

SPIS TREŚCI (numer tematu / temat / numer strony)

1.	BADANIA PROCESÓW REDOKS W PRZEKAZYWANIU SYGNAŁU MITOCHONDRIA – JĄDRO KOMÓRKOWE W WARUNKACH CHRONICZNEGO STRESU MITOCHONDRIALNEGO W RÓŻNYCH TYPACH KOMÓREK	3
2.	CHARAKTERYSTYKA FLAWONOIDÓW REGULUJĄCYCH AKTYWNOŚĆ MITOCHONDRIALNYCH KANAŁÓW POTASOWYCH	4
3.	SYNTEZA I OCENA BIOLOGICZNEJ AKTYWNOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWEJ I/LUB NEUROPROTEKCYJNEJ NOWYCH POCHODNYCH AROMATYCZNYCH I WYBRANYCH ELEMENTÓW FARMAKOROWYCH	5
4.	OPRACOWANIE MINIATUROWYCH ELEKTROCHEMICZNYCH CZUJNIKÓW DNA I BIAŁEK ORAZ ICH INTEGRACJA W PRZENOŚNE MIKROURZĄDZENIE DIAGNOSTYCZNE	7
5.	PROJEKTOWANIE I BADANIA FIZYKOCHEMICZNE NOWYCH UKŁADÓW ORGANICZNO-NIEORGANICZNYCH ZAWIERAJĄCYCH ZWIĄZKI BIOLOGICZNIE CZYNNE	9
7.	POSZUKIWANIE KORELACJI STRUKTURA-AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA DLA WYBRANYCH GRUP ZWIĄZKÓW BOROORGANICZNYCH I ICH KONIUGATÓW ZE ZWIĄZKAMI NATURALNYMI	11
8.	MIKROSYSTEMY BIOANALITYCZNE DO BADAŃ MAGNETOLIPOSOMÓW JAKO POTENCJALNYCH NOŚNIKÓW LEKÓW PRZECIWNOWOTWOROWYCH	13
9.	CHEMOENZYMATYCZNE SYNTEZY ENANCJOMERYCZNIE WZBOGACONYCH KWASÓW ARYLOPIROGRONONOWYCH Z ZASTOSOWANIEM HYDROLAZ ORAZ NOWYCH OKSYDOREDUKTAZ	14
12.	POLIMERY Z PAMIĘCIĄ KSZTAŁTU DO ZASTOSOWAŃ BIOMEDYCZNYCH – BADANIA ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY STRUKTURĄ A WŁAŚCIWOŚCIAMI	15
13.	BIOANALITYCZNE UKŁADY MIKROPRZEPEŁYWOWE Z ZASTOSOWANIEM WIELOFUNKCYJNYCH ŻELI CZUŁYCH NA WARUNKI ŚRODOWISKOWE	18
14.	SYNTEZA I EWALUACJA NOWYCH ANALOGÓW ARGININY JAKO SKŁADOWYCH METABOLICZNEJ TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ	19
15.	POLIKATIONY AMFIFILOWE W INTERAKCJI Z MEMBRANĄ DWULIPIDOWĄ, WPŁYW NA STRUKTURĘ MEMBRANY I PRZEWODNICTWO JONOWE	20
16.	SYNTEZA I BADANIE WŁAŚCIWOŚCI SPEKTROSKOPOWYCH I BIOLOGICZNYCH POCHODNYCH STILBENU – POTENCJALNYCH LEKÓW LUB NOŚNIKÓW LEKÓW W TERAPII NOWOTWORÓW	21
18.	OPRACOWANIE I BADANIA MIKROSYSTEMU DO OCENY WYDZIELANIA INSULINY Z KOMÓREK WYSEPEK TRZUSTKOWYCH ORAZ OBRAZOWANIE FLUORESCENCYJNE	24
19.	PODEJŚCIE SYSTEMOWE DO IDENTYFIKACJI WZAJEMNYCH POWIĄZAŃ MIĘDZY ŚCIEŻKAMI SYGNAŁOWYMI GLUKOZY A REGULACJĄ TRANSKRYPCJI GENÓW U S. CEREVISIAE	25
20.	ANALIZA PROTEOMICZNA RECEPTORÓW ORAZ KANAŁÓW JONOWYCH ZAANGAŻOWANYCH W PATOGENEZĘ CHOROÓB NEURODEGENERACYJNYCH	27

21. BADANIE SKŁADU BIAŁKOWEGO I FUNKCJI PROMIENI ŁĄCZĄCYCH W RZĘSCE METODAMI SPEKTROMETRII MAS	29
23. BADANIA STRUKTURY I FUNKCJI KOMPLEKSÓW PRZECIWWIRUSOWYCH BIAŁEK IFIT	30
24. SYNTEZA I BADANIA AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ ZWIĄZKÓW HETEROCYKLICZNYCH POTENCJALNIE UŻYTECZNYCH W DIAGNOZIE I LECZENIU DEPRESJI	32
25. PORÓWNAWCZA ANALIZA RÓŻNYCH METOD DETEKЦИИ FRAGMENTÓW DNA PRZY POMOCY POWIERZCHNIOWO-WZMOCNIONEJ SPEKTROSKOPII RAMANA	33
26. MITOCHONDRIALNE KANAŁY POTASOWE REKONSTYTUOWANE W SZTUCZNE MEMBRANY BIOMIMETYCZNE: ELEKTROCHEMICZNE I SPEKTROSKOPOWE BADANIA WPŁYWU LEKÓW I ZWIĄZKÓW BĘDĄCYCH POTENCJALNYMI FARMACEUTYKAMI	34
27. MODELOWANIE STRUKTURY MITOCHONDRIALNEGO KANAŁU POTASOWEGO ORAZ IDENTYFIKACJA MIEJSC WIĄŻĄCYCH ATP I HEM	35
28. PRÓBA EKSPRESJI I REKONSTYTUCJI W FAZACH KUBICZNYCH MITOCHONDRIALNEGO KANAŁU POTASOWEGO	36
29. CHARAKTERYSTYKA ZMIAN PŁYNNOCI BŁON KOMÓREK OSTEOSARKOMY SAOS-2 CZŁOWIEKA POD WPŁYWEM ANEKSYNY A6 Z ZASTOSOWANIEM PROTEOLIPOSOMÓW I NOWEGO ZNACZNIKA FLUORESCENCYJNEGO	38
30. WYKORZYSTANIE BIOFILMÓW BAKTERYJNYCH W CIENKOWARSTWOWYCH HYBRYDOWYCH AKUMULATORACH (KONDENSATORACH) WYSOKIEJ MOCY	40
32. CZUJNIKI WPŁYWAJĄCE NA STRUKTURĘ I WŁAŚCIWOŚCI KRYSTAŁÓW PRODUKOWANYCH I USUWANYCH PRZEZ ROŚLINY ARMERIA MARTITIMA	41
33. PROJEKTOWANIE STRUKTURALNYCH MOTYWÓW PEPTYDOWYCH DO SELEKCJI NOWYCH RECEPTORÓW O ZNACZENIU BIOLOGICZNYM	42
34. UKŁADY HYBRYDOWE ZBUDOWANE Z NANOKRYSTAŁÓW NIEORGANICZNYCH PÓŁPRZEWODNIKÓW I ORGANICZNYCH LIGANDÓW BIOAKTYWNYCH DO ZASTOSOWAŃ BIOMEDYCZNYCH	44
35. SYSTEMY DETEKЦИИ OPARTE NA ZWIĄZKACH SPECYFICZNIE ODDZIAŁUJĄCYCH Z KOMÓRKAMI CZERNIAKA Z MUTACJĄ BRAF	45
38. POCHODNE AMINOWE I NITROKSYLOWE JAKO ELEMENTY HYBRYDOWYCH ANTYOKSYDANTÓW I ZNACZNIKÓW MOLEKULARNYCH STRESU OKSYDACYJNEGO – BADANIA W UKŁADACH MODELOWYCH ORAZ W KOMÓRKACH	46
40. ZASTOSOWANIE UPORZĄDKOWANYCH WARSTW REDUKOWANEGO TLENKU GRAFENU I NANOCZĄSTEK METALI SZLACHETNYCH DO WYKRYWANIA SUBSTANCJI BIOLOGICZNYCH ZA POMOCĄ WZMOCNIONEJ POWIERZCHNIOWO SPEKTROSKOPII RAMANA (SERS)	48

Temat nr 1

BADANIA PROCESÓW REDOKS W PRZEKAZYWANIU SYGNAŁU MITOCHONDRIA – JĄDRO KOMÓRKOWE W WARUNKACH CHRONICZNEGO STRESU MITOCHONDRIALNEGO W RÓŻNYCH TYPAH KOMÓREK

Nazwa instytucji wiodącej: Instytut Biologii Doświadczalnej PAN im. M. Nenckiego

Nazwisko promotora: dr hab. Joanna Szczepanowska, prof. nadzw.

Nazwa instytucji partnerskiej: Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego

Nazwisko 2-go promotora: prof. dr hab. Paweł Kulesza

Opiekun naukowy: dr hab. Iwona Rutkowska

Cel i zakres pracy:

Wykorzystanie metod fizykochemicznych, w tym elektrochemicznych (np. skaningowej mikroskopii elektrochemicznej) do wykazania roli procesów redoks i zależności między metabolizmem glukozy i glikogenu a funkcjonowaniem mitochondriów. Podjęcie próby monitorowania elektrochemicznego (z wykorzystaniem ultramikroelektrod) zmian redoks w przekazywaniu sygnału mitochondria – jądro komórkowe – mitochondria (retrograde signaling) w warunkach chronicznego stresu mitochondrialnego (głównie w modelach chorób neurodegeneracyjnych). Badania mechanistyczne i dynamiki transportu ładunku.

Interdyscyplinarność:

Projekt jest z pogranicza elektrochemii, biochemii, a w szczególności bioenergetyki. Zastosowanie nowoczesnej metodologii elektroanalitycznej w celu monitorowania procesów transportu ładunku na poziomie komórkowy jest nowością w literaturze.

Innowacyjność:

Dotychczasowe doniesienia literaturowe wskazują na możliwość wykorzystania technik elektrochemicznych bazujących na mikroelektrodach i nanoelektrodach do badań neurologicznych. Projekt polega na ścisłej współpracy elektrochemików z biochemikami i może pozwolić na pełniejszą interpretację roli metabolizmu glikogenu w fibroblastach, astrocytach i neuronach oraz lepszego zrozumienia funkcjonowania mitochondriów.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Zaproponowane badania mogą przyczynić się do postępu w zakresie fizjologii i biologii mitochondriów; stresu oksydacyjnego i pełniejszego wyjaśnienia chorób mitochondrialnych, metabolicznych i neurodegeneracyjnych.

Temat nr 2**CHARAKTERYSTYKA FLAWONOIDÓW REGULUJĄCYCH AKTYWNOŚĆ MITOCHONDRIALNYCH KANAŁÓW POTASOWYCH**

Nazwa instytucji wiodącej: Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Nazwisko promotora: prof. Adam Szewczyk
Nazwa instytucji partnerskiej: Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
Nazwisko 2-go promotora: dr hab. Tomasz Bauer

Cel i zakres pracy:

Jednym z miejsc oddziaływania flawonoidów są mitochondria. Warto podkreślić, że niektóre flawonoidy wykazują właściwości kardioprotekcyjne, prawdopodobnie zależne od mitochondrialnego transportu jonów potasu. Brakuje jednak szczegółowych badań bezpośredniego oddziaływania flawonoidów lub ich syntetycznych pochodnych z białkami kanałów mitochondrialnych. W związku z powyższym celem naukowym projektu jest zbadanie regulacji aktywności mitochondrialnych kanałów potasowych przez wybrane flawonoidy oraz ich pochodne, a także funkcjonalnych konsekwencji tego zjawiska. Oczekujemy, że planowane badania przysłużą się zrozumieniu mechanizmów interakcji flawonoidów z białkami tworzącymi kanały potasowe w mitochondriach.

Metodyka badań:

Opracowanie procedur oraz synteza wybranych pochodnych flawonoidów. Wykonane zostaną pomiary aktywności kanałów jonowych w obecności badanych flawonoidów z wykorzystaniem techniki patch-clamp. Wykorzystując metody biochemiczne przeprowadzona zostanie analiza aktywności mitochondriów komórek w obecności wybranych flawonoidów. Ponadto, oceniony zostanie wpływ badanych flawonoidów na komórki w warunkach stresu oksydacyjnego.

Interdyscyplinarność:

W projekcie wykorzystane zostaną techniki biochemiczne, biofizyczne oraz chemiczne. To interdyscyplinarne podejście pozwoli na lepsze zrozumienie relacji między metabolizmem mitochondriów i fizjologią komórek. Może pomóc w poszukiwaniu skutecznych strategii cytoprotekcji.

Innowacyjność:

Oczekujemy, że nasze badania opisujące regulację aktywności kanałów mitochondrialnych przez związki pochodzenia roślinnego przybliżą nas do zrozumienia mechanizmów cytoprotekcyjnych uruchamianych przez aktywację mitochondrialnych kanałów potasowych. Wskazanie naturalnych lub modyfikowanych chemicznie a za razem specyficznych aktywatorów mitochondrialnych kanałów potasowych w znaczący sposób może przyczynić się do rozwoju nowych strategii terapeutycznych chroniących tkanki przed niekorzystnymi czynnikami, które są jednymi z głównych przyczyn chorób cywilizacyjnych.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Wykorzystanie naturalnych flawonoidów oraz ich pochodnych (modyfikowanych chemicznie) w badaniach poszukiwania specyficznych aktywatorów mitochondrialnych kanałów potasowych może przyczynić się do opracowania nowej strategii cytoprotekcji. Może okazać się, że będąc na tropie jednego z najstarszych mechanizmów ochrony komórek na świecie, nauczymy się wykorzystywać ten mechanizm do poprawy leczenia chorób niedokrwiennych lub chorób neurodegeneracyjnych.

