf Tiersch (07.06.2013) oraz ten sam koncert w Toruniu (15.06.2018) na UMK z Toruńską Orkiestrą Symfoniczną.

9. Literatura:

- 1 A. L. Ivanovskii, Hyperdiamonds, *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, **2008**, 53.8: 1274-1282.
- 2 S. D. Bolboaca, L. Jäntschi, How Good the Characteristic Polynomial Can Be for Correlations. *International Journal of Molecular Sciences, Molecular Diversity Preservation International*, ISSN, 2007, 1422-0067.3 M.V. Diudea, (ed). *Nanostructures, novel architecture*. NOVA. New York; **2005**.
- 4 M.V. Diudea, A. Bende, D. Janežić, Omega polynomial in diamond-like networks, *Fuller. Nanotub. Carbon. Nanostruct.*, **2010**, 18: 236–243.
- 5 A. L. Ivanovskii, Hyperdiamonds, *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, **2008**, 53.8: 1274-1282.
- 6 H. Terrones; A. Mackay, L. Alan, From C60 to negatively curved graphite, *Progress in crystal growth and characterization of materials*, **1997**, 34.1-4: 25-36.
- 7 M.V. Diudea, CsL. Nagy, A. Ilić, in: M. V. Putz, Ed. *Carbon Bonding and Structures*, Springer, **2011**, pp 273–289.
- 8 M.F. Dinca., et al., Stability prediction in C40 fullerenes, Carpathian, *J. Math*, **2004**, 20.2: 211.
- 9 M.V. Diudea, Nanostructures: novel architecture, *Nova Publishers*, **2005**.
- 10 M.V. Diudea, M. Petitjean, Symmetry in multi tori, *Symmetry Cult. Sci.*, **2008**, 19(4): 285-305.
- 11 M.V. Diudea, P.E. John, A. Graovac, M. Primorac, T. Pisanski, Leapfrog and related operations on toroidal fullerenes, *Croatica chemica acta*, **2003**, 76(2): 153-159.
- 12 M.V. Diudea, Covering forms in nanostructures, *Forma (Tokyo)*, **2004**, 19(3): 131-163.
- 13 M. Ștefu, M.V. Diudea, P.E. John, Composite operations on maps, *Studia Univ. "Babes-Bolyai", Chemia*, **2005**, 50(2): 165-174.
- 14 M.V. Diudea, Chiral Multi-tori. In: *Multi-shell Polyhedral Clusters*, Springer, Cham, **2018**, pp 335-362.
- 15 M.V. Diudea, M. Ștefu, P.E. John, A Graovac, Generalized operations on maps, *Croatica chemica acta*, **2006**, 79(3): 355-362.
- 16 S.K. Murthy, Nanoparticles in modern medicine: State of the art and future challenges, *Int. J. Nanomedicine*, **2007**, 2(2): 129-141.
- 17 S. Mitura, P. Niedzielski, B. Walkowiak, Nanodiam – new technologies for medical applications: studying and production of carbon surfaces allowing for controllable bioactivity, PWN, Warszawa, **2006**.
- 18 R.A. Freitas, Current status of nanomedicine and medical nanorobotics, *J. Comput. Theor. Nanosci.*, **2005**, 2(1): 1-25.
- 19 E.C. Kirby, et al, A dual of the Cycle Theorem and its application to molecular complexity, *Croatica Chemica Acta*, **2017**, 90.1: 75-85.
- 20 M.V. Diudea. Nanostructures, *Novel Architecture*, M.V Diudea,., Ed.; Nova: New York, NY, USA, **2005**.
- 21 M.V. Diudea, C.L Nagy, *Diamond and Related Nanostructures*, Eds.; Springer: Dordrecht, The Netherlands, **2013**.
- 22 H.W. Kroto, J.R. Heath, S.C. O'Brien, R.F. Curl, R.E. Smalley, C₆₀: Buckminsterfullerene, *Nature*, **1985**, 318: 162–163.
- 23 W. Krätschmer, L.D. Lamb, K. Fostiropoulos, D.R. Huffman, Solid C₆₀ : A new form of carbon, *Nature*, **1990**, 347: 354-358.

- 24 Q. Xie, E. Perez – Cordero, L. Echegoyen, Electrochemical detection of C606- and C706 -: Enhanced stability of fullerides in solution, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114(10): 3978-3980.
- 25 J. Kruszewski, T.M. Krygowski, Definition of aromaticity basing on harmonic oscillator model, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 13(36): 3839-3842.