Temat nr 3**SYNTEZA I OCENA BIOLOGICZNEJ AKTYWNOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWEJ I/LUB NEUROPROTEKCYJNEJ NOWYCH POCHODNYCH AROMATYCZNYCH I WYBRANYCH ELEMENTÓW FARMAKOROWYCH****Nazwa instytucji wiodącej:** Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN**Nazwisko promotora:** prof. dr hab. Ewa Sikora**Nazwa instytucji partnerskiej:** Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego**Nazwisko 2-go promotora:** prof. dr hab. Zbigniew Czarnocki**Cel i zakres pracy oraz metodyka badań:**

Celem niniejszego projektu będzie synteza szeregu nowych związków chemicznych, zbudowanych z cząsteczki melatoniny i wybranych pochodnych heterocyklicznych oraz określenie ich aktywności biologicznej, wstępnie pod kątem inhibicji cholinoesteraz. W dalszej fazie badań przeprowadzone będą studia nad innymi typami aktywności biologicznej. Projektowanie nowych inhibitorów cholinoesteraz jest bardzo istotnym elementem poszukiwania leków w chorobie Alzheimera. Wśród obecnie stosowanych farmaceutyków w terapii tej choroby znajduje się m.in. rywastigmina, galantamina i donepezil, odwracalne inhibitory acetylocholinoesterazy. Etiologia choroby Alzheimera nie jest jeszcze poznana, natomiast wiadomym jest, iż jest to choroba wieloczynnikowa, w leczeniu której działanie na pojedynczy cel nie wystarczy. Obecnie trwają prace nad cząsteczką łączącą w swojej strukturze grupy farmakoforowe różnych leków, a związki te nazywane są MTLDS (multi-target-directed ligands), czyli lekami wielocelowymi. Wychodząc naprzeciw współczesnym oczekiwaniom, celem syntetycznym niniejszej pracy będą molekuly łączące w swojej strukturze farmakofor inhibitora cholinoesteraz (takryna, donepezil, galantamina) oraz pochodną serotoniny (ważnego neuroprzekaźnika 5-HT; 5-hydroksytryptaminy), wykazującej działanie antydepresyjne, antyoksydacyjne, regulujące zaburzenia neuroprzekaźnictwa. Elementy budulcowe połączone będą wiązaniem karbaminianowym, które trwale łączy się z cholinoesterazą. Otrzymane w ten sposób pochodne mogą pełnić wielorakie funkcje, a nie tylko hamować postęp choroby. Związki te zatem wpisują się w koncepcję leków wielocelowych. Kilkanaście otrzymanych pochodnych poddanych zostanie następnie badaniom biologicznym w celu określenia ich aktywności pod kątem inhibicji cholinoesteraz metodą Ellmana. Ten fragment badań zrealizowany zostanie w grupie naukowej prof. dr hab. Zbigniewa Czarnockiego (Wydział Chemii UW). Grupa ta posiada udokumentowany dorobek w dziedzinie syntezy związków o znaczącej aktywności biologicznej, szczególnie w kierunku blokowania aktywności enzymów z grupy cholinoesteraz, odgrywających kluczową rolę w przebiegu choroby Alzheimera. Badania wpływu wybranych pochodnych na komórki nowotworowe różnych linii oraz komórki prawidłowe prowadzone będą w zespole prof. dr hab. Ewy Sikory (Instytut Biologii Doświadczalnej, im. M. Nenckiego, PAN). Ostatnio wykazaliśmy, że pochodna hybrydowa takryny i melatoniny zsyntetyzowana w zespole prof. Czarnockiego posiada silne działanie indukujące lizofagię oraz jednocześnie blokujące autofagie, co w rezultacie prowadzi do śmierci i starzenia komórkowego. W przypadku wszystkich nowych pochodnych zostanie zbadana przeżywalność komórek przy użyciu standardowych testów. Te pochodne, które będą wykazywać własności cytotoksyczne/cytostatyczne zostaną zbadane pod kątem mechanizmów działania prowadzących do odpowiedzi komórkowej w postaci apoptozy, autofagii i starzenia komórkowego. W Pracowni Molekularnych Podstaw Starzenia jest pełen zakres możliwości do wykonania tego typu badań. Dofinansowanie: Grant NCN "Znaczenie poliploidii/starzenia w cyklu życiowym nowotworu". Termin zakończenia 17.02.2019 oraz grant NCBiR (3 lata) "Nowe związki o działaniu przeciwnowotworowym zaburzające funkcje telomerów", (w trakcie podpisywania umowy).

Interdyscyplinarność:

Projekt polega na ścisłej współpracy chemików z biologami. Chemicy dokonują oryginalnych syntez nowych związków, które następnie są testowane przez biologów jako potencjalne związki przeciwnowotworowe.

Innowacyjność:

Nowosyntetyzowane związki są oryginalne o nie sprawdzonym dotychczas działaniu. Ponadto, są to związki przeznaczone do łagodzenia objawów choroby Alzheimera (AD), które mogą mieć też cytostatyczne i cytotoksyczne działanie na komórki nowotworowe.

Innowacyjność projektu polega na tym, że związki są syntetyzowane pod kątem leczenia choroby Alzheimera na bazie znanych mechanizmów przebiegu tej choroby i wpływu na nią poszczególnych składników syntetyzowanych związków, ale mogą też mieć potencjalne zastosowanie w leczeniu nowotworów.

Proponowane interdyscyplinarne badania mają charakter badań podstawowych, jednakże mogą prowadzić do oryginalnych wyników, które mają potencjalne przełożenie na zastosowanie nowych rozwiązań w leczeniu chorób.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Żyjemy coraz dłużej, a długie życie bardzo często związane jest z pojawianiem się chorób związanych z wiekiem. Należą do nich cukrzyca, choroby układu krążenia, choroba nowotworowa, choroby neurodegeneracyjne, w tym m.in. AD. Badania podstawowe prowadzone przez biologów prowadzą do coraz lepszego poznania mechanizmów funkcjonowania organizmu w fizjologii i patologii. Nowo rozpoznane mechanizmy mogą stanowić zupełnie nowy cel dla stworzenia farmakologicznych substancji wpływających na ich przebieg, a tym samym na przebieg i leczenie chorób cywilizacyjnych. Potencjalnie mogą przyczynić się do lepszego życia zwłaszcza w podeszłym wieku (healthspan).

Temat nr 4**OPRACOWANIE MINIATUROWYCH ELEKTROCHEMICZNYCH CZUJNIKÓW DNA I BIAŁEK ORAZ ICH INTEGRACJA W PRZENOŚNE MIKROURZĄDZENIE DIAGNOSTYCZNE****Nazwa instytucji wiodącej:** Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej**Nazwisko promotora:** prof. dr hab. inż. Elżbieta Malinowska**Opiekun naukowy:** dr Robert Ziólkowski**Nazwa instytucji partnerskiej:** Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego**Nazwisko 2-go promotora:** prof. dr hab. Renata Bilewicz**Cel i zakres pracy:**

Potrzeba wykrywania wybranych bioanalitów z wysoką selektywnością, czułością i przy zachowaniu krótkich czasów analizy stanowi podstawę prac nad projektowaniem oraz tworzeniem nowoczesnych mikrouządzeń analitycznych. Sensory oraz biosensory są jednym z najbardziej obiecujących rozwiązań dedykowanych do tego celu. Integracja układów mikroprzepływowych, w których badana próbka poddawana jest obróbce (np. powielanie fragmentów DNA), z biosensorymi dedykowanymi wykrywaniu wybranych bioanalitów, stanowi nieodzowny krok prowadzący do opracowania urządzeń mogących znaleźć zastosowanie praktyczne. Można również śmiało powiedzieć, że spośród wszystkich dostępnych przetworników (elementów zbierających powstający w biosensorze sygnał fizyko-chemiczny) najbardziej korzystnym pod względem parametrów konstrukcyjnych i użytkowych są przetworniki elektrochemiczne i optyczne. Jednak łatwość z jaką można mierzyć niewielkie zmiany prądowe wywołane reakcjami fizyko-chemicznymi w warstwach receptorowych biosensorów sprawia, że to czujniki elektrochemiczne są częściej wykorzystywane jak element detekcyjny urządzeń analitycznych.

Niniejszy projekt dedykowany jest opracowaniu przenośnego urządzenia do szybkiego i specyficznego wykrywania określonego fragmentu DNA oraz wybranego białka w analizowanej próbce. W jego konstrukcji będzie można wyróżnić dwie części. Pierwsza będzie się składała z mikroukładu do powielania fragmentów kwasów nukleinowych (mikroPCR) wraz ze zintegrowanym elektrochemicznym biosensorem DNA jako elementem detekcyjnym. Druga część to immunosensor, który dzięki zastosowaniu detekcji elektrochemicznej i możliwości różnicowania bardzo niewielkich zmian prądowych pozwoli na wykrycie w próbce skrajnie niskich stężeń oznaczanego białka.

Metodyka badań:

Jako układ modelowy, wybrano wykrywanie w wymazie pobranym od zakażonego pacjenta bakterii *Corynebacterium diphtheriae* oraz produkowanej przez nie toksyny błoniczej. Podczas prowadzenia prac koniecznym będzie nie tylko właściwe zaprojektowanie konstrukcji układu mikroPCR oraz zintegrowanego z nim biosensora DNA ale również samych warstw receptorowych czujników elektrochemicznych (genosensora, immunosensora). Kluczowe będzie dobranie takiej metody detekcji aby możliwy był pomiar prądowy w czasie rzeczywistym. Dodatkowo z uwagi na wykorzystywanie w warstwach receptorowych cząstek biologicznych (DNA oraz przeciwciał), które oddziałują z analitem na zasadzie przestrzennego dopasowania, analizom zostaną poddane różne metody ich immobilizacji. Poczynając od typowej adsorpcji poprzez monowarstwy samoorganizujące, zasady Schiff'a, czy reakcji z wykorzystaniem 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl) karbodiimidu (EDC) i N-hydroksy-sukcynimidu (NHS), a kończąc na ciekłokrystalicznych fazach lipidowych. Dodatkowo, w przypadku tworzenia warstwy bioczułej immunosensora, przewiduje się również wykorzystanie tiolowanych białek G lub A (wykazujących silne powinowactwo do regionów Fc przeciwciał, obszarów nie wiążących antygenów).

Interdyscyplinarność:

Projekt łączy elementy chemii, biologii molekularnej, elektrochemii oraz badań nad układami mikroprzepływowymi. Początkiem prac będzie opracowanie wydajnej i odpowiedniej do przewidzianego późniejszego zastosowanie metody unieruchamiania elementów biologicznych (przeciwciała, kwasy nukleinowe) na powierzchniach metalicznych (np. złoto, platyna). Będą to metody bazujące na typowej adsorpcji poprzez

monowarstwy samoorganizujące, zasady Schiff'a, czy reakcji z wykorzystaniem 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl) karbodiimidu (EDC) i N-hydroksy-sukcynimidu (NHS), a kończąc na ciekłokrystalicznych fazach lipidowych. Przewodzące materiały metaliczne będą stanowiły elektrody wykorzystywane w elektrochemicznych technikach pomiarowych. Będą to zatem elementy detekcyjne opracowywanego urządzenia do wykrywania białek i kwasów nukleinowych. Poprawność działania opracowanych warstw receptorowych będzie analizowana zarówno technikami elektrochemicznymi jak i piezoelektrycznymi (mikrowaga kwarcowa), technikami łączonymi (elektrochemiczna mikrowaga kwarcowa), optycznymi (fluorescencja) czy technikami należącymi do klasycznej biologii molekularnej (PCR, elektroforeza). Ostatnim etapem prac będzie integracja elektrochemicznych elementów detekcyjnych z mikroukładami przepływowymi służącymi do wstępnego przygotowania wykrywanego materiału genetycznego.

Innowacyjność:

Innowacyjność projektu polega na:

- opracowaniu kompleksowego układu detekcyjnego służącego do wykrywania białka (toksyny błoniczej) oraz genu przynależności gatunkowej *Corynebacterium diphtheriae*,
- opracowaniu odpowiednich markerów jako sond detekcyjnych maczugowców błonicy,
- znacznym skróceniu czasu niezbędnego do wykrycia zjadliwego szczepu maczugowca błonicy w próbce.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Urządzenie jakie będzie rezultatem niniejszego projektu będzie stanowiło bardzo ciekawą alternatywę dla obecnie dostępnych metod wykrywania patogenów bakteryjnych. Połączenie wiedzy z zakresu chemii, biologii molekularnej, elektrochemii oraz układów mikroprzepływowych umożliwi znaczne skrócenie czasu niezbędnego do uzyskania wyniku oznaczenia (z kilku dni do kilku godzin). Ponadto, jako że sygnał analityczny generowany w proponowanym rozwiązaniu będzie bazował na oddziaływaniach biologicznych na poziomie molekularnym, znacznie zredukowane zostaną wszelkie błędy jakie mogą być generowane na podstawie metod fenotypowych. Przenośność, niska cena, prostota obsługi proponowanego urządzenia przyczynią się głównie do znacznych oszczędności w prowadzeniu tego typu analiz w porównaniu z kosztami ponoszonymi przez ośrodki referencyjne. Z kolei sama technologia, również będąca rezultatem projektu, umożliwi dalszy rozwój tego typu urządzeń analitycznych a w przyszłości oferowanie ich klientom indywidualnym. W starzejącym się bowiem społeczeństwie rośnie świadomość związana z diagnostyką oraz dbaniem o stan zdrowia. Obecny styl życia wielu ludzi prowadzi do rozwoju chorób cywilizacyjnych oraz przewlekłych. Rośnie zatem również i zainteresowanie urządzeniami diagnostycznymi które będą umożliwiały przeprowadzenie niezbędnych analiz w domu przez samych pacjentów.

Temat nr 5**PROJEKTOWANIE I BADANIA FIZYKOCHEMICZNE NOWYCH UKŁADÓW ORGANICZNO-NIEORGANICZNYCH ZAWIERAJĄCYCH ZWIĄZKI BIOLOGICZNIE CZYNNY****Nazwa instytucji wiodącej:** Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej**Nazwisko promotora:** dr hab. Izabela Madura**Nazwa instytucji partnerskiej:** Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego**Nazwisko 2-go promotora:** prof. dr hab. Michał K. Cyrański**Opiekun naukowy:** dr Arkadiusz Ciesielski**Cel i zakres pracy:**

Celem projektu jest otrzymanie, charakteryzacja i badanie właściwości w fazie stałej wieloskładnikowych ko-kryształów jonowych złożonych z soli metali o znaczeniu biologicznym oraz aminokwasów bądź zasad purynowych i pirymidynowych. Pod nazwą ko-krystały jonowe rozumiane są związki składające się z nieorganicznej soli i cząsteczek substancji organicznych (ko-formerów). Oddziaływaniami, które determinują ich budowę są wiązania jonowe jak również klasyczne oddziaływania supramolekularne, takie jak na przykład wiązania wodorowe czy halogenowe. Oprócz syntezy ko-kryształów złożonych z jednej soli nieorganicznej i aminokwasu/zasady azotowej, podjęta zostanie próba krystalizacji i charakteryzacji poszukiwanych obecnie układów bimetalicznych zawierających dodatkowo sól innego metalu.

Projekt zakłada wprowadzenie czterech równoległych bloków różniących się składem przygotowywanych próbek, ale złożonych z układów sól I- sól II- aminokwas/zasada azotowa. Otrzymywanie proponowanych ko-kryształów jonowych będzie prowadzone na kilka sposobów: (i) poprzez klasyczną krystalizację z roztworów (ii) w fazie stałej z wykorzystaniem mechanosyntezy, (iii) przy użyciu metody solwotermalnej, (iv) z wykorzystaniem nowatorskiej w skali światowej krystalizacji in situ, co realizowane jest bezpośrednio na główce goniometrycznej monokrystalicznego dyfraktometru rentgenowskiego. Warty podkreślenia jest iż krystalizacja in situ możliwa jest jedynie do przeprowadzenia w kilkunastu laboratoriach na całym świecie. W Polsce jedynym miejscem gdzie tego typu krystalizacja jest możliwa jest Laboratorium Zaawansowanej Inżynierii Kryształów na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Metoda ta umożliwia uzyskanie kryształów związków których w klasyczny sposób nie można otrzymać, lub jest to niezwykle trudne (np. kryształy klatratów gazów, kryształy związków ciekłych). Uzyskane w ramach projektu układy zostaną scharakteryzowane za pomocą metod dyfrakcyjnych i spektroskopowych (m.in. spektroskopia Ramana uzyskanego monokryształu w wyniku krystalizacji in situ na główce goniometrycznej – Wydział Chemii UW). Nowe fazy przeanalizowane zostaną również przy użyciu dyfraktometru proszkowego. Podjęte zostaną również próby uzyskania informacji na temat architektury kryształów oraz budowy syntezowanych układów przy użyciu tej techniki eksperymentalnej, w sytuacji gdy otrzymanie monokryształów nie będzie możliwe.

Metodyka badań:

Dla wytypowanych związków zostaną przebadane właściwości termiczne, optyczne i/lub magnetyczne. Przeprowadzona zostanie strukturalna analiza korelacyjna i porównawcza z wykorzystaniem danych strukturalnych nowych związków oraz krystalograficznych baz danych. Sfera koordynacyjna jonów metali zostanie opisana z wykorzystaniem wektorowego modelu walencyjności, a opis oddziaływań wzbogacony o analizę powierzchni Hirshfelda.

Ko-krystały jonowe stanowią stosunkowo słabo poznaną klasę związków w kontekście ich otrzymywania, właściwości strukturalnych i fizykochemicznych czy aplikacyjnych. Badania strukturalne (i towarzyszące im badania teoretyczne) tego typu układów przeżywają obecnie renesans, ze względu na zastosowanie ko-kryształów jonowych z układami farmaceutycznymi. Publikacje dotyczące ich charakterystyki i właściwości ukazują się w najbardziej prestiżowych czasopismach chemicznych. W proponowanych badaniach rolę ko-formera będą stanowić podstawowe składniki budulcowe organizmów żywych jakimi są proteinogenne aminokwasy oraz zasady purynowe i pirymidynowe. Spośród aminokwasów do projektu będą wykorzystane przede wszystkim te, które

pojawiają się licznie w oddziaływaniach z kationami w strukturalnie scharakteryzowanych metaloproteinach. Część nieorganiczną będą stanowiły sole metali ważnych z punktu widzenia biologicznego. Należy zaznaczyć, że jonowe ko-kryształy z zasadami azotowymi są poznane w niewielkim stopniu. Uzyskane rezultaty pozwolą rozszerzyć i usystematyzować wiedzę dotyczącą sposobu wiązania i budowy sfery koordynacyjnej wybranych metali w otoczeniu imitującym ważne biologicznie układy. Wiedza ta może być istotnym przyczynkiem w analizie struktur makrocząsteczek, w szczególności układów białkowych. Badania właściwości termicznych, optycznych bądź magnetycznych wybranych układów mogą wskazać ko-kryształy jonowe do potencjalnych zastosowań w farmacji, optoelektronice lub chemii materiałowej. Nowatorskim osiągnięciem będzie otrzymanie jonowych ko-kryształów bimetalicznych - nowej klasy związków, nie opisanych dotychczas w literaturze.

Interdyscyplinarność:

Celem projektu jest otrzymanie, charakteryzacja i badanie właściwości w fazie stałej wieloskładnikowych ko-kryształów jonowych złożonych z soli metali o znaczeniu biologicznym oraz aminokwasów bądź zasad purynowych i pirymidynowych. W oparciu o nowoczesne metody syntezy chemicznej w fazie stałej oraz charakterystykę związków metodami spektralnymi i dyfrakcyjnymi zostaną otrzymane i opisane nowe związki o istotnym znaczeniu biologicznym.

Innowacyjność:

Ko-kryształy jonowe stanowią stosunkowo słabo poznaną klasę związków w kontekście ich otrzymywania, właściwości strukturalnych i fizykochemicznych czy aplikacyjnych. W proponowanych badaniach rolę ko-formera będą stanowiły podstawowe składniki budulcowe organizmów żywych jakimi są proteinogenne aminokwasy oraz zasady purynowe i pirymidynowe. Część nieorganiczną będą stanowiły sole metali ważnych z punktu widzenia biologicznego. Należy zaznaczyć, że jonowe ko-kryształy z zasadami azotowymi są poznane w niewielkim stopniu. Nowatorskim osiągnięciem będzie również otrzymanie jonowych ko-kryształów bimetalicznych – nowej klasy związków, nie opisanych dotychczas w literaturze.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Uzyskane rezultaty pozwolą rozszerzyć i usystematyzować wiedzę dotyczącą sposobu wiązania i budowy sfery koordynacyjnej wybranych metali w otoczeniu imitującym ważne biologicznie układy. Wiedza ta może być istotnym przyczynkiem w analizie struktur makrocząsteczek, w szczególności układów białkowych. Badania właściwości termicznych, optycznych bądź magnetycznych wybranych układów mogą wskazać ko-kryształy jonowe do potencjalnych zastosowań w farmacji, optoelektronice lub chemii materiałowej.

Temat nr 7**POSZUKIWANIE KORELACJI STRUKTURA-AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA DLA WYBRANYCH GRUP ZWIĄZKÓW BOROORGANICZNYCH I ICH KONIUGATÓW ZE ZWIĄZKAMI NATURALNYMI****Nazwa instytucji wiodącej:** Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej**Nazwisko promotora:** dr hab. Sergiusz Luliński**Nazwa instytucji partnerskiej:** Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego**Nazwisko 2-go promotora:** prof. dr hab. Krzysztof Woźniak**Cel i zakres pracy:**

Celem pracy jest synteza i zbadanie właściwości biologicznych, strukturalnych i biochemicznych wybranych grup związków boroorganicznych, w tym zwłaszcza układów boracyklicznych, takich jak podstawione benzosiloksaborole i benzofosfoksaborole – analogi benzoksaboroli (układów interesujących z punktu widzenia chemii medycznej), w których atom węgla pierścienia boracyklicznego jest zastąpiony atomem, odpowiednio, krzemu i fosforu. Praca dotyczyłaby syntezy szeregu pochodnych z różnymi podstawnikami, w tym także bardziej rozbudowanych struktur, otrzymywanych poprzez koniugację związków boru ze związkami naturalnymi takimi jak aminokwasy i oligopeptydy. Badania nad właściwościami biologicznymi otrzymanych układów będą dotyczyły jakościowego i ilościowego scharakteryzowania właściwości przeciwwgrzybiczych i przeciwbakteryjnych, poprzez wyznaczenie wartości parametrów MIC (ang. Minimal Inhibitory Concentration) i MBC (ang. Minimal Bactericidal Concentration). Szczególnie wartościowe byłoby zaprojektowanie układów które będą efektywnymi antybiotykami, zwłaszcza w stosunku do bakterii Gram-ujemnych; a w ramach tego zadania chodzi w szczególności o otrzymanie układów hybrydowych, działających równocześnie jako inhibitory tzw. efluksowych pomp bakteryjnych (EPI – ang. Efflux Pump Inhibitor). Układy wykazujące wysoką aktywność byłyby przedmiotem szczegółowej charakterystyki strukturalnej w fazie stałej i roztworze za pomocą zaawansowanych metod analitycznych, w tym rentgenowskiej analizy strukturalnej i wielojądrowej spektroskopii NMR. Istotny aspekt pracy polegałby na określeniu korelacji pomiędzy parametrami strukturalnymi i elektronowymi otrzymanych związków a ich aktywnością biologiczną, co umożliwiłoby racjonalne zaprojektowanie związków o pożądanych właściwościach.

Metodyka badań:

Synteza, charakteryzacja, określenie właściwości otrzymywanych układów oraz sprawdzenie ich przydatności pod kątem zastosowania w chemii medycznej będzie wymagało zastosowania wielu technik z różnych dziedzin nauki. W przedstawionym projekcie zamierzamy prowadzić te badania w sposób kompleksowy i systematyczny, korzystając przede wszystkim z naszego laboratorium, sprzętu dostępnego w obu jednostkach oraz we współpracy z innymi ośrodkami. W projekcie zostanie użyta aparatura i techniki laboratoryjne stosowane standardowo w syntezie organicznej, a także pozwalające na operowanie wrażliwymi na tlen i wodę związkami metaloorganicznymi. Przewiduje się wykorzystanie metod analitycznych typowych dla badań w dziedzinie syntezy organicznej. Rutynowo stosowane będą spektroskopie ^1H , ^{13}C , ^{11}B , ^{19}F , ^{29}Si i ^{31}P NMR (spektrometry Bruker Avance III 300 MHz, Agilent 400 MHz), analiza GC-MS (chromatograf gazowy Perkin Elmer Clarus 580 i spektrometr masowy Perkin Elmer Clarus 560S), wysokorozdzielcza spektrometria masowa (HRMS) i analiza elementarna. Badania rentgenostrukturalne będą wykonywane w Laboratorium Krystalochemii kierowanym przez prof. Krzysztofa Woźniaka (Wydział Chemii UW). Wymienione laboratoria posiada następujące dyfraktometry: BRUKER Kappa APEX II Ultra, Oxford Diffraction KUMA4CCD Kappa (oba z anodami Mo) oraz trzy dyfraktometry Agilent Supernova z anodami Mo, Cu i Ag. Wstępne badania aktywności biologicznej w stosunku do bakterii i grzybów będą prowadzone przy użyciu metody krążkowo-dyfuzyjnej. Następny etap będzie polegał na wyznaczeniu parametrów ilościowych MIC i MBC dla wybranych układów, w tym na określeniu aktywności związków zaprojektowanych jako potencjalne inhibitory efluksowych pomp bakteryjnych. Badania te będą prowadzone we współpracy z zespołem prof. S. Tyskiego (Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny).

Interdyscyplinarność:

Proponowany projekt ma charakter interdyscyplinarny, ponieważ dotyczy zagadnień z kilku dziedzin nauki. Należy tu wymienić zwłaszcza chemię organiczną, w tym syntezę metaloorganiczną i chemię związków naturalnych. Podczas realizacji projektu planowane jest również wszechstronne wykorzystanie nowoczesnych metod chemii strukturalnej. Badania aktywności otrzymanych związków będą prowadzone z wykorzystaniem praktycznych technik z zakresu mikrobiologii farmaceutycznej.

Innowacyjność:

Innowacyjny charakter projektu polega na zastosowaniu nowej klasy związków boroorganicznych w chemii medycznej. Najnowsze doniesienia wskazują na duży potencjał związków boru jako farmaceutyków, co skłania do dalszych intensywnych badań. W kontekście rosnącej oporności różnych szczepów bakterii na znane antybiotyki, szczególnie istotnym celem projektu jest poszukiwanie substancji wykazujących wysoką aktywność wobec bakterii Gram-ujemnych.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Proponowana tematyka nawiązuje bezpośrednio do tytułu projektu, ponieważ obejmuje otrzymanie związków chemicznych – koniugatów związków boru ze związkami naturalnymi – oraz dokonanie ich szczegółowej charakterystyki fizykochemicznej. Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest jednak znalezienie nowych substancji wykazujących wysoką aktywność przeciwgrzybiczną i przeciwbakteryjną, co staje się obecnie coraz pilniejszym wyzwaniem.

Temat nr 8**MIKROSYSTEMY BIOANALITYCZNE DO BADAŃ MAGNETOLIPOSOMÓW JAKO POTENCJALNYCH NOŚNIKÓW LEKÓW PRZECIWNOWOTWOROWYCH****Nazwa instytucji wiodącej:** Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej**Nazwisko promotora:** dr hab. inż. Michał Chudy, prof. PW**Nazwa instytucji partnerskiej:** Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego**Nazwisko 2-go promotora:** dr hab. Paweł Krysiński, prof. UW**Cel i zakres pracy:**

1. Opracowanie mikrosystemów bioanalitycznych do badań wpływu magnetoliposomów na hodowle komórkowe – różne geometrie sieci mikrokanałów, materiały i technologie wytwarzania mikroukładów.
2. Dobór parametrów i procedur prowadzenia badań z wykorzystaniem mikroukładów.
3. Tworzenie liposomów z nanocząstkami magnetycznymi oraz wybranymi lekami przeciwnowotworowymi.
4. Uwalnianie wybranych leków przeciwnowotworowych (doksorubicyna, mitoksantron) w polu magnetycznym - badania elektrochemiczne i spektroskopowe z wykorzystaniem mikrosystemów bioanalitycznych.
5. Badania uwalniania leków w polu magnetycznym, z hodowlą komórek (różne modele (2D, 3D sferoidy). Kilka wersji: bez stałego pola magnetycznego, tylko w zmiennym polu etc., oraz porównanie z próbkami kontrolnymi hodowli komórek.

Interdyscyplinarność:

Podstawą proponowanego projektu jest wykorzystanie doświadczeń w zakresie syntezy superparamagnetycznych nanocząstek jako potencjalnych nośników leków w ramach Pracowni Elektrochemii UW oraz wiedzy z zakresu badania odpowiedzi farmakologicznej hodowli komórkowych in vitro w warunkach układów mikroprzepływowych w ramach Wydziału Chemicznego PW. Badania zatem będą prowadzone w trzech obszarach: syntezy chemicznej, mikrotechnologii oraz biologii komórki.

Innowacyjność:

Proponowany projekt może stworzyć unikalną platformę badania nowych koniugatów nanonośnik/lek o potencjalnych zastosowaniach w medycynie. Mikroukłady przepływowe stanowią doskonałe narzędzia testujące grupy nowych związków o potencjalnej aktywności biologicznej (w tym o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym). Mikrosystemy bioanalityczne typu Lab-on-a-Chip stwarzają unikalne możliwości pracy z bardzo małymi objętościami próbek (rzędu mikrolitrów) oraz kontrolowane tworzenie zaawansowanych przestrzennych modeli komórkowych in-vitro.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Tematyka obejmuje projektowanie fizykochemicznych właściwości powierzchni nanocząstek magnetycznych, umożliwiających ich wykorzystanie jako biokompatybilnych nośników leków, np. przeciwnowotworowych, lokalizujących ich działanie jedynie w obrębie chorej tkanki, ograniczając ich dawkę oraz toksyczność względem tkanek zdrowych. Właściwości magnetyczne rdzenia koniugatu nanocząstka/lek umożliwią nakierowanie i utrzymanie leku w obrębie chorej tkanki. Zewnętrzne, zmienne pole magnetyczne może być wykorzystane albo do uwalniania leku albo do magnetycznej hipertermii, w zależności od amplitudy i częstotliwości. Przez zastosowanie mikrosystemów Lab-on-a-chip możliwe będą prace w kierunku medycyny/terapii personalizowanej czyli ukierunkowanej na konkretnego pacjenta.

Temat nr 9**CHEMOENZYMATYCZNE SYNTEZY ENANCIOMERYCZNIE WZBOGACONYCH KWASÓW
ARYLOPIROGRONONOWYCH Z ZASTOSOWANIEM HYDROLAZ ORAZ NOWYCH OKSYDOREDUKTAZ****Nazwa instytucji wiodącej:** Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej**Nazwisko promotora:** dr hab. inż. Zbigniew Ochal**Nazwisko opiekuna naukowego:** dr inż. Paweł Borowiecki**Nazwa instytucji partnerskiej:** Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego**Nazwisko 2-go promotora:** prof. dr hab. Krzysztof Woźniak**Nazwisko opiekuna naukowego:** dr inż. Jan Kutner**Cel i zakres pracy:**

Poznanie nowych właściwości katalitycznych enzymów z klasy hydrolaz (EC 3) oraz oksydoreduktaz (EC 1) w celu badania ich aktywności, specyficzności substratowej oraz optymalnych warunków procesowych (temperatury, pH, siły jonowej etc.) dla wydajnych i selektywnych przekształceń z ich udziałem. Badana będzie selektywność wobec znanych i nowo zaprojektowanych arylowych pochodnych kwasu pirogronowego. Projekt zakłada wykorzystanie zsyntetyzowanych na drodze biokatalizy optycznie czynnych związków do dalszej ich funkcjonalizacji celem otrzymania nowych związków o potencjalnych właściwościach biologicznych oraz substancji czynnych, występujących w znanych lekach.

Metodyka badań:

Obejmować będzie: (i) syntezę szczegółowo zaprojektowanych substratów (arylowych pochodnych kwasu pirogronowego) oraz wzorców analitycznych dla monitorowania postępów reakcji biotransformacji z użyciem metod spektroskopowych (NMR, MS, IR i UV-VIS) oraz chromatograficznych (GC, HPLC); (ii) badania podstawowe wraz z pełną charakterystyką biochemiczną z wyznaczeniem parametrów kinetycznych (absorbancja UV/VIS, izotermiczne miareczkowanie kalorymetryczne oraz termoforeza mikroskalowa) najbardziej aktywnych oraz selektywnie działających biokatalizatorów; (iii) ocenę możliwości zastosowanie hydrolaz oraz oksydoreduktaz w skali preparatywnej do otrzymywania enancjomerycznie wzbogaconych prekursorów związków biologicznie czynnych, w tym pochodnych o aktywności farmakologicznej (API).