- 26 T.M. Krygowski, Crystallographic studies of inter-and intramolecular interactions reflected in aromatic character of π -electron systems, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1993**, 33: 70-78.
- 27 T.M. Krygowski, M.K. Cyranski, Z. Czarnocki, G. Häfelinger, A. R. Katritzky, Aromaticity: a theoretical concept of immense practical importance, *Tetrahedron*, **2000**, 56(13): 1783-1796.
- 28 P.R. von Schleyer, H. Jiao, What is aromaticity?, *Pure and applied chemistry*, **1996**, 68(2): 209-218.
- 29 M. Cyrański, T.M. Krygowski, Separation of the energetic and geometric contribution to aromaticity. Part X. The case of benzene rings in fused polycyclic benzenoid hydrocarbons, *Tetrahedron*, **1998**, 54(49): 14919-14924.
- 30 G. Subramanian, P.v.R. Schleyer, H. Jiao, Are the most stable fused heterobicycles the most aromatic? *Angewandte Chemie, International Edition in English*, **1996**, 35.22: 2638-2641.
- 31 Z. Chen, C.S. Wannere, C. Crominboeuf, R. Puchta, R.v.P. Schleyer, Nucleus-independent chemical shifts (NICS) as an aromaticity criterion, *Chem. Rev.*, **2005**, 105:3842.
- 32 H. Fallah-Bagher-Shaidaei et al., Which NICS aromaticity index for planar π rings is best?, *Organic letters*, **2006**, 8.5: 863-866.
- 33 B.A. Hess, L.J. Schaad, Hückel molecular orbital. pi. resonance energies. Benzenoid hydrocarbons, *Journal of the American Chemical Society*, **1971**, 93(10): 2413-2416.
- 34 B. Aradi, B. Hourahine, and T. Frauenheim, DFTB+, a sparse matrix-based implementation of the DFTB method, *J. Phys. Chem. A.*, **2007**, 111.26: 5678-5684.
- 35 M. Stefu, M.V. Diudea. CVNET software ("Babes-Bolyai" University, Cluj, **2005**).
- 36 CsL. Nagy, M.V. Diudea, Nano Studio software ("Babes-Bolyai" University, Cluj, **2009**).
- 37 M.V. Diudea.; S. Klavžar, Omega polynomial revisited, *Acta Chim. Slov.*, **2010**, 57: 565-570.
- 38 D.A. Case, T.E. III Cheatham, T. Darden, H. Gohlke, R. Luo, K.M. Merz, A. Jr Onufriev, C. Simmerling, B. Wang, R. Woods, Amber 10, *J. Comput. Chem.*, **2005**, 26: 1668–1688.
- 39 M. Frisch, G. W. Trucks, H. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, & J. M. Millam, (**2004**). Gaussian 03, revision c. 02; Gaussian. Inc., Wallingford, CT, 4.
- 40 M.V. Diudea, A. Ilic', All-pentagonal face multi tori, *J. Comput. Theor. Nanosci.*, **2011**, 8: 736–739.
- 41 M.V. Diudea, Diamond D₅, a novel allotrope of carbon, *Stud. Univ. Babes-Bolyai Chem.*, **2010**, 55(4): 11–17.
- 42 O. Delgado-Friedrichs, M.D. Foster, M. O'Keeffe, D.M. Proserpio, M.M.J. Treacy, O.M. Yaghi, What do we know about three-periodic nets?, *J. Solid State Chem.*, **2005**, 178: 2533–2554.
- 43 X. Blase, G. Benedek, M. Bernasconi, Structural, mechanical and supraconducting properties of clathrates. In: L Colombo, A Fasolino (eds) Computer-based modeling of novel carbon systems and their properties. Beyond nanotubes, Chap 6. Springer, pp171–206, **2010**.

- 44 M. O'Keeffe, G.B. Adams, O.F. Sankey, Predicted new low energy forms of carbon, *Phys. Rev. Lett.*, **1992**, 68: 2325–2328.
- 45 K. Nagy, et al. Hyper-diamonds and dodecahedral architectures by tetrapodal carbon nanotube junctions, *Acta Chimica Slovenica*, **2013**, 60.1: 1-4.
- 46 M.V. Diudea, Nanomolecules and Nanostructures – Polynomials and Indices, *MCM Series, No. 10, Univ. Kragujevac, Serbia*, **2010**.
- 47 M.V. Diudea, M. Petitjean, Symmetry in multi tori, *Cult. Sci.*, 2008, 19: 285–305.