Interdyscyplinarność:

Interdyscyplinarne podejście projektu połączy ze sobą dwie dyscypliny naukowe, jakimi są chemia organiczna i biologia molekularna. Takie podejście pozwoli na stworzenie odpowiednich warunków badawczych do poszerzenia dotychczasowej wiedzy teoretycznej oraz praktycznej z zakresu katalizy enzymatycznej. Projekt zakłada wykorzystanie zsyntetyzowanych na drodze biokatalizy optycznie czynnych związków do dalszej ich funkcjonalizacji celem otrzymania nowych związków o potencjalnych właściwościach biologicznych oraz substancji czynnych, występujących w znanych lekach.

Innowacyjność:

Projekt skupia się na badaniach podstawowych nowych układów enzymatycznych z pierwszej najliczniejszej grupy oksydoreduktaz (EC 1). Wszystkie zaplanowane nowe pochodne, uzyskane w wyniku chemoenzymatycznych syntez, zostaną poddane ewaluacjom w kierunku ich potencjalnej aktywności biologicznej, jako podstawy do opracowania nowego układu enzymatycznego o wysokim potencjale użyteczności w stereoselektywnych syntezach. Połączenie badań modelowych i doświadczalnych pozwoli na ustalenie właściwości katalitycznych badanych enzymów oraz optymalnych warunków procesowych dla wydajnych i selektywnych przekształceń z ich udziałem.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Zaproponowana tematyka z jednej strony zakłada synergistyczne wykorzystanie dotychczasowych zdobyczy nauk chemicznych w zakresie syntezy, katalizy oraz analityki, a z drugiej strony niezbędną wiedzę biologiczną o układach biokatalitycznych, funkcjonujących w ramach „maszinerii komórkowej”. Tak kompleksowe podejście powinno zaowocować wymiernymi korzyściami dla społeczeństwa, a w efekcie otrzymaniem nowych enancjomerycznie czystych związków o potencjalnej aktywności biologicznej i/lub farmakologicznej.

Temat nr 12**POLIMERY Z PAMIĘCIĄ KSZTAŁTU DO ZASTOSOWAŃ BIOMEDYCZNYCH – BADANIA ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY STRUKTURĄ A WŁAŚCIWOŚCIAMI**

Nazwa instytucji wiodącej:	Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej
Nazwisko promotora:	dr hab. inż. Paweł Parzuchowski, prof. PW
Nazwa instytucji partnerskiej:	Wydział Chemiczny Uniwersytetu Warszawskiego
Nazwisko 2-go promotora:	dr hab. Andrzej Sikorski

Cel i zakres pracy:

Pierwszymi materiałami wykorzystującymi efekt pamięci kształtu były stopy metali, np. wykorzystywany w medycynie Nitinol – stop niklu i tytanu. Stop ten znalazł zastosowanie m. in. w ortopedii jako samozaciskające się klamry spajające kości, czy stenty wewnątrznaczyniowe. Jednak zastosowanie stopów metali w medycynie ma sporo wad, z tego względu prowadzi się poszukiwania nowych, lepszych materiałów. Polimery, dzięki swoim zaletom, stanowią dla nich poważną alternatywę. Charakteryzują się one dużo niższym kosztem produkcji, łatwiejszym dopasowaniem temperatury zmiany kształtu, łatwością przetwórstwa do różnych kształtów i form. Ponadto mogą charakteryzować się biodegradowalnością.

Polimery z pamięcią kształtu stanowią ważną grupę tzw. polimerów wrażliwych na bodźce zewnętrzne (ang. stimuli sensitive polymers). Są to materiały polimerowe posiadające zdolność do powrotu ze stanu zdeformowanego (kształtu tymczasowego) do stanu wyjściowego (kształtu trwałego) pod wpływem działania czynnika zewnętrznego jak np. zmiana temperatury. Ich potencjał nie jest obecnie wykorzystywany, lecz trwają intensywne prace ukierunkowane na ich aplikację w wielu gałęziach medycyny. Wśród możliwych zastosowań dla tego typu polimerów wymienia się m.in: wykorzystanie ich w farmacji – jako nośniki leków oraz zastosowaniach medycznych – jako materiał do produkcji małoinwazyjnych stentów kardiowaskularnych i urologicznych stosowanych do utrzymywania światła tętnic oraz dróg moczowych, nici chirurgicznych, samozacieśniających się na zaszytej ranie, w technikach usuwania skrzepów, czy w próbach leczenia otyłości.

Tego typu zastosowania wymagają opracowania nowych materiałów charakteryzujących się nie tylko biogodnością, ale również odpowiednimi parametrami pracy, wytrzymałością i odpornością lub podatnością na biodegradację. Aby zapewnić odpowiednią dynamikę wzrostu wiedzy na temat tych interesujących układów polimerowych rzeczywiste prace eksperymentalne dotyczące struktury i właściwości fizyko-chemicznych wymagają wsparcia obliczeniowych metod teoretycznych. Metody te mogą częściowo stanowić alternatywę dla eksperymentów, jak również wpłynąć na obniżenie kosztów badań i uzyskanie danych tam, gdzie nie ma możliwości przeprowadzenia eksperymentu.

Celem pracy będzie opracowanie nowych polimerów z pamięcią kształtu z grupy poliuretanów oraz określenie zależności pomiędzy ich budową i charakterem chemicznym i zdolnością do utrwalenia kształtu tymczasowego oraz warunkami transformacji – powrotu do kształtu podstawowego.

Badania laboratoryjne zostaną wsparte przez teorię i symulacje komputerowe. Badanie procesu polimeryzacji wymaga uwzględnienia wielu parametrów związanych z warunkami, w których powstają makrocząsteczki. Podobnie jest w przypadku próby określenia morfologii powstałych układów, w związku z czym konieczne jest odpowiednie dobranie zarówno modelu opisującego układ jak i narzędzi do wyznaczenia własności modelu. Za takie trzeba uznać symulacje komputerowe, pozwalające na prowadzenie obliczeń w bardzo gęstych układach, zawierających długie makrocząsteczki. W toku realizacji projektu zostaną stworzone odpowiednie modele reprezentujące rzeczywistość w skali gruboziarnistej. Tego typu uproszczenie, konieczne ze względu na złożoność badaniach układów, pozwoli na zbadanie własności dużych układów w odpowiednio długiej skali czasowej. Zaletą takiego podejścia jest również możliwość formułowania ogólnych wniosków dotyczących własności szerokiej klasy obiektów. Własności modelowych układów zostaną wyznaczone za pomocą najnowszych bardzo wydajnych metod obliczeniowych, stosowanych w innych obszarach fizyki polimerów i bioinformatyki, a zaadaptowanych i rozbudowanych do badania procesów polimeryzacji kontrolowanej dyfuzją i złożonością geometrii układu.

Ich wspólną cechą jest wykorzystanie wariantów metody Monte Carlo, jednej z podstawowych technik symulacji komputerowej.

W ramach prac syntetycznych zostaną wytworzone biogodne poliuretany różniące się charakterem chemicznym i parametrami fizykochemicznymi segmentów elastycznych (długością, temperaturą zeszklenia, temperaturą topnienia fazy krystalicznej itp.) oraz mechanizmem sieciowania i stopniem usieciowania. Zostaną one scharakteryzowane z wykorzystaniem metod spektroskopowych i termomechanicznych.

Metody teoretyczne zostaną wykorzystane do zbadania struktury układów podczas procesu polimeryzacji, jak i struktury otrzymanych makrocząsteczek (stopień rozgałęzienia, rozmiary łańcuchów, rozkład grup funkcyjnych, uporządkowanie), jej własności lepko-sprężyste (dynamika w różnej skali czasowej, przede wszystkim procesy relaksacyjne). Wykorzystanie kilku zróżnicowanych metod obliczeniowych pozwoli także na weryfikację ich przydatności do tego typu układów oraz na wyznaczenie obszaru ich stosowalności. Bezpośrednim efektem wykonania części teoretycznej projektu będzie opis własności badanych układów makromolekularnych. Wyniki obliczeń powinny stać się punktem wyjścia do budowy nowych, bardziej wiarygodnych teorii analitycznych opisujących rozważane układy. Otrzymane wyniki mogą zostać także wykorzystane w planowaniu doświadczeń badających własności układów polimerowych.

Metodyka badań:

Katedra Chemii i Technologii Polimerów Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej posiada długoletnie doświadczenie w syntezie i charakteryzacji polimerów o specjalnych właściwościach, w tym poli(węglano-uretanów) z pamięcią kształtu. Posiada dobre wyposażenie, pozwalające na śledzenie procesów polimeryzacji i polikondensacji oraz analizę struktury otrzymanych polimerów (NMR 400 i 500 MHz, IR, chromatografia gazowa i cieczowa, spektrometria mas, analiza elementarna).

Na etapie syntezy oligomeroli i polimerów oraz ich modyfikacji wykorzystane będą typowe metody spektroskopowe. Ich celem będzie ustalenie stopnia przereagowania substratów i określenie struktury chemicznej produktów.

Do badania postępu reakcji wykorzystany zostanie spektrometr podczerwieni z transformacją Fouriera Nicolet iS5 firmy Thermo Scientific. Aparat ten znajduje się w dyspozycji zespołu. Widma w podczerwieni posłużą również do określenia struktury produktów reakcji. Szczególne znaczenie ma tu badanie położenia pasma absorpcji grup karbonylowych.

Spektroskopia jądrowego rezonansu magnetycznego posłuży nam do potwierdzenia budowy chemicznej otrzymanych produktów. Planowane są pomiary widm protonowych i węglowych (^1H NMR i ^{13}C NMR).

Spektrometria mas MALDI-TOF pozwoli określić budowę makrocząsteczki tzn. rodzaj jednostek powtarzalnych wchodzących w skład polimeru, rodzaj grup terminalnych, rodzaj monomeru, który zainicjował wzrost makrocząsteczki, obecność jednostek cyklicznych itp.

Chromatografia żelowa (GPC) jest standardową metodą, która zostanie wykorzystana do określenia średnich wartości i rozrzutu ciężarów cząsteczkowych polimerów. W dyspozycji zespołu znajduje się chromatograf żelowy GPC LabAlliance.

Możliwe jest również wykorzystanie różnicowej kalorymetrii skaningowa DSC w celu oznaczenia temperatury zeszklenia oraz przebiegu innych przemian fazowych polimerów, TGA w celu oznaczenia przebiegu krzywej rozkładu termicznego polimerów, pomiarów lepkości dynamicznej (badania te zostaną przeprowadzone na aparacie METTLER RM180 Rheomat, który znajduje się w dyspozycji zespołu).

Badania termomechaniczne zostaną wykonane z wykorzystaniem maszyny wytrzymałościowej Instron wyposażonej w komorę termiczną i ekstensometr.

W Pracowni Teorii Biopolimerów na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego przeprowadzona zostanie część teoretyczna badań. Układy molekularne, składające się zarówno z obiektów niskocząsteczkowych, jak i z długich łańcuchów polimerowych o złożonej architekturze mogą być badane teoretycznie jedynie za pomocą metod przybliżonych. W tym celu zbudowane zostaną odpowiednie przybliżone modele tych układów

w przybliżeniu gruboziarnistym. Jednym ze sposobów pokonania trudności związanych z teoretycznym badaniem tego typu układów są symulacje komputerowe oparte o metodę Monte Carlo. Kilka nowoczesnych metod symulacyjnych (zwłaszcza Algorytm Ruchów Kooperatywnych i Dynamiczna Ciecz Sieciowa – narzędzia obliczeniowe odtwarzające dynamiki cieczy uwzględniający kooperatywność ruchów cząsteczek) zostanie przystosowane do badania procesu polimeryzacji we wspomnianych układach i wyznaczania własności powstałych polimerów.

Interdyscyplinarność:

Celem projektu będzie opracowanie nowych polimerów z pamięcią kształtu z grupy poliuretanów charakteryzujących się nie tylko biogodnością, ale również odpowiednimi parametrami pracy, wytrzymałością i odpornością lub podatnością na biodegradację oraz określenie zależności pomiędzy ich budową i charakterem chemicznym i zdolnością do utrwalenia kształtu tymczasowego oraz warunkami transformacji – powrotu do kształtu podstawowego.

Aby zapewnić odpowiednią dynamikę badań w tej tematyce rzeczywiste prace eksperymentalne dotyczące struktury i właściwości fizyko-chemicznych wymagają wsparcia obliczeniowych metod teoretycznych. Metody te mogą częściowo stanowić alternatywę dla eksperymentów, jak również wpłynąć na obniżenie kosztów badań i uzyskanie danych tam, gdzie nie ma możliwości przeprowadzenia eksperymentu. Zaadoptowane i użyte zostaną nowoczesne metody obliczeniowe, przede wszystkim symulacje komputerowe, używane dotąd do badania materii miękkiej i zjawisk transportu.

Projekt zakłada wsparcie prac syntetycznych prowadzonych w Katedrze Chemii i Technologii Polimerów Wydziału Chemicznego PW przez obliczenia teoretyczne i symulacje komputerowe prowadzone w Pracowni Teorii Biopolimerów Wydziału Chemii UW.

Innowacyjność:

Innowacyjność proponowanego projektu wynika z trzech różnych czynników: sposobu prowadzenia prac badawczych, otrzymania nowych materiałów o ciekawych właściwościach i ich potencjalnych zastosowań. Zostaną otrzymane nowe, dotychczas nie badane układy polimerowe charakteryzujące się pamięcią kształtu, możliwością utrwalenia kształtu tymczasowego i zmiennymi parametrami powrotu do stanu podstawowego. Po drugie projekt realizowany będzie na styku dwóch obszarów badawczych i zakłada wykorzystanie unikalnych metod teoretycznych jako wsparcia, zarówno w procesie polimeryzacji jak i analizie właściwości badanych układów polimerowych. Ponadto otrzymane materiały będą posiadały cechy umożliwiające ich wykorzystanie jako materiałów biomedycznych.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Zagadnienia otrzymywania i charakteryzacji nowych materiałów do zastosowań biomedycznych w naturalny sposób wiążą się z zagadnieniem poprawy jakości życia. Wśród możliwych zastosowań proponowanych polimerów z pamięcią kształtu wymienia się m.in.: wykorzystanie ich w farmacji – jako nośników leków oraz zastosowaniach medycznych – jako materiał do produkcji małoinwazyjnych stentów kardiowaskularnych i urologicznych stosowanych do utrzymywania światła tętnic oraz dróg moczowych, nici chirurgicznych, samozacieśniających się na zaszytej ranie, w technikach usuwania skrzepów, czy w próbach leczenia otyłości.

Temat nr 13**BIOANALITYCZNE UKŁADY MIKROPRZEPLYWOWE Z ZASTOSOWANIEM WIELOFUNKCYJNYCH ŻELI CZUŁYCH NA WARUNKI ŚRODOWISKOWE**

Nazwa instytucji wiodącej:	Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej
Nazwisko promotora:	prof. dr hab. inż. Artur Dybko
Nazwa instytucji partnerskiej:	Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
Nazwisko 2-go promotora:	dr hab. Marcin Karbarz
Opiekun naukowy:	prof. dr hab. Zbigniew Stojek

Cel i zakres pracy:

Tradycyjne hydrożele oparte o odpowiednio usieciowany poli-N-izopropylakryloamid (pNIPA) charakteryzują się objętościowym przejściem fazowym. Polega ono na tym, że po przekroczeniu temperatury ok 33°C ulegają one znacznemu skurczeniu: ich rozmiar zmniejsza się kilkukrotnie. Proces ten jest relatywnie wolny dla próbek żeli o tradycyjnych rozmiarach. Jednakże zmniejszenie rozmiaru hydrożeli do kilku mikrometrów, czy też kilkudziesięciu nanometrów powoduje skrócenie procesu kurczenia do ułamka sekundy. Mamy już spore doświadczenie w produkcji mikro- i nanożeli w roztworze i na powierzchni przewodzących materiałów. W przypadku elektroosadzania hydrożelu na powierzchni stosujemy nadszarczany jako inicjatory procesu polimeryzacji.

Potrafimy rozszerzyć wrażliwość mikro- i nanohydrożeli na inne niż temperatura parametry środowiska i uzyskać ich zdolność do akumulowania/przyłączania makrobiomolekuł. W tym celu na etapie polimeryzacji albo dodajemy odpowiedni ko-monomer, np. kwas akrylowy, albo stosujemy łączniki łańcuchów polimerowych zawierające różne grupy funkcyjne, np. aminokwasy, grupy karboksylowe i grupy –S–S–. Aktualnie syntezowane przez nas mikro- i nanożele reagują na zmiany temperatury, pH, mocy jonowej i obecności różnych kationów metali. W obecności środków redukujących mogą się też degradować.

Uzyskanie wrażliwości na kilka czynników jednocześnie może być osiągnięte poprzez zastosowanie kilku grup funkcyjnych lub poprzez utworzenie dwóch niezależnych, penetrujących się sieci polimerowych wrażliwych na różne parametry środowiska.

Celem wspólnej pracy doktorskiej byłoby doskonalenie układów mikroprzepływowych w detekcji biocząsteczek poprzez wykorzystanie a) objętościowych przejść fazowych mikro i nanożeli wywołanych zmianą warunków środowiskowych, b) możliwości zakotwiczenia biomolekuł i c) degradacji tych żeli.

Planowane jest opracowanie nowej konstrukcji mikrosystemów przepływowych (tzw. lab-on-a-chip) z wykorzystaniem materiałów polimerowych takich jak polidimetylosiloksan (PDMS), polimetakrylan metylu (PMMA) czy poliwęglan (PC), w których mikrokanały będą modyfikowane mikro- i nanożelami. Unikalne własności stosowanych żeli mogą umożliwić skonstruowanie nowych aktywnych elementów mikroprzepływowych, takich jak zawory sterowane zmiennymi czynnikami zewnętrznymi.

Interdyscyplinarność:

W trakcie pracy wymagana jest znajomość chemii polimerów, elektrochemii, chemii analitycznej, inżynierii materiałowej, a także podstawy fizyki przepływów.

Innowacyjność:

Zastosowanie wielofunkcyjnych, degradowalnych mikro- i nanożeli w miniaturowym systemie analitycznym powinno doprowadzić do nowych sytuacji i możliwości, w tym w akumulowaniu i uwalnianiu biomolekuł.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Efekt końcowym pracy doktorskiej będzie miniaturowy system analityczny typu lab-on-a-chip wykorzystujący w swojej konstrukcji mikro- i nanożele. Najczęściej tego typu analizatory znajdują zastosowanie w szeroko pojętej bioanalityce.

Temat nr 14**SYNTEZA I EWALUACJA NOWYCH ANALOGÓW ARGININY JAKO SKŁADOWYCH METABOLICZNEJ TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ**

Nazwa instytucji wiodącej:	Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej
Nazwisko promotora:	dr hab. inż. Mariola Koszytkowska-Stawińska
Nazwa instytucji partnerskiej:	Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Nazwisko 2-go promotora:	prof. dr hab. Maria Jolanta Rędownicz

Cel i zakres pracy:

Celem pracy jest zaprojektowanie, synteza i ocena aktywności biologicznej nowych bioizosterów argininy pod kątem ich potencjalnego wykorzystania w roli środków przeciwnowotworowych w metabolicznej terapii przeciwnowotworowej, opartej na enzymoterapii prowadzącej do deficytu argininy.

Metodyka badań:

Projekt odzwierciedla nowoczesne podejście do terapii przeciwnowotworowej. Proponowane badania łączą ze sobą syntezę organiczną oraz badania z zakresu biochemii i biologii komórki. Synteza organiczna jest ukierunkowana na otrzymanie serii nowych związków o zadanej strukturze, potencjalnych bioizosterów argininy. Badania biologiczne będą prowadzone z udziałem komórek wybranych nowotworów, w warunkach deficytu argininy. W wyniku tych badań, spośród otrzymanych analogów zostaną wyselekcjonowane związki zdolne do zastępowania argininy w procesie tworzenia białek. Zostanie też określona zdolność wyselekcjonowanych bioizosterów do działania w roli środków przeciwnowotworowych.

Interdyscyplinarność:

Interdyscyplinarność projektu polega na połączeniu syntezy organicznej i badań z zakresu biochemii i biologii komórki. Synteza organiczna będzie ukierunkowana na otrzymanie nowych analogów strukturalnych argininy, zaprojektowanych w oparciu o analizę szlaku metabolicznego wybranych nowotworów. W następnym etapie związki te zostaną poddane badaniom biologicznym. Badania te będą ukierunkowane na ocenę wpływu analizowanych związków na wybrany szlak metaboliczny. Takie kompleksowe podejście do zagadnienia projektowania i weryfikacji biologicznej potencjalnych środków przeciwnowotworowych wymaga ścisłej współpracy chemików i biologów zarówno na etapie wstępnego projektowania budowy chemicznej nowych związków, jak i na etapie analizy wyników, zwłaszcza pod kątem typowania struktury wiodącej i projektowania jej modyfikacji ukierunkowanych na poprawę efektywności działania na wytypowane obiekty biologiczne.

Innowacyjność:

Enzymoterapia prowadząca do deficytu argininy nie zapewnia zadowalającego efektu terapeutycznego, pomimo ograniczenia proliferacji komórek nowotworowych. Zastosowanie terapii łączonej z dodatkiem naturalnego analogu argininy (kanawaniny) wpłynęło na osłabienie inwazyjności badanych nowotworów, ale nie skutkowało długotrwałym efektem terapeutycznym. O innowacyjności naszego projektu stanowi zamysł terapii łączonej wykorzystującej syntetyczne bioisostery argininy. Zaprojektowane przez nas związki będą się charakteryzować korzystnymi właściwościami fizykochemicznymi, umożliwiającymi przenikanie bariery krew-mózg.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

W naszym projekcie chemia pełni dwie funkcje. Z jednej strony, odpowiada na zapotrzebowanie społeczeństwa, tj. jest narzędziem w poszukiwaniu nowych terapeutyków. Z drugiej strony – jest źródłem nowatorskich rozwiązań skierowanych na ochronę zdrowia społeczeństwa, a w konsekwencji na poprawę jego dobrostanu.

Temat nr 15**POLIKATIONY AMFIFILOWE W INTERAKCJI Z MEMBRANĄ DWULIPIDOWĄ, WPŁYW NA STRUKTURĘ MEMBRANY I PRZEWODNICTWO JONOWE**

Nazwa instytucji wiodącej: Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej
Nazwisko promotora: dr hab. inż. Dominik Jańczewski
Nazwa instytucji partnerskiej: Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Nazwisko 2-go promotora: prof. dr hab. Adam Szewczyk

Cel i zakres pracy:

Z uwagi na rosnący problem antybiotykoodporności poszukujemy nowych sposobów walki z mikroorganizmami chorobotwórczymi. Jednym z obiecujących kierunków są badania makromolekuł zaburzających strukturę membrany dwulipidowej. Celem projektu jest opracowanie nowych polimerów amfifilowych zdolnych do zaburzania membrany dwulipidowej oraz badania wpływu tych materiałów na zaburzenie struktury membrany oraz transport jonów.

Metodyka badań:

Synteza nowych polikationów amfifilowych. Opracowanie procedur syntetycznych pozwalających na uzyskanie materiałów o niskiej polidispersji. Badania wpływu parametrów strukturalnych polimeru na aktywność membranową cząsteczki. Wpływ potencjału zeta cząsteczki, sztywności łańcucha, sposobu rozmieszczenia ładunków w łańcuchu głównym oraz powiązanych parametrów. W badaniach oddziaływania membrany z polimerem wykorzystana zostanie technika czarnych błon lipidowych (ang. Black Lipid Membrane, BLM). Technika ta polega na pomiarze prądu jonowego płynącego przez sztuczną błonę lipidową.

Interdyscyplinarność:

Projekt łączy elementy różnych nauk podstawowych w szczególności chemii, biochemii i biofizyki. Obszarem zainteresowań są nowe polimery (chemii organiczna, chemia polimerów) i ich interakcje z membraną komórkową (biochemia). Podstawowym narzędziem badań interakcji polimeru z membraną będzie technika BLM (biofizyka).

Innowacyjność:

Projekt zajmuje się nowymi materiałami polimerowymi, które będą służyły poznaniu nieopisanych zachowań makromolekuł względem membrany dwulipidowej. Interakcje polimerów z dwuwarstwą lipidową nie były eksplorowane z użyciem technik BLM. Innymi słowy, każda aktywność w planowanym projekcie jest nowatorska i innowacyjna.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Projekt jest nakierowany na zrozumienie mechanizmu działania przeciwbakteryjnego w kationowych polimerach amfifilowych. Nowo otrzymane molekuly i poznane mechanizmy pozwolą na otrzymanie nowych związków przeciw bakteryjnych i zrozumienie mechanizmu ich działania, co jest szczególnie ważne w czasach narastającej antybiotykoodporności patogenów.

Temat nr 16**SYNTEZA I BADANIE WŁAŚCIWOŚCI SPEKTROSKOPOWYCH I BIOLOGICZNYCH POCHODNYCH STILBENU - POTENCJALNYCH LEKÓW LUB NOŚNIKÓW LEKÓW W TERAPII NOWOTWORÓW**

Nazwa instytucji wiodącej:	Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej
Nazwisko promotora:	dr hab. inż. Hanna Krawczyk
Nazwisko opiekuna naukowego:	dr Marcin Poterała
Nazwa instytucji partnerskiej:	Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Nazwisko 2-go promotora:	dr hab. Hanna Fabczak, prof. nadzw.
Nazwisko opiekuna naukowego:	dr Ewa Joachimiak

Cel i zakres pracy:

Mikrotubule są ważnymi składnikami cytoszkieletu oraz odgrywają istotne role w procesach komórkowych. Utrzymują kształt komórki oraz wpływają na jej ruch, biorą także udział w wewnątrzkomórkowym transporcie. Jednak, z punktu widzenia chemioterapii, najważniejszą funkcją mikrotubul jest udział w procesie mitozy, gdyż odpowiedzialne są za poprawne działanie wrzeciona podziałowego. Z tego względu zaburzenie ich funkcjonowania jest istotnym celem chemioterapii nowotworów [1]. Mikrotubule są zbudowane z heterodimerów α - i β - tubuliny. Heterodimer tubuliny zawiera trzy miejsca wiązania leków hamujących aktywność mikrotubul, są to: domena paklitakselowa, winblastynowa oraz kolchicynowa. Leki działające na dwa pierwsze miejsca są stosowane w leczeniu onkologicznym, natomiast ze względu na to, że kolchicyna wykazuje wysoką toksyczność dla normalnych tkanek, ciągle są poszukiwane leki wiążące się z domeną kolchicynową [2]. Kombretastatyny (rys.1)- naturalnie występujące pochodne stilbenu, zaliczane są do związków wiążących się do domeny kolchicynowej tubuliny. Wykazują strukturalne podobieństwo do kolchicyny oraz powinowactwo do wiązania z domeną kolchicynową.

Przedstawiany projekt badawczy zakłada syntezę szeregu hybrydowych połączeń pochodnych stilbenu o przewidywanej aktywności biologicznej, z wybranymi nukleozydami oraz badania fizykochemiczne i biologiczne nowych molekuł pod kątem zastosowania w terapiach przeciwnowotworowych. Do określania struktur molekularnych zastosowane zostaną wysokorozdzielcza spektroskopia NMR oraz teoretyczne metody obliczeniowe. Obliczenia półempiryczne a następnie obliczenia metodami DFT pozwolą wytypować korzystne energetycznie konformacje badanych cząsteczek oraz obliczyć dla każdej z nich stałe magnetycznego ekranowania jąder wchodzących w ich skład przez elektrony. Porównując te wartości z doświadczalnymi wartościami przesunień chemicznych można będzie wskazać, która z wytypowanych struktur jest właściwa lub jakie są populacje poszczególnych struktur jeśli pozostają one w równowadze dynamicznej. Dla zoptymalizowanych struktur otrzymanych związków przeprowadzone zostanie dokowanie molekularne na różne cele molekularne jakimi jest i tubulina, sprawdzając wiązanie się substancji do wyżej wymienionego białka. Po przeprowadzeniu analizy dokowania molekularnego związków, planowane są także badania dotyczące efektów biologicznych wybranych zsyntezowanych pochodnych (o najwyższej energii wiązania do białek) – wpływ na różne typy komórek nowotworowych. Zestawienie szczegółowych informacji o strukturze badanych związków z wynikami testów biologicznych może dać wskazówki na temat biochemicznego mechanizmu ich działania na poziomie molekularnym, jak również pomóc przy projektowaniu struktur o różnorodnej aktywności biologicznej.

Metodyka badań:

Od wielu lat w Zakładzie Chemii Organicznej na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej prowadzone są badania struktury i dynamiki molekuł w fazie ciekłej oraz metodologii i teorii NMR [3]. Spektroskopia NMR daje zwykle jednoznaczne odpowiedzi na temat konkretnych związków chemicznych, przy czym możliwe jest równoczesne jakościowe i ilościowe oznaczanie obok siebie bardzo różnorodnych struktur. Podstawowymi parametrami jąder atomowych wyznaczanymi tą metodą są przesunięcia chemiczne i stałe sprzężenia spinowo-spinowego. W parametrach tych zawarte są informacje o otoczeniu elektronowym jąder poszczególnych atomów

w molekułach i o oddziaływaniach pomiędzy tymi jądrami. Dzięki temu możliwe jest wykrywanie w badanej próbce obecności określonych związków chemicznych, rozpoznawanie i badanie ich struktury, określanie ich stężeń, a nawet określanie szybkości ich ruchów. Obecnie można rejestrować widma NMR dużej zdolności rozdzielczej dla próbek pozostających w dowolnym stanie skupienia, ale widma najlepszej jakości i najwartościowsze z punktu widzenia badań biomedycznych dotyczą jednorodnych próbek ciekłych. Dodatkowo wysokorozdzielcza spektroskopia NMR dostarcza ważnych z chemicznego i biochemicznego punktu widzenia informacji o strukturze związku w roztworze. Współczesne metody obliczeniowe pozwalają z dużą wiarygodnością wyznaczać optymalne energetycznie konfiguracje i konformacje cząsteczek chemicznych, a także analizować pewne wewnątrz- i międzycząsteczkowe procesy dynamiczne takie jak np. rotacja, inwersja, tautomerizacja itp. Określenie wymienionych czynników jest niezbędne do zrozumienia, a często także do przewidzenia biologicznej czynności danego związku. Jest bowiem powszechnie wiadomo, że cząsteczka biologicznie czynna musi pod względem strukturalnym "pasować" do biologicznego akceptora, np. enzymu. Jak wspomniano poprawność teoretycznego wyznaczania struktur związków organicznych jest znaczna, jednak w przypadku większych cząsteczek obliczenia, ze względów praktycznych, muszą być wykonywane przy niższym poziomie dokładności. Z tego względu jest ważne, aby wynik obliczeń teoretycznych mógł być skonfrontowany z jakimiś danymi doświadczalnymi. Do tego celu z powodzeniem można wykorzystać spektroskopię NMR.