- 48 T. Lenosky, X. Gonze, M. Teter, V. Elser, Energetics of negatively curved graphitic carbon, *Nature*, **1992**, 355: 333–335.
- 49 A.L. Mackay, H. Terrones, Diamond from graphite, *Nature*, **1991**, 352: 762.
- 50 H. Terrones, A.L. Mackay, Triply periodic minimal surfaces decorated with curved graphite, *Chem. Phys. Lett.*, **1993**, 207: 45–50.
- 51 M.V. Diudea, G. Katona, NAOLEULAR TOPOLOGY OF DENDRINAERS, *Advances in Dendritic Macromolecules*, **1999**, 4: 135.
- 52 M.Saheli, M. Neamati, K. Nagy, M. V. Diudea, OMEGA POLYNOMIAL IN SUCOR NETWORK, *Studia Universitatis Babes-Bolyai, Chemia*, **2010**.
- 53 H. Terrones, M. Terrones, The transformation of polyhedral particles into graphitic onions, *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, **1997**, 58.11: 1789-1796.
- 54 Y. Maniwa, M. Sato, K. Kume, M.E. Kozlov, M. Tokumoto, Comparative NMR study of new carbon forms, *Carbon*, **1996**, 34 (10): 1287-1291.
- 55 S.J. Townsend, T.J. Lenosky, D.A. Muller, C.S. Nichols, V. Elser, Structural Models of Negatively Curved Graphitic Carbon, MRS Online Proceedings Library Archive, 270, **1992**.
- 56 H. Terrones, A. L.Mackay, Triply periodic minimal surfaces decorated with curved graphite, *Chem. Phys. Lett.*, **1993**, 207: 45–50.
- 57 M. Huang, W. Y. Ching and T. Lenosky, Electronic properties of negative-curvature periodic graphitic carbon surfaces, *Phys. Rev. B*, **1993**, 47: 1593–1606.
- 58 H. Terrones and M. Terrones, Quasiperiodic icosahedral graphite sheets and high-genus fullerenes with nonpositive Gaussian curvature, *Phys. Rev. B*, **1997**, 55(15): 9969.
- 59 J. L. Ricardo-Chavez, J. Dorantes-Davila, M. Terrones and H. Terrones, Electronic properties of fullerenes with nonpositive Gaussian curvature: finite zeolites, *Phys. Rev. B*, **1997**, 56: 1243–12146.
- 60 A. L. Mackay and H. Terrones, in Fullerenes, Hypothetical graphite structures with negative Gaussian curvature, H. W. Kroto and R. R. M. Walton, *Cambridge University Press, Cambridge*, **1993**, 343.1667: 113–127.
- 61 G. Benedek, H. Vahedi-Tafreshi, E. Barborini, P. Piseri, P. Milani, C. Ducati, and J. Robertson, The structure of negatively curved spongy carbon, *Diamond Relat. Mater.*, **2003**, 12: 768–773.
- 62 E. Barborini, P. Piseri, P. Milani, G. Benedek, C. Ducati, J. Robertson, Negatively curved spongy carbon, *Appl. Phys. Lett.*, **2002**, 81: 3359–3361.
- 63 C. Baerlocher, W. H. Meier, D. H. Olson, Atlas of zeolite framework types, 6th Edition, *Elsevier*, **2007**.
- 64 R. Contreras, P. Fuentealba, M. Galvan, P.A. Perez, A direct evaluation of regional Fukui functions in molecules, *Chem. Phys. Lett.*, **1999**, 304: 405–413.
- 65 H. Terrones, A.L. Mackay, Triply periodic minimal surfaces decorated with curved graphite, *Chem. Phys. Lett.*, **1993**, 207: 45–50.
- 66 M.V. Diudea, Nanoporous Carbon Allotropes by Septupling Map Operations, *J. Chem. Inf. Model.*, **2005**, 45 (4): 1002–1009.

- 67 F. Valencia, A. Romero, E. Hernández, M. Terrones, H. Terrones, Theoretical characterisation of several models of nanoporous carbon, *New Journal of Physics* 5, **2003**, 5(1): 123.
- 68 H. A. Schwarz, Über Minimalflächen, Monatsber. Berlin Akad., Berlin, **1865**.
- 69 H. A. Schwarz, Gesammelte Mathematische Abhandlungen, Springer, Berlin, **1890**.
- 70 R.C. Haddon, Rehybridization and pi.-orbital overlap in nonplanar conjugated organic molecules: pi.-Orbital axis vector (POAV) analysis and three-dimensional Hückel molecular orbital (3D-HMO) theory, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109: 1676–1685.