Do najważniejszych osiągnięć tego zespołu można zaliczyć badania nad identyfikacją chorób metabolicznych przy pomocy zastosowania różnych technik spektroskopii NMR [3a], identyfikację obecnych w moczu pacjentów, ze zdiagnozowaną tyrozyნიą typu I, metabolitów leku NTBC, [3b] odkrycie obecności szkodliwej pochodnej kreatyniny w roztworach zawierających cząsteczki węgla aktywnego, fullerenów, nanorurek i nanokapsulek węglowych [3c] (jest to szczególnie istotne gdyż węgiel aktywny używany jest jako sorbent w procesie hemoperfuzji), czy też oznaczanie konfiguracji absolutnej kwasu 2-metylocytrynowego i 2-hydroksyglutarowego w moczu pacjentów chorych na różne acydemie i acydurie [3d]. Na uwagę zasługuje także opracowanie we współpracy z Instytutem Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka katalogu widm NMR dla badanych i zdiagnozowanych płynów ustrojowych. Skatalogowano ok. 200 widm związków charakteryzujących blisko 40 różnych wad metabolizmu [3e]. Część z tych prac została objęta ochroną patentową [3c]. Zebrane doświadczenia dotyczące syntezy (należy podkreślić, że w naszym laboratorium przeprowadzaliśmy niejednokrotnie syntezę badanych markerów chorób metabolicznych, co znajduje potwierdzenie w opublikowanych artykułach [3]), identyfikacji i analizy właściwości związków pochodzenia naturalnego są kontynuowane obecnie w badaniach z pochodnymi stilbenowymi [4].

Oprócz syntezy nowych związków (połączenia pochodnych stilbenów z nuklozydami) w naszych eksperymentach będziemy wykorzystywać wysokorozdzielczą spektroskopię NMR oraz metody obliczeniowe na różnych poziomach teorii HF i DFT. Do obliczeń będzie stosowany program Gaussian umożliwiający optymalizację struktur molekularnych, modelowanie stanów przejściowych reakcji i przewidywanie tensorów przesłaniania NMR. Program pozwala uwzględniać w obliczeniach efekt rozpuszczalnika, przy użyciu metod PCM i Onsagera. Dokowanie molekularne otrzymanych związków (ligandów) do wybranych receptorów (białek) wykonane zostanie z zastosowaniem programu Auto-Dock Vina. Promotorem tej części badań będzie dr hab. inż. Hanna Krawczyk a opiekunem naukowym dr Marcin Poterała.

Przewidywane są także badania biologiczne otrzymanych związków, mające na celu zbadanie ich wpływu na cytoskielet mikrotubularny takie jak testy polimeryzacji tubuliny in vitro, analiza morfologiczna mikrotubul za pomocą TEM, jak i wizualizacja cytoskieletu mikrotubularnego unieśmiertelnionych komórek nowotworowych i nienowotworowych za pomocą mikroskopii konfokalnej. Ponadto, zostaną przeprowadzone standardowe testy wpływu zsyntetyzowanych związków na proliferację i przeżywalność nowotworowych i kontrolnych komórek nienowotworowych. Promotorem tej części badań będzie dr hab. Hanna Fabczak, prof. nadzw., a opiekunem naukowym dr Ewa Joachimiak.

Interdyscyplinarność:

Przedstawiany projekt badawczy zakłada syntezę szeregu hybrydowych połączeń pochodnych stilbenu o przewidywanej aktywności biologicznej, z wybranymi nukleozydami oraz badania fizykochemiczne i biologiczne nowych molekuł pod kątem zastosowania w terapiach przeciwnowotworowych. Do określania struktur molekularnych zastosowane zostaną wysokorozdzielcza spektroskopia NMR oraz teoretyczne metody obliczeniowe. Obliczenia półempiryczne a następnie obliczenia metodami DFT pozwolą wytypować korzystne energetycznie konformacje badanych cząsteczek oraz obliczyć dla każdej z nich stałe magnetycznego ekranowania jąder wchodzących w ich skład przez elektrony. Porównując te wartości z doświadczalnymi wartościami przesunięć chemicznych można będzie wskazać, która z wytypowanych struktur jest właściwa lub jakie są populacje poszczególnych struktur, jeśli pozostają one w równowadze dynamicznej. Dla zoptymalizowanych struktur otrzymanych związków przeprowadzone zostanie dokowanie molekularne na różne cele molekularne jakimi jest. α -tubulina, sprawdzając wiązanie się substancji do wyżej wymienionego białka. Ta część projektu wykonana zostanie z przez doktoranta pod opieką naukową promotora z wydziału chemicznego PW dr hab. inż. Hannę Krawczyk oraz opiekuna naukowego dr inż. Marcina Poterałę.

Przewidywane są także badania biologiczne otrzymanych związków, mające na celu zbadanie ich wpływu na cytoskielet mikrotubularny takie jak testy polimeryzacji tubuliny in vitro, analiza morfologiczna mikrotubul za pomocą TEM, jak i wizualizacja cytoskieletu mikrotubularnego unieśmiertelnianych komórek nowotworowych i nienowotworowych za pomocą mikroskopii konfokalnej. Ponadto, zostaną przeprowadzone standardowe testy wpływu zsyntetyzowanych związków na proliferację i przeżywalność nowotworowych i kontrolnych komórek nienowotworowych. Promotorem tej części badań będzie dr hab. Hanna Fabczak prof. nadzw., a opiekunem naukowym dr Ewa Joachimiak.

Innowacyjność:

Hybrydowe molekuly są określane jako jednostki chemiczne składające się z dwóch lub więcej domen strukturalnych mających różne funkcje biologiczne. W przypadku połączenia nukleozydów z podstawionymi stilbenami (połączenia nie opisane w literaturze) mogą powstać układy typu hybrydowego o zróżnicowanym działaniu na różne cele molekularne.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Możliwym jest wystąpienie efektu synergistycznego dla nowo powstałych połączeń. Wydaje się więc, że stworzenie hybrydy złożonej z tych dwóch związków mogłoby się przyczynić do stworzenia leku o szerokim spektrum działania i być może także o lepszych właściwościach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, co jest związane ze zmniejszeniem dawki i toksyczności leku.

Temat nr 18**OPRACOWANIE I BADANIA MIKROSYSTEMU DO OCENY WYDZIELANIA INSULINY Z KOMÓREK WYSEPEK TRZUSTKOWYCH ORAZ OBRAZOWANIE FLUORESCENCYJNE**

Nazwa instytucji wiodącej: Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej
Nazwisko promotora: prof. dr hab. inż. Zbigniew Brzózka
Nazwa instytucji partnerskiej: Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Nazwisko 2-go promotora: prof. dr hab. Agnieszka Dobrzyń

Cel i zakres pracy:

Projekt będzie realizowany w oparciu o współpracę z grupą badawczą kierowaną przez Panią Prof. Agnieszkę Dobrzyń z Pracowni Sygnałów Komórkowych i Zaburzeń Metabolicznych Instytutu Nenckiego w Warszawie. Aktualnie Prof. Dobrzyń koncentruje się na badaniach dotyczących m.in. identyfikacji szlaków sygnałowych w patogenezie insulinooporności w cukrzycy typu II przy użyciu „pseudo wyspy”, który jest modelem wysepek trzustkowych. W planowanym projekcie zamierzamy wykorzystać mikrosystemy „Lab-on-Chip” do testowania różnych warunków przy różnicowaniu komórek macierzystych (izolowanych z tkanki tłuszczowej) do komórek wysepek trzustkowych (alfa i beta).

Metodyka badań:

Podstawowym pomysłem w ramach naszego projektu jest opracowanie nowego systemu mikrofluidycznego do badania oceny poziomów peptydów wydzielanych z wysepek trzustkowych. W założeniu ma to być model wychwytu zewnątrzkomórkowej glukozy, co jest istotne gdyż chory na cukrzycę typu 2 może mieć zaburzone oscylacje wydzielania insuliny. Ostatecznie taka wiedza ma potencjał, aby kierować rozwojem terapii prowadzącej do zmniejszenia problemów związanych z toksycznością glukozy u chorych na cukrzycę II typu.

Interdyscyplinarność:

Projekt łączy wiedzę z kilku dziedzin nauki, tj. fizjologii, biologii molekularnej oraz biochemii w badaniach realizowanych w grupie Prof. A. Dobrzyń oraz hodowlom komórkowym i poznaniu procesów biochemicznych zachodzących w komórkach z wykorzystaniem miniaturowych systemów Lab-on-Chip, w badaniach realizowanych w grupie Prof. Brzózki.

Innowacyjność:

Przy użyciu technik z zakresu biologii molekularnej i genetyki oraz z wykorzystaniem mikrosystemów „Lab-on-Chip” zostanie stworzony unikatowy model in vitro do badań fizjologii i patologii wysp trzustkowych. Wprowadzenie mikroprzepływowych systemów do badań funkcjonalnych komórek budujących wyspę trzustkową, które muszą się komunikować ze sobą w celu sprawnego funkcjonowania, ma szansę na zrewolucjonizowanie badań nad patogenezą cukrzycy typu II.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

W związku z pandemią cukrzycy, zagadnienia badawcze zaproponowane w Projekcie podejmują tematykę, która uważana jest za jeden z najważniejszych problemów zdrowotnych na świecie. Zaburzenia w rozwoju i funkcjonowaniu wysp trzustkowych są główną przyczyną rozwoju cukrzycy typu I i II. Stworzenie sprawnego mikroprzepływowego systemu do badań mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój oraz utrzymanie tożsamości komórek wysp trzustkowych może w przyszłości przyczynić się do generacji wysp, które będą mogły być wykorzystane w terapii cukrzycy, a zatem w sposób istotny przyczynić się do poprawy życia i zdrowia społeczeństwa.

Temat nr 19**PODEJŚCIE SYSTEMOWE DO IDENTYFIKACJI WZAJEMNYCH POWIĄZAŃ MIĘDZY ŚCIEŻKAMI SYGNAŁOWYMI GLUKOZY, A REGULACJĄ TRANSKRYPCJI GENÓW U *S. CEREVISIAE***

Nazwa instytucji wiodącej:	Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej
Nazwisko promotora:	dr hab. Joanna Cieśla
Nazwisko opiekuna naukowego:	dr Małgorzata Adamczyk
Nazwa instytucji partnerskiej:	Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Nazwisko 2-go promotora:	dr hab. Krzysztof Nieznański
Nazwisko opiekuna naukowego:	dr Hanna Nieznańska

Cel i zakres pracy:

Zaproponowany projekt badawczy jest próbą zintegrowania poszczególnych procesów komórkowych w jeden spójny system, a jego wyniki będą miały znaczenie dla rozwoju wiedzy w zakresie biologii systemowej drożdży *Saccharomyces cerevisiae*. Celem badań jest wyjaśnienie molekularnego mechanizmu, reorganizacji metabolizmu komórkowego i przejście z procesu glikolizy do fosforylacji oksydacyjnej z udziałem białka Maf1, negatywnego regulatora polimerazy III RNA. Reorganizacja komórkowa skutkuje zmianą przepływu metabolitów i powstawaniem różnych produktów końcowych metabolizmu. Na podstawie najnowszych danych doświadczalnych sformułowano hipotezy robocze tłumaczące zaangażowanie Maf1 w zmianę metabolizmu:

- 1) Maf1 wpływa na zmianę transkrypcji genów kodujących enzymy glukoneogenezy pod wpływem ścieżki sygnałowej glukozy Snf1 (homolog ludzkiej kinazy AMPK),
- 2) Maf1 wpływa na zmianę transkrypcji genów HXT kodujących transportery glukozy pod wpływem ścieżki sygnałowej Snf3/Rgt2,
- 3) Maf1 wpływa na syntezy kwasów tłuszczowych de novo poprzez zahamowanie cyklu glioksydanowego.

Realizacja projektu, polegająca na weryfikacji powyższych hipotez, będzie możliwa dzięki zastosowaniu szeroko dostępnej metodyki z zakresu biologii molekularnej i fizjologii komórki wykorzystywanej w badaniach systemowych. Biologia systemów jest odpowiedzią na konieczność badania procesów biologicznych nie jako izolowanych, fragmentarycznych zjawisk, lecz całościowo poprzez skonsolidowanie wszystkich właściwości systemu jakim jest żywa komórka

W zakresie pracy przewidzianych w projekcie mieści się wykonywanie eksperymentów laboratoryjnych z wykorzystaniem najnowszych technik oraz *in silico*, w modelu komputerowych *S. cerevisiae* o nazwie „yeast 7.6” w skali genomowej. Dzięki zdobytej wiedzy, poznaniu mechanizmu przełączania szlaków metabolicznych u drożdży piekarniczych, stanie się możliwe racjonalne projektowanie organizmów o pożądanym cechach (np. zaprojektowanie drożdży o wydajniejszej zdolności do fermentacji na mieszanych źródłach węgla). Z drugiej strony, badania przyczynią się do wyjaśnienia mechanizmu odpowiedzialnego za sprzężenia aktywności polimerazy III RNA (Pol III) ze ścieżkami sygnałowymi glukozy w komórkach eukariotycznych. Wyjaśnienie tego sprzężenia ma wymierny wpływ na wsparcie procesu terapii chorób cywilizacyjnych (nowotworowych i cukrzycy), gdyż wg danych literaturowych wzrost komórek nowotworowych związany jest z nadekspresji genów kodowanych przez Pol III. Projekt jest kontynuacją grantu: NCN SONATA BIS 2012/05/E/NZ2/00583.

Metodyka badań:

Projekt jest multidyscyplinarny łączący metodologię badań podstawowych w zakresie nowoczesnej biologii molekularnej, biologii systemowej, chemia, biochemii i biofizyki. Częścią projektu będzie użycie mikroskopii elektronowej, fluorescencyjnej i konfokalnej do obrazowania drożdży *in vitro* oraz *in vivo*.

Interdyscyplinarność:

Interdyscyplinarność projektu polega na połączeniu różnych dziedzin nauki z wykorzystaniem metodologii z zakresu nowoczesnej biologii molekularnej, chemii, biochemii, biofizyki oraz bioinformatyki. W ramach realizacji projektu przeprowadzone zostanie obrazowanie komórek *in vitro* i *in vivo* za pomocą mikroskopii elektronowej, fluorescencyjnej i konfokalnej oraz analiza metabolizmu drożdży *in silico* z zastosowaniem modelu komórki

drożdży w skali genomowej.

Innowacyjność:

Innowacyjność projektu polega na zastosowaniu podejścia biologii systemowej, które zakłada badanie procesów biologicznych w sposób całościowy i służy integracji tych procesów w ramach systemu jakim jest żywa komórka. Modelowanie metabolizmu drożdży *in silico* będzie przeprowadzone z wykorzystaniem danych eksperymentalnych, otrzymanych podczas realizacji projektu. Dzięki zdobytej wiedzy, poznaniu mechanizmu przełączania szlaków metabolicznych u drożdży piekarniczych, stanie się możliwe racjonalne projektowanie organizmów o pożądanym cechach. (np. zaprojektowanie drożdży o wydajniejszej zdolności do fermentacji na mieszanych źródłach węgla). Projekt koresponduje z Krajową Inteligentną Specjalizacją pn. Biotechnologiczne procesy i produkty chemii specjalistycznej, w obszarze Rozwój procesów biotechnologicznych do wytwarzania innowacyjnych bioproduktów.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Wyjaśnienie mechanizmu odpowiedzialnego za sprzężenie aktywności polimerazy III RNA (Pol III) ze ścieżkami sygnałowymi glukozy w komórkach eukariotycznych ma wymierny wpływ na wsparcie procesu terapii takich chorób cywilizacyjnych jak choroby nowotworowe i cukrzyca. Tematyka projektu wpisuje się w priorytety polityki naukowej Polski, określone w Krajowym Programie Badań.