- 71 M. Randić, Algebraic Kekulé formulas for benzenoid hydrocarbons, *Journal of chemical information and computer sciences*, **2004**, 44(2): 365–372.
- 72 I. Gutman, Electron content and electron excess of rings of benzenoid hydrocarbons, **2004**.
- 73 A. Miličević, S. Nikolić, N. Trinajstić, Coding and ordering Kekulé structures, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2004**, 44: 415–421.
- 74 M. Randić, A.T. Balaban, Partitioning of π -electrons in rings of polycyclic conjugated hydrocarbons. Part 1. Catacondensed benzenoids, *Polycycl. Aromat. Compd.*, **2004**, 24: 173–193.
- 75 A.T. Balaban, M. Randić, Partitioning of π -electrons in rings of polycyclic conjugated hydrocarbons. Part 3. Perifusene. *New J. Chem.*, **2004**, 28: 800–806.
- 76 D. Vukicevic, M. Randić, A.T. Balaban, Partitioning of π -electrons in rings of polycyclic conjugated hydrocarbons. Part 4. Benzenoids with more than one geometric Kekulé structure corresponding to the same algebraic Kekulé structure, *J. Math. Chem.*, **2004**, 36: 271–279.
- 77 A.T. Balaban, M. Randić, Partitioning of π -electrons in rings of polycyclic conjugated hydrocarbons. Part 5. Nonalternant Compounds, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2004**, 44: 1701–1707.
- 78 A.T. Balaban, M. Randić, Partitioning of π -electrons in rings of polycyclic conjugated hydrocarbons. Part 6. Comparison with other methods for estimating the local aromaticity of rings in polycyclic benzenoids, *J. Math. Chem.*, **2005**, 37: 443–453.
- 79 S.J. Austin, P.W. Fowler, P. Hansen, D.E. Manolopoulos, M. Zheng, Fullerene isomers of C₆₀. Kekulé counts versus stability, *Chem. Phys. Lett.*, **1994**, 228: 478–484.
- 80 T. Andersson et al., C₆₀ embedded in γ -cyclodextrin: a water-soluble fullerene, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1992**, 8: 604–606.
- 81 S.R. Mudshinge, et al., Nanoparticles: emerging carriers for drug delivery, *Saudi pharmaceutical journal*, **2011**, 19.3: 129–141.
- 82 L.L. Dugan, et al., Buckminsterfullerenol free radical scavengers reduce excitotoxic and apoptotic death of cultured cortical neurons, *Neurobiology of disease*, **1996**, 3.2: 129–135.
- 83 W. Przygocki, A. Włochowicz, Fulereny i nanorurki. Wydaw. Nauk.-Techn., Warszawa, **2001**.
- 84 A. Huczko, Nanorurki węglowe-czarne diamenty XXI wieku, Warszawa, **2004**.
- 85 ZP Xu, et al., Inorganic nanoparticles as carriers for efficient cellular delivery, *Chemical Engineering Science*, **2006**, 61.3: 1027–1040.
- 86 S. Yamago, et al., In vivo biological behavior of a water-miscible fullerene: ¹⁴C labeling, absorption, distribution, excretion and acute toxicity, *Chemistry & biology*, **1995**, 2.6: 385–389.
- 87 F.D. Weiss, et al., Photophysics of metal complexes of spheroidal carbon shells, *Journal of the American Chemical Society*, **1988**, 110.13: 4464–4465.

- 88 L.J. Wilson, et al., Metallofullerene drug design, *Coordination chemistry reviews*, **1999**, 190: 199-207.
- 89 D.W. Cagle, et al., In vivo studies of fullerene-based materials using endohedral metallofullerene radiotracers, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **1999**, 96.9: 5182-5187.
- 90 D.W. Cagle, et al., Synthesis, characterization, and neutron activation of holmium metallofullerenes, *Journal of the American Chemical Society*, **1996**, 118.34: 8043-8047.
- 91 M. Brettreich, A. Hirsch., A highly water-soluble dendro [60] fullerene, *Tetrahedron letters*, **1998**, 39.18: 2731-2734.
- 92 Y.L. Huang, C.K. Shen, T.Y. Luh, H.C. Yang, K.C. Hwang, C.K. Chou, Blockage of apoptotic signaling of transforming growth factor-beta in human hepatoma cells by carboxyfullerene, *Eur. J. Biochem*, **1998**, 254: 38-43.
- 93 P.Ł. Pęczkowski, "Fullereny i nanorurki." *Moja Fizyka* 8, **2005**.
- 94 S.H. Friedman, et al., Optimizing the binding of fullerene inhibitors of the HIV-1 protease through predicted increases in hydrophobic desolvation, *Journal of medicinal chemistry*, **1998**, 41.13: 2424-2429.
- 95 H. Tokuyama et al., Photoinduced biochemical activity of fullerene carboxylic acid, *Journal of the American Chemical Society*, **1993**, 115.17: 7918-7919.
- 96 K.C. Hwang, D. Mauzerall, Photoinduced electron transport across a lipid bilayer mediated by C70, *Nature*, **1993**, 361.6408: 138.
- 97 J.W. Arbogast, et al., Photophysical properties of sixty atom carbon molecule (C₆₀), *The Journal of Physical Chemistry*, **1991**, 95.1: 11-12.
- 98 L.L. Dugan, et al., Carboxyfullerenes as neuroprotective agents, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **1997**, 94.17: 9434-9439.
- 99 M. Bisaglia, et al., C3-fullero-tris-methanodicarboxylic acid protects cerebellar granule cells from apoptosis, *Journal of neurochemistry*, **2000**, 74.3: 1197-1204.
- 100 R. Sijbesma, et al., Synthesis of a fullerene derivative for the inhibition of HIV enzymes, *Journal of the American Chemical Society*, **1993**, 115.15: 6510-6512.
- 101 A.W. Jensen, R. S. Wilson, D. I. Schuster, Biological applications of fullerenes, *Bioorganic & medicinal chemistry*, **1996**, 4.6: 767-779.
- 102 N. Iwata, et al, Effects of C₆₀, a fullerene, on the activities of glutathione s-transferase and glutathione-related enzymes in rodent and human livers, *Fullerene Science and Technology*, **1998**, 6.2: 213-226.
- 103 T.H. Ueng, et al., Suppression of microsomal cytochrome P450-dependent monooxygenases and mitochondrial oxidative phosphorylation by fullerenol, a polyhydroxylated fullerene C₆₀, *Toxicology letters*, **1997**, 93.1: 29-37.
- 104 S.H. Friedman, et al., Inhibition of the HIV-1 protease by fullerene derivatives: model building studies and experimental verification, *Journal of the American Chemical Society*, **1993**, 115.15: 6506-6509.
- 105 S. Bosi, et al., Antimycobacterial activity of ionic fullerene derivatives, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **2000**, 10.10: 1043-1045.
- 106 T. Da Ros, et al., Easy access to water-soluble fullerene derivatives via 1, 3-dipolar cycloadditions of azomethine ylides to C₆₀, *The Journal of organic chemistry*, **1996**, 61.25: 9070-9072.
- 107 A. Bianco, et al., Fullerene-based amino acids and peptides, *Journal of Peptide Science*, **2001**, 7.4: 208-219.
- 108 Y.N. Yamakoshi, et al., Acridine adduct of [60] fullerene with enhanced DNA-cleaving activity, *The Journal of organic chemistry*, **1996**, 61.21: 7236-7237.

- 109 D. Pantarotto, et al., Solid-phase synthesis of fullerene-peptides, *Journal of the American Chemical Society*, **2002**, 124.42: 12543-12549.
- 110 E. Nakamura, I. Hiroyuki, Functionalized fullerenes in water. The first 10 years of their chemistry, biology, and nanoscience, *Accounts of chemical research*, **2003**, 36.11: 807-815
- 111 M.W. Orme, M.L. Virender, Synthesis of β -estradiol-3-benzoate-17-(succinyl-12A-tetracycline): a potential bone-seeking estrogen, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1994**, 4.11: 1375-1380.
- 112 J.L. Meyer, H.N. George, The influence of multidentate organic phosphonates on the crystal growth of hydroxyapatite, *Calcified tissue research*, **1973**, 13.1: 295-303.
- 113 T.M. Willson, et al., Bone targeted drugs 1. Identification of heterocycles with hydroxyapatite affinity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1996**, 6.9: 1043-1046.
- 114 K.A. Gonzalez, et al., Synthesis and in vitro characterization of a tissue-selective fullerene: vectoring C₆₀ (OH) 16AMBP to mineralized bone, *Bioorganic & medicinal chemistry*, **2002**, 10.6: 1991-1997.
- 115 M. Yamanaka, K. Hara, J. Kudo, Bactericidal actions of a silver ion solution on *Escherichia coli*, studied by energy-filtering transmission electron microscopy and proteomic analysis, *Appl. Environ Microbiol.*, **2005**, 71(11): 7589-7593.