Temat nr 20**ANALIZA PROTEOMICZNA RECEPTORÓW ORAZ KANAŁÓW JONOWYCH ZAANGAŻOWANYCH W PATOGENEZĘ CHOROÓB NEURODEGENERACYJNYCH**

Nazwa instytucji wiodącej:	Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
Nazwisko promotora:	prof. dr hab. Ewa Bulska
Nazwa instytucji partnerskiej:	Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego
Nazwisko 2-go promotora:	prof. dr hab. Leszek Kaczmarek
Nazwisko opiekuna naukowego:	dr Witold Konopka

Cel i zakres pracy:

W patogenezie wielu chorób neurodegeneracyjnych takich jak stwardnienie zanikowe boczne, otępienie czołowo-skroniowe czy choroba Alzheimera jedną z głównych ról odgrywają receptory dla glutaminianu (AMPA, NMDA, receptory kainianowe) oraz kanały jonowe.

Celem proponowanych badań jest jakościowa oraz ilościowa analiza proteomiczna różnych wariantów (izoforn) tych białek, których zmienione właściwości elektrofizjologiczne mogą przyczyniać się do degeneracji komórek nerwowych. Analiza zostanie wykonana dla próbek pochodzących z tkanki mózgowej zwierzęcych modeli modyfikowanych genetycznie oraz pacjentów dotkniętych chorobami neurodegeneracyjnymi. Zostanie opracowana metoda analityczna obejmująca ultrasprawną dwuwymiarową chromatografię cieczową z detekcją techniką spektrometrii mas z jonizacją typu elektrorozpraszanie (2D-UHPLC-ESI-MS/MS). We wstępnym etapie badań zostaną znalezione białka wykazujące zróżnicowaną ekspresję w porównaniu z grupą kontrolną w analizie porównawczej (bez znakowania lub ze znakowaniem przy użyciu techniki iTRAQ lub ICAT). Następnie dla wybranych białek zostaną wyprodukowane rekombinowane białka o pełnej sekwencji aminokwasowej, znakowane selenem oraz stabilnymi izotopami węgla i azotu (strategia białek wzorcowych RSQ i RIQ). Obecność selenu pozwoli na ich dokładne oznaczenie metodą ICP MS, natomiast dzięki obecności „ciężkich” izotopów węgla i azotu będą mogły być one zastosowane jako wzorce wewnętrzne do oznaczenia białek endogennych w próbkach rzeczywistych metodą 2D-UHPLC-ESI-MS/MS. Zostanie podjęta także próba identyfikacji modyfikacji postranslacyjnych takich jak glikozylacja, acetylacja, fosforylacja, mirystylacja etc., które mogą odgrywać znaczącą rolę zmieniając funkcję, czas życia oraz aktywność białek.

Interdyscyplinarność:

W proponowanym projekcie techniki spektrometrii mas zostaną zastosowane do identyfikacji oraz ilościowej analizy białek budujących receptory dla glutaminianu (AMPA, NMDA, kainianowe) oraz kanały jonowe w tkankach pochodzących ze zwierząt stanowiących modele chorób neurodegeneracyjnych oraz ludzkich tkankach mózgu pacjentów cierpiących na takie choroby, a w szczególności stwardnienie zanikowe boczne, otępienie skroniowo-czołowe, choroba Alzheimera. Grupa badawcza Prof. Bulskiej dysponuje nowoczesnymi zaawansowanymi narzędziami do analizy proteomicznej takimi jak system dwuwymiarowej ultrasprawnej chromatografii cieczowej z detekcją techniką spektrometrii mas z wysokorozdzielczym analizatorem mas typu Orbitrap. Umożliwiają one precyzyjną analizę białek zarówno jakościową jak i ilościową w trybach bez znakowania oraz ze znakowaniem trwałymi izotopami. Natomiast grupa badawcza Prof. Kaczmarka od wielu lat zajmuje się tworzeniem i badaniem modeli zwierzęcych, u których dokonuje się manipulacji na wybranych genach zaangażowanych w tworzenie się śladu pamięciowego, a także w procesy patologiczne obserwowane w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych. Ponadto grupa ta dysponuje próbkami tkanki mózgowej z obszarów hipokampa oraz kory mózgowej pacjentów cierpiących na te choroby. Techniki zastosowane w proponowanym projekcie obejmują: techniki biologii molekularnej takie jak Western blot, analiza RT-PCR typu TaqMan oraz techniki elektrofizjologiczne np. patch-clamp.

Innowacyjność:

Innowacyjność projektu polega na:

- badaniu białek receptora dla glutaminianu i kanałów jonowych, znajdujących się na synapsach neuronów, których zmieniona kompozycja, skład podjednostkowy, a wreszcie właściwości elektrofizjologiczne mogą przyczyniać się do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, a także na poszukiwaniu niskocząsteczkowych związków mogących modulować właściwości tego receptora,
- analizie proteomicznej wzoru ekspresji białek w mózgu pacjentów dotkniętych chorobami neurodegeneracyjnymi oraz identyfikacji nowych wariantów białek uczestniczących w procesie patologicznym,
- wykorzystaniu celowanej wysokorozdzielczej techniki spektrometrii mas, która pozwala po raz pierwszy na świecie badać różne warianty receptora AMPA na poziomie zmian pojedynczych aminokwasów/peptydów, a nie na poziomie mRNA .

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Precyzyjne określenie właściwości receptorów AMPA, głównych receptorów służących do szybkiej transmisji sygnału elektrycznego czyli do „porozumiewania się” pomiędzy neuronami może w przyszłości doprowadzić do zrozumienia funkcjonowania całych sieci neuronalnych. Jednocześnie zgodnie z teorią kontinuum fizjologiczno-patologicznego, te same mechanizmy obserwowane podczas normalnej pracy neuronów zaangażowane są także w procesy patologiczne. Szczególnie dotyczy to glutaminianu, który jest głównym neuroprzekaźnikiem pobudzającym, aktywującym m. in. receptor AMPA. Nadmierne pobudzenie glutaminianem np. w wyniku rozregulowania działania receptora AMPA, może prowadzić do tzw. ekscytotoksyczności, a w konsekwencji do śmierci komórek. Poznanie mechanizmów działania oraz składu podjednostkowego receptorów AMPA może skutkować znalezieniem związków modulujących ich działanie. Związki te mogłyby mieć zastosowanie jako potencjalne leki spowalniające rozwój choroby neurodegeneracyjnej oraz przywrócenie homeostazy systemu.

Temat nr 21**BADANIE SKŁADU BIAŁKOWEGO I FUNKCJI PROMIENI ŁĄCZĄCYCH W RZĘSCE METODAMI SPEKTROMETRII MAS**

Nazwa instytucji wiodącej:	Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
Nazwisko promotora:	prof. dr hab. Ewa Bulska
Nazwisko opiekuna naukowego:	dr Anna Konopka
Nazwa instytucji partnerskiej:	Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego
Nazwisko 2-go promotora:	dr hab. Dorota Włoga

Interdyscyplinarność:

W ramach proponowanych badań zostanie przeprowadzona identyfikacja i analiza nowych białek wchodzących w skład promieni łączących rzęski wysokorozdzielczymi technikami spektrometrii mas z jonizacją typu elektrorozpraszanie (grupa badawcza Prof. E. Bulskiej, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego) oraz badania nad lokalizacją i funkcją badanych białek w rzęskach komórek dzikich i komórek mutantów (grupa badawcza dr D. Włogi, Instytut Biologii Doświadczalnej, PAN). Zatem projekt łączy elementy biochemii i proteomiki z elementami biologii i fizjologii komórki.

Innowacyjność:

Wiedza dotycząca budowy promieni łączących, a zwłaszcza promienia RS3, jest dotychczas bardzo fragmentaryczna. Identyfikacja podjednostek RS3 pozwoli na zrozumienie roli tej struktury w procesie regulacji sposobu bicia rzęsek i wici. Dodatkowo nowo zidentyfikowane białka mogą stać się markerami w badaniach genetycznych umożliwiających u ludzi zdiagnozowanie zespołu chorobowego o podłożu genetycznym, tzw. pierwotnej dyskinezy rzęsek i opracowanie skutecznej strategii diagnostycznej, a w konsekwencji terapii genowej będącej ratunkiem dla osób dotkniętych tym schorzeniem.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Zidentyfikowane w badaniach chemicznych białka będą analizowane pod kątem lokalizacji na poziomie ultrastrukturalnym i roli pełnionej w przekazywaniu sygnałów regulujących ruch rzęsek. U człowieka zdolne do ruchu rzęski znajdują się na powierzchni nabłonka wyściełającego, m. in. drogi oddechowe, komory mózgowia czy jajowód, natomiast homologiczne struktury, wici, umożliwiają ruch plemników. Dysfunkcja bicia rzęsek powoduje powstanie zespołu chorobowego, pierwotnej dyskinezy rzęsek (PDC), objawiającego się m.in. nawracającymi chorobami górnych dróg oddechowych oraz bezpłodnością. Szacuje się, że choroba ta dotyka 1:15 000 osób i w około 35% jej podłoże genetyczne nie jest znane. Rozwijająca się wiedza dotycząca biologii rzęsek, może wpłynąć na poznanie między innymi jednej z przyczyn niepłodności, problemu który dotyka milionów Polaków, uznanej przez WHO za chorobę XXI wieku. Dlatego badania, które są podstawą tego projektu, mające na celu poznanie funkcji nowych białek rzęskowych wpisują się w priorytetowe kierunki badań ważne dla społeczności.

Temat nr 23**BADANIA STRUKTURY I FUNKCJI KOMPLEKSÓW PRZECIWWIRUSOWYCH BIAŁEK IFIT**

Nazwa instytucji wiodącej:	Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
Nazwisko promotora:	dr hab. Paulina Dominiak
Nazwisko opiekuna naukowego:	dr Maria Górna
Nazwa instytucji partnerskiej:	Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Nazwisko 2-go promotora:	prof. dr hab. Anna Filipek

Cel i zakres pracy:

Występujące u człowieka białka IFIT1, 2, 3 i 5 są częścią odpowiedzi wrodzonego układu odpornościowego przeciwko wirusom. Obecnie uważa się, że IFIT1 uniemożliwia translację wirusowych białek poprzez związanie wirusowego RNA. Znane są struktury krystalograficzne IFIT1 i IFIT5, które wiążą niesparowany 5' koniec RNA, jak i IFIT2 preferujący dwuniciowe RNA. Nieznana jest natomiast struktura białka IFIT3, które nie ma powinowactwa do RNA, lecz oddziałuje z IFIT1 i z IFIT2. Zatem, celem projektu jest otrzymanie i charakterystyka kompleksów IFIT1/2, IFIT1/3, IFIT2/3, jak i potencjalnego kompleksu wyższego rzędu IFIT1/IFIT2/IFIT3. W szczególności planujemy określić budowę tych kompleksów z zastosowaniem metod biologii strukturalnej: krystalografii rentgenowskiej, niskokątowego rozpraszania promieniowania rentgenowskiego (SAXS) i/lub kriomikroskopii elektronowej. Istotne jest również wyjaśnienie wpływu tworzenia hetero-kompleksów białek IFIT na siłę i specyficzność wiązania RNA. Oddziaływania białko-RNA będą badane z zastosowaniem metod biofizycznych i biochemicznych takich jak termoforeza w skali mikro, kalorymetria czy EMSA (ang. electrophoretic mobility shift assay). Dodatkowo, w ramach projektu podejmiemy próbę identyfikacji rekrutowanych partnerów białkowych oraz próbę określenia kaskady zdarzeń w komórce będącej wynikiem zahamowania translacji wirusowego RNA. W tym przypadku planujemy zastosować metody biologii komórki, biochemii i biologii molekularnej (mikroskopia konfokalna, spektrometria mas, sekwencjonowanie RNA).

Metodyka pracy:

Proponowana współpraca obejmuje różne aspekty pracy z białkami i łączy elementy analizy strukturalnej, biofizyki, biochemii oraz biologii komórki. Dr hab. Paulina Dominiak (kierownik Grupy Modelowania Gęstości Elektronowej) i dr Maria Górna (Kierownik Grupy Biologii strukturalnej) współpracują już w ramach współtworzonego Laboratorium Badań Strukturalnych i Biochemicznych (LBSBio) w CNBCh UW, gdzie nadzorują wspólny projekt dotyczący analizy siły oddziaływania białek IFIT1 i IFIT5 z RNA na podstawie istniejących struktur krystalograficznych. Zespół dr hab. Dominiak i dr Górnej posiada doświadczenie w badaniu struktury białek metodami takimi jak krystalografia rentgenowska czy SAXS oraz pomiarów oddziaływań białko-RNA z użyciem technik eksperymentalnych (np. termoforezy w skali mikro) lub teoretycznych (wyliczanie energii oddziaływania metodą UBDB+EPMM). Warunkiem powodzenia zaplanowanych w ramach projektu badań jest uzyskanie dużej ilości i wysokiej jakości białek rekombinowanych, co możliwe jest we współpracy z prof. dr hab. Anną Filipek, kierownikiem Pracowni Białek Wiążących Wapń Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN. Zespół prof. Filipek posiada doświadczenie w konstrukcji plazmidów oraz w oczyszczaniu białek rekombinowanych, a także w prowadzeniu hodowli komórek ludzkich, które zamierzamy wykorzystać w dalszej części projektu. Ze strony Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN będzie też zapewniony dostęp do korzystania z wysokiej jakości mikroskopów konfokalnych.

Interdyscyplinarność:

Projekt łączy elementy biologii komórki i biochemii białek oraz elementy biofizyki i struktury białek. Grupa prof. Filipek wraz z biologiczno-biochemicznym zapleczem laboratoryjnym otrzyma rekombinowane białka będące przedmiotem projektu oraz przeprowadzi doświadczenia dotyczące określenia funkcji tych białek w komórkach ludzkich w hodowli (np. z zastosowaniem metod mikroskopowych). Grupy dr hab. Dominiak oraz dr Górnej będą zajmowały się badaniem oddziaływań pomiędzy białkami oraz określeniem struktur kompleksów tworzonych przez te białka. Badania oddziaływań będą prowadzone metodami takimi jak: termoforeza w skali mikro,

kalorymetria lub EMSA (ang. electrophoretic mobility shift assay) oraz metodami teoretycznymi (np. metodą UBDB+EPMM). Badania strukturalne będą obejmowały: krystalografię rentgenowską, kriomikroskopię elektronową i/lub SAXS (niskokątowe rozpraszanie promieniowania rentgenowskiego).