- 116 P. Szymański, M. Markowicz, E. Mikiciuk-Olasik, Zastosowanie nanotechnologii w medycynie i farmacji, *LAB*, **2012**, 17(1): 51-56.
- 117 C.S. Thaxton, W.L. Daniel, D.A. Giljohann, et al., Templated spherical high density lipoprotein nanoparticles, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131(4): 1384-1385.
- 118 X. Huang, P.K. Jain, I.H. El-Sayed, et al., Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles, *Lasers Med. Sci.*, **2008**, 23(3): 217-228.
- 119 G. Ren, D. Hu, E.W. Cheng, et al., Characterisation of copper oxide nanoparticles for antimicrobial applications, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2009**, 33(6): 587-590.
- 120 A.M. Studer, L.K. Limbach, L. Van Duc, et al., Nanoparticle cytotoxicity depends on intracellular solubility: comparison of stabilized copper metal and degradable copper oxide nanoparticles, *Toxicol. Lett.*, **2010**, 197(3): 169-174.
- 121 L.R. Hirsch, R.J. Stafford, J.A. Bankson, et al., Nanoshellmediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2003**, 100(23): 13549-13554.
- 122 C. LOO, et al., Immunotargeted nanoshells for integrated cancer imaging and therapy, *Nano letters*, **2005**, 5.4: 709-711.
- 123 X. Gao, Y. Cui, R.M. Levenson, et al., In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots, *Nat. Biotechnol.*, **2004**, 22(8): 969-976.
- 124 D. Frąckowiak, E. Staśkowiak, J. Łukasiewicz, Kropki kwantowe w biotechnologii i medycynie, *Post. Fiz.*, **2005**, 56(1): 12-19.
- 125 M.J. Kim, J.Y. Lee, U. Nehrass, et al., Detection of melanoma using antibody-conjugated quantum dots in a coculture model for high-throughput screening system, *Analyst*, **2012**, 137(6): 1440-1445.
- 126 S.E. McNeil., Nanotechnology for the biologist, *J. Leukoc. Biol.*, **2005**, 78(3): 585-594.
- 127 C. Sun, J.S. Lee, M. Zhang, Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2008**, 60(11): 1252-1265.
- 128 T.K. Jain, J. Richey, M. Strand, et al., Magnetic nanoparticles with dual functional properties: drug delivery and magnetic resonance imaging, *Biomaterials*, **2008**, 29(29): 4012-4021.

- 129 M.L. Terranova, V. Sessa, M. Rossi, The world of carbon nanotubes: an overview of CVD growth methodologies, *Chem. Vap. Deposition*, **2006**, 12(6): 315-325.
- 130 C. Tripisciano, K. Kraemer, A. Taylor, et al., Single-wall carbon nanotubes based anticancer drug delivery system, *Chem. Phys. Lett.*, **2009**, 478(4-6): 200-205.
- 131 H. Ali-Boucetta, K.T. Al-Jamal, D. McCarthy, et al., Multiwalled carbon nanotube-doxorubicin supramolecular complexes for cancer therapeutics, *Chem. Commun. (Camb)*, **2008**, 28(4): 459-461.
- 132 S. Hampel, D. Kunze, D. Haase, et al., Carbon nanotubes filled with a chemotherapeutic agent: a nanocarrier mediates inhibition of tumor cell growth, *Nanomed (Lond)*, **2008**, 3(2): 175-182.
- 133 Z. Liu, S. Tabakman, K. Welscher, et al., Carbon Nanotubes in Biology and Medicine: In vitro and in vivo Detection, Imaging and Drug Delivery, *Nano. Res.*, **2009**, 2(2): 85-120.
- 134 P.W. Barone, S. Baik, D.A. Heller, et al., Near-infrared optical sensors based on single-walled carbon nanotubes, *Nat. Mater.*, **2005**, 4(1): 86-92.
- 135 J. Grabowska, Fulereny – przyszłość zastosowań w medycynie i farmacji, *Gaz. Farm.*, **2008**, 6: 38-40.
- 136 J.F. Kukowska-Latallo, K.A. Candido, Z. Cao, et al., Nanoparticle targeting of anticancer drug improves therapeutic response in animal model of human epithelial cancer, *Cancer Res.*, **2005**, 65(12): 5317-5324.
- 137 M. Ma, Y. Cheng, Z. Xu, et al., Evaluation of polyamidoamine (PAMAM) dendrimers as drug carriers of antibacterial drugs using sulfamethoxazole (SMZ) as a model drug, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, 42: 93-98.
- 138 S. Svenson, D.A. Tomalia, Dendrimers in biomedical applications – reflections on the field, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **2005**, 57(15): 2106-2129.
- 139 R.J. Wiglus, Nano-hydroksyapatyty w zastosowaniach biomedycznych, *Post. Farm.*, http://www.postepy-farmacji.pl/index.php?option=com_content&view=article&idn=92:nano-hydroksyapatyty-w-zastosowaniach-biomedycznych&catid=56&Itemid=227 (dostęp 02.06.2014)
- 140 M. Poplawska et al., Immobilization of gamma globulins and polyclonal antibodies of class IgG onto carbon-encapsulated iron nanoparticles functionalized with various surface linkers, *Carbon*, **2014**, 74: 180-194.
- 141 V.A. Karachevtsev, et al., Glucose oxidase immobilization onto carbon nanotube networking. arXiv preprint arXiv:1208.2837, **2012**.
- 142 A. Kasprzak, et al., Conjugation of polyethylenimine and its derivatives to carbon-encapsulated iron nanoparticles. RSC Advances, **2015**, 5.104: 85556-85567.143 RCSB PDB, GOx - molecule of the month, May **2006**.
- 143 Karachevtsev, V. A., Glamazda, A. Y., Zarudnev, E. S., Karachevtsev, M. V., Leontiev, V. S., Linnik, A. S., ... & Stepanian, S. G., Glucose oxidase immobilization onto carbon nanotube networking. arXiv preprint arXiv:1208.2837, **2012**.
- 144 C.Sittiwet, M.Srisa-ard, Y. Baimark, Immobilization of Glucose oxidase and Peroxidase onto Nanoporous Chitosan-based Films, *Malaysian Polymer Journal*, **2010**, 5, 108-116.
- 145 T. Homma, T. Ichimura, M. Kondo, T. Kuwahara, M. Shimomura, Covalent immobilization of glucose oxidase on the film prepared by electrochemical polymerization of N-phenylglycine for amperometric glucose sensing, *European Polymer Journal*, **2014**, 51: 130-135.
- 146 M. Shimomura, N. Kojima, K. Oshima, T. Yamauchi, S. Miyauchi, Covalent Immobilization of Glucose Oxidase on film prepared by electrochemical

- copolymerization of Thiophene-3-acetic acid and 3-Methylthiophene for Glucose sensing, *Polymer Journal*, **2001**, 33: 629-631.
- 147 M. V. Diudea, Intl. Conf. "Bio-Nano-Math-Chem", **2017**, Cluj, Romania.
- 148 K. B. Wiberg, F. H. Walker, [1.1. 1] Propellane, *Journal of the American Chemical Society*, **1982**, 104.19: 5239-5240.
- 149 P. Kaszynski, J. Michl, [n] Staffanes: a molecular-size" Tinkertoy" construction set for nanotechnology. Preparation of end-functionalized telomers and a polymer of [1.1. 1] propellane, *Journal of the American Chemical Society*, **1988**, 110.15: 5225-5226.
- 150 M.V. Diudea, Hypercube Related Polytopes, *Iranian Journal of Mathematical Chemistry*, **2018**, 9(1): 1-8.
- 151 G.S. Singh, E.E. Mmatli, Recent progress in synthesis and bioactivity studies of indolizines, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, 46.11: 5237-5257.
- 152 V. Sharma, V. Kumar, Indolizine: a biologically active moiety, *Medicinal Chemistry Research*, **2014**, 23(8): 3593-3606.
- 153 T. Przewloka, S. Chen, Z. Xia, H. Li, S. Zhang, D. Chimmanamada, E. Kostik, D. James, K. Koya, L. Sun, Application of DMF–methyl sulfate adduct in the regioselective synthesis of 3-acylated indolizines, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48: 5739-5742.
- 154 PubChem database, accessed 10.05. **2014**.
- 155 H.M. Berman, K. Henrick H., Nakamura, Announcing the worldwide Protein Data Bank. *Nat. Struct. Biol.*, **2003**, 10(12), 980.
- 156 G.V. Crichlow, et al., Inhibition of class C β -lactamases: structure of a reaction intermediate with a cephem sulfone, *Biochemistry*, **2001**, 40.21: 6233-6239.
- 157 A. Oh, et al., Structural and biochemical analyses of the catalysis and potency impact of inhibitor phosphoribosylation by human nicotinamide phosphoribosyltransferase, *Chembiochem*, **2014**, 15.8: 1121-1130.
- 158 M. Goldberg, R. Langer, X. Jia, Nanostructured materials for applications in drug delivery and tissue engineering, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **2007**, 18(3): 241–268.
- 159 C.M. Song, S.J. Lim, J.C. Tong, Recent advances in computer-aided drug design, *Brief, Bioinform*, **2009**, 10: 579-591.
- 160 G. Gini, QSAR Methods, *Methods Mol. Biol.*, **2016**, 1425: 1-20.
- 161 L. Piela. *Idee Chemii Kwantowej*. PWN S.A.: Warszawa, **2003**.
- 162 M.J. Calhorda, Weak hydrogen bonds: theoretical studies. *Chem. Commun.* **2000**, 801–809.
163. J. M. Wang, P. Cieplak, and P. A. Kollman. J. How Well Does a Restrained Electrostatic Potential (RESP) Model Perform in Calculating Conformational Energies of Organic and Biological Molecules. *Comput. Chem*, **2000**, 21:1049-1074.
164. J.A. Maier, C. Martinez, K. Kasavajhala, L. Wickstrom, K.E Hauser, C. Simmerling. ff14SB: improving the accuracy of protein side chain and backbone parameters from ff99SB. *J Chem Theory Comput*, **2015**, 11(8): 3696–3713.
165. S.A. Adelman, J.D. Doll. Generalized langevin equation approach for atom/solid surface scattering. General formulation for classical scattering off harmonic solids. *J Chem Phys* , **1976**, 64(6): 2375–2388.
166. J.P. Ryckaert, G. Ciccotti, H.J.C. Berendsen. Numerical integration of the Cartesian equations of motion of a system with constraints, molecular dynamics of n-alkanes. *J Comput Phys*, **1977**, 23(3): 327–341.
167. R. Luo, L. David, M.K. Gilson. Accelerated Poisson –Boltzmann calculations for static and dynamic systems. *J Comput Chem*, **2002**, 23: 1244–1253.

168. A. Onufriev, D. Bashford, D.A. Case. Exploring protein native states and large-scale conformational changes with a modified Generalized born model. *Proteins: Struct, Funct Bioinf*, **2004**, 55: 383–394.
169. W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, VMD Visual molecular dynamics. *J Molec Graph*. **1996**, 14: 33–38.
170. D.A. Case, T.A. Darden, T.E. Cheatham, III, C.L. Simmerling, J. Wang, R.E. Duke, R. Luo, M. Crowley, R.C. Walker, W. Zhang, K.M. Merz, B. Wang, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, I. Kolossváry, K.F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, X. Wu, S.R. Brozell, T. Steinbrecher, H. Gohlke, L. Yang, C. Tan, J. Mongan, V. Hornak, G. Cui, D.H. Mathews, M.G. Seetin, C. Sagui, V. Babin, and P.A. Kollman (2008), AMBER 10, University of California, San Francisco.
171. D.A. Case, T.A. Darden, T.E. Cheatham, III, C.L. Simmerling, J. Wang, R.E. Duke, R. Luo, R.C. Walker, W. Zhang, K.M. Merz, B. Roberts, B. Wang, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, I. Kolossváry, K.F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, J. Liu, X. Wu, S.R. Brozell, T. Steinbrecher, H. Gohlke, Q. Cai, X. Ye, J. Wang, M.-J. Hsieh, G. Cui, D.R. Roe, D.H. Mathews, M.G. Seetin, C. Sagui, V. Babin, T. Luchko, S. Gusarov, A. Kovalenko, and P.A. Kollman (2010), AMBER 11, University of California, San Francisco
172. D.A. Case, V. Babin, J.T. Berryman, R.M. Betz, Q. Cai, D.S. Cerutti, T.E. Cheatham, III, T.A. Darden, R.E. Duke, H. Gohlke, A.W. Goetz, S. Gusarov, N. Homeyer, P. Janowski, J. Kaus, I. Kolossváry, A. Kovalenko, T.S. Lee, S. LeGrand, T. Luchko, R. Luo, B. Madej, K.M. Merz, F. Paesani, D.R. Roe, A. Roitberg, C. Sagui, R. Salomon-Ferrer, G. Seabra, C.L. Simmerling, W. Smith, J. Swails, R.C. Walker, J. Wang, R.M. Wolf, X. Wu and P.A. Kollman (2014), AMBER 14, University of California, San Francisco

Szeffler Beata