Innowacyjność:

Innowacyjność projektu polega na:

- Badaniu białek IFIT, które należą do układu odporności wrodzonej (innate immunity) u kręgowców. Badania mechanizmów odporności wrodzonej rozwinęły się w ostatniej dekadzie i są obecnie bardzo gorącym tematem. Ich ważność dla medycyny udokumentowana jest nagrodą Nobla (2011 Bruce A. Beutler i Jules A. Hoffmann).
- Badaniu struktury kompleksów tworzonych przez białka IFIT; jak dotąd znane są jedynie struktury pojedynczych białek z tej rodziny.
- Wykorzystaniu najnowszych metod do badania struktury kompleksów białkowych, krystalografii rentgenowskiej i kriomikroskopii elektronowej. Metody te nie są jeszcze rozpowszechnione w Polsce, gdyż wymagają specjalistycznego sprzętu i doświadczenia.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Projekt wykorzystuje metody biofizyczne i biologiczne do badania struktury i funkcji kompleksów białek z rodziny IFIT. IFIT to białka o aktywności przeciwwirusowej, które są syntetyzowane w każdej komórce ludzkiej w odpowiedzi na infekcję wirusową i które wiążą i neutralizują wirusowe RNA. Proponowane badania pozwolą określić właściwości tych białek i mechanizm odpowiedzialny za rozpoznawanie RNA. Oprócz istotnych postępów w badaniach podstawowych dotyczących tych białek, wyniki projektu mogą się przysłużyć rozwojowi diagnostyki infekcji wirusowych oraz stratyfikacji pacjentów przy terapiach przeciwwirusowych. Przykładowo, zespół dr Górnej wykorzystuje obecnie białka IFIT do opracowania nowych laboratoryjnych testów diagnostycznych. Białka IFIT mają też unikalne właściwości rozpoznawania RNA, co może zostać wykorzystane do projektowania nowych narzędzi laboratoryjnych i zastosowań biotechnologicznych (np. ułatwiających sekwencjonowanie RNA). Podsumowując, projekt ma na celu analizę struktury kompleksów białek IFIT, ale uzyskane wyniki mogą mieć potencjalne zastosowanie w rozwoju różnych dziedzin biologii i medycyny.

Temat nr 24**SYNTEZA I BADANIA AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ ZWIĄZKÓW HETEROCYKLIKARNYCH POTENCJALNIE UŻYTECZNYCH W DIAGNOZIE I LECZENIU DEPRESJI**

Nazwa instytucji wiodącej:	Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego / CENT III
Nazwisko promotora:	prof. dr hab. Karol Grela
Opiekun naukowy:	dr Anna Kajetanowicz
Nazwa instytucji partnerskiej:	Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Nazwisko 2-go promotora:	prof. dr hab. Grzegorz Wilczyński
Opiekun naukowy:	dr Monika Zaręba-Kozioł
Cel i zakres pracy:	

Celem projektu będzie próba wyjaśnienia mechanizmu funkcjonowania układu nerwowego w stanach patologicznych ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń afektywno dwubiegunowych i napadowym zaburzeniem ruchowym. Zakres pracy obejmowałby optymalizację warunków syntezy związków o potencjalnych właściwościach biologiczno-czynnych z grupy indoli i indenów, jak również ich podstawowe badania aktywności biologicznej. Wyniki uzyskane podczas tego projektu powinny przyczynić się do głębszego poznania mechanizmów epigenetycznych w chorobach psychicznych i zaburzeniach funkcji poznawczych. Ponadto, proponowane badania mogą znaleźć zastosowanie w wielu dziedzinach produkcji chemicznej, w szczególności biologicznie aktywnych i naturalnych produktów.

Interdyscyplinarność:

Proponowany przez nas projekt zakłada ścisłą współpracę między Laboratorium Syntezy Metaloorganicznej Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych UW oraz Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN. W ramach realizowanego projektu Doktorant podejmie próbę optymalizacji warunków syntezy związków o potencjalnych właściwościach biologiczno-czynnych, a następnie przeprowadzi ich badania aktywności biologicznych w instytucji partnerskiej.

Innowacyjność:

Pomimo że od lat znane są objawowe sposoby leczenia schorzeń układu nerwowego, takich jak choroba afektywna dwubiegunowa (ICD-10:F31) czy epilepsja (ICD-10:G40), to mechanizm ich powstawania i działania jest wciąż niewyjaśniony. Jednym z zakładanych modeli jest zaburzenie biochemicznej równowagi neuroprzekaźników w mózgu. Projekt zakłada sprawdzenie wpływu różnych patogenów na funkcjonowanie i plastyczność układu nerwowego, co może znacząco poszerzyć aktualny zakres wiedzy odnośnie jego funkcjonowania, a docelowo pomóc w diagnozie, zapobieganiu oraz leczeniu wyżej wymienionych chorób.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Wyniki uzyskane podczas tego projektu powinny przyczynić się do głębszego poznania mechanizmów epigenetycznych w chorobach psychicznych i zaburzeniach funkcji poznawczych.

Temat nr 25**PORÓWNAWCZA ANALIZA RÓŻNYCH METOD DETEKЦИИ FRAGMENTÓW DNA PRZY POMOCY POWIERZCHNIOWO-WZMOCNIONEJ SPEKTROSKOPII RAMANA**

Nazwa instytucji wiodącej: Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
Nazwisko promotora: dr hab. Andrzej Kudelski, prof. UW
Nazwa instytucji partnerskiej: Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Nazwisko 2-go promotora: prof. dr hab. Agnieszka Dobrzyń

Cel i zakres pracy:

Jest wiele metod wykrywania poszukiwanych fragmentów DNA przy pomocy spektroskopii powierzchniowo-wzmocnionego rozpraszania Ramana (SERS). We wszystkich tych metodach przeprowadza się hybrydyzację poszukiwanego fragmentu DNA z jednym lub dwoma komplementarnymi fragmentami DNA odniesienia (odnDNA1 i odnDNA2). Wszystkie obecnie używane metody wykorzystują również tak zwane markery ramanowskie (czyli molekuly o dużym przekroju czynnym na rozpraszanie Raman) oraz układy plazmoneczne do lokalnego zwiększania natężenia pola elektromagnetycznego. Tak jak wspomniano powyżej różnego rodzaju metod wykrywania DNA przy pomocy spektroskopii SERS jest wiele. Na przykład, w jednej metodzie wykorzystuje się dwa fragmenty odnDNA zmodyfikowane w taki sposób, aby do jednego z ich końców doczepiony został fragment organiczny z grupą tiolową (lub też zmodyfikowany w inny sposób, jeśli przyłączenie do powierzchni metalu ma się odbyć przez tak zwaną monowarstwę łącznikową). Następnie jeden z fragmentów odnDNA1 zostanie doczepiony do gładkiej powierzchni metalu plazmonecznego, na której zaadsorbowano również marker ramanowski. Drugi fragment odnDNA2 zostanie zaadsorbowany na nanocząstkach plazmonecznych. Następnie na powierzchnię, na której znajduje się fragment odnDNA1, zostanie nałożony roztwór analizowanego DNA i przeprowadzona hybrydyzacja. Po przemyciu powierzchni nakłada się roztwór zawierający nanocząstki metalu zmodyfikowane odnDNA2, i ponownie zostanie przeprowadzona hybrydyzacja. Po starannym przemyciu powierzchni zostanie zmierzony widmo Ramana i zostanie określona intensywność pasm charakterystycznych dla zastosowanego markera. Jeśli analizowana próbka zawierała DNA komplementarne do fragmentów odnDNA1 i odnDNA2, to opisana powyżej procedura powinna doprowadzić do trwałego przyłączenia nanocząstek plazmonecznych do powierzchni metalu plazmonecznego, dzięki czemu na powierzchni zostaną wytworzone bardzo efektywne nanorezonatory elektromagnetyczne i mierzone widmo markera ramanowskiego stanie się bardzo intensywne (w przeciwnym przypadku rejestruje się tylko słabe tło). Tak jak wspomniano powyżej jest wiele różniących się istotnymi szczegółami sposobów detekcji DNA przy wykorzystaniu metody SERS. Celem proponowanego projektu jest porównanie czułości różnych metod detekcji SERS dla modelowego fragmentu DNA, wybranie metody pozwalającej na uzyskanie największej czułości pomiaru, oraz próba dalszej zwiększenia czułości detekcji poprzez modyfikację wykorzystywanych układów plazmonecznych, czy też dobór innego markera ramanowskiego.

Interdyscyplinarność:

Powiązanie chemii fizycznej (spektroskopii) z chemią organiczną (DNA), medycyną (wczesne wykrywanie zmian nowotworowych) i biologią molekularną.

Innowacyjność:

Jak dotąd są tylko pojedyncze doniesienia o możliwości zastosowania spektroskopii Ramana do analizy DNA, a jest to bardzo obiecująca metoda, gdyż w odróżnieniu od (prawie) wszystkich obecnie dostępnych metod nie wymaga ona amplifikacji DNA za pomocą łańcuchowej reakcji polimerazy (Polymerase Chain Reaction - PCR), a zatem unika ograniczeń metody PCR. Te ograniczenia PCR to przede wszystkim wielka wrażliwość na wszelkie zanieczyszczenia (technik może łatwo analizować własne DNA zamiast DNA pacjenta) i ryzyko wprowadzenia błędów do sekwencji DNA w procesie amplifikacji.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Opracowywana metoda ma umożliwić wykrywanie markerów progresji różnych chorób (m. in. nowotworowych) obecnych w bardzo niskich stężeniach w płynach biologicznych (m. in. w osoczu krwi).

Temat nr 26**MITOCHONDRIALNE KANAŁY POTASOWE REKONSTYTUOWANE W SZTUCZNE MEMBRANY BIOMIMETYCZNE: ELEKTROCHEMICZNE I SPEKTROSKOPOWE BADANIA WPŁYWU LEKÓW I ZWIĄZKÓW BĘDĄCYCH POTENCJALNYMI FARMACEUTYKAMI****Nazwa instytucji wiodącej:** Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego**Nazwisko promotora:** prof. dr hab. Paweł Krysiński**Nazwa instytucji partnerskiej:** Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN**Nazwisko 2-go promotora:** prof. dr hab. Adam Szewczyk**Cel i zakres pracy:**

Celem pracy jest wykorzystanie sztucznych membran biomimetycznych osadzonych na powierzchni elektrod do rekonstrukcji i badań właściwości mitochondrialnych kanałów potasowych, takich jak kanały regulowane poziomem ATP lub kanały potasowe o dużej przewodności, aktywowane jonami wapniowymi. Badania nad tego typu kanałami są niezwykle istotne z punktu widzenia cytoprotekcji wielu tkanek oraz określenia wpływu leków i potencjalnych farmaceutyków na funkcjonowanie kanałów membranowych.

Metodyka pracy:

W badaniach nad właściwościami wybranych kanałów potasowych wykorzystane zostaną dostępne techniki biofizyczne oraz elektrochemiczne i spektroskopowe, takie jak cykliczna voltamperometria, elektrochemiczna spektroskopia impedancyjna, czasowo-rozdzielcze techniki fluorescencyjne (przy odpowiednim znakowaniu białka). Ponadto stosowane będą techniki translacyjne in vitro i nanodysków membranowych jako nośników kanałów.

Interdyscyplinarność:

Podstawą proponowanego projektu jest wykorzystanie ekspertyzy w zakresie biochemii/biologii molekularnej białek kanałowych obecnych w mitochondriach (w ramach Pracowni Wewnątrzkomórkowych Kanałów Jonowych Instytutu Nenckiego PAN) oraz ekspertyzy w zakresie elektrochemii błon lipidowych (w ramach Wydziału Chemii UW).

Innowacyjność:

Proponowany projekt może stworzyć unikalną platformę badania nowych substancji (farmaceutyków) o potencjalnych zastosowaniach w medycynie. Kanały jonowe, zwłaszcza mitochondrialne kanały potasowe, rekonstruowane do warstw biomimetycznych o kontrolowanym składzie lipidowym, stanowią doskonałe układy testujące biblioteki nowych związków farmaceutycznie użytecznych. Przewiduje możliwości wykorzystania rezultatów w medycynie.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Projekt wykorzystuje sztuczne błony biomimetyczne osadzone na powierzchni elektrod do rekonstrukcji i fizykochemicznych badań właściwości mitochondrialnych kanałów potasowych. W projekcie zostaną wykorzystane takie białka błonowe: kanały potasowe regulowane ATP oraz kanały potasowe o dużej przewodności (typu BK), aktywowane jonami wapniowymi. Ponieważ w/w białka obecne są w wielu tkankach, badania tego typu kanałów są niezwykle istotne z punktu widzenia określenia wpływu potencjalnych farmaceutyków (np. substancji pochodzenia roślinnego) na ich funkcjonowanie. Mogą też doprowadzić do innowacyjnych leków oddziałujących z kanałami jonowymi i zwiększającymi cytoprotekcję wielu tkanek m.in. mięśnia sercowego czy komórek mózgu. Jednocześnie inhibitory mitochondrialnych kanałów potasowych mogą zostać wykorzystane do indukowania śmierci komórek nowotworowych.

Temat nr 27**MODELOWANIE STRUKTURY MITOCHONDRIALNEGO KANAŁU POTASOWEGO ORAZ IDENTYFIKACJA MIEJSC WIĄŻĄCYCH ATP I HEM**

Nazwa instytucji wiodącej:	Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
Nazwisko promotora:	prof. dr hab. Sławomir Filipek
Nazwa instytucji partnerskiej:	Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Nazwisko 2-go promotora:	dr hab. Piotr Koprowski

Cel i zakres pracy:

Mitochondrialny kanał potasowy blokowany przez ATP (mitoKATP) odgrywa istotną rolę w kardio- i neuroprotekcji. Kanał ten, oprócz ATP, modulowany jest przez takie związki drobnocząsteczkowe jak: inhibitor kwas 5-hydroksydekanowy (5-HD), czy aktywator diazoksyd. Ostatnio odkryto (przez zespół dr. Koprowskiego), że hemina (produkt utleniania hemu) jest inhibitorem kanału mitoKATP w komórkach rakowych astrocytomy U87 (Koprowski i współ., wyniki nieopublikowane). Najprawdopodobniej, mitoKATP zbudowany jest w tych komórkach z białka Kir1.1b. Jak dotąd nie ma znalezionej struktury białka Kir1.1b, jak również nie znane są dokładne miejsca wiązania żadnego z modulatorów, w tym ATP ani także heminy.

Pierwszym celem pracy jest zbudowanie homologicznego modelu strukturalnego kanału Kir1.1b na podstawie struktury krystalicznej kanału Kir2.2, który jest identyczny do Kir1.1b w 45%. Drugim celem jest znalezienie miejsc wiązania ATP i heminy przez zastosowanie dokowania molekularnego a także symulacji pełnoatomowej dynamiki molekularnej. Wyznaczone potencjalne miejsca wiązania tych modulatorów będą zweryfikowane doświadczalnie przez mutagenezę i rejestracje elektrofizjologiczne aktywności zmutowanych białek.

Interdyscyplinarność:

Projekt wykorzystuje narzędzia i techniki z różnych dziedzin nauk przyrodniczych: chemii obliczeniowej (modelowanie przez homologię, dokowanie molekularne oraz symulacje dynamiki molekularnej), biologii molekularnej (klonowanie, mutageniza i ekspresja genu kodującego białko kanału Kir1.1b) i biofizyki (pomiar przewodnictwa elektrycznego kanału Kir1.1b).

Innowacyjność:

Fizjologiczna modulacja kanału Kir1.1b przez związki drobnocząsteczkowe wydaje się być bardzo słabo poznana. W szczególności nie jest znane miejsce wiązania ATP- fizjologicznego inhibitora kanału Kir1.1b, co jest tym ciekawsze, że białko to nie zawiera typowych sekwencji charakterystycznych dla białek wiążących ATP. Ostatnio na podstawie badań elektrofizjologicznych, postawiliśmy hipotezę, że hem może być inhibitorem Kir1.1b. W sekwencji tego kanału nie zidentyfikowaliśmy obecności znanych motywów wiążących hem. Tak więc, proponowane badania pozwolą na ustalenie struktury i sekwencji dwóch nowych motywów wiążących powszechne kofaktory białek – ATP i hem.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Identyfikacja nietypowych miejsc wiążących ATP i hem w kanale Kir1.1b, który ma niezwykle istotne funkcje fizjologiczne może być kluczowe do opracowania w przyszłości nowych drobnocząsteczkowych modulatorów tego kanału jako potencjalnych leków.

Temat nr 28**PRÓBA EKSPRESJI I REKONSTYTUCJI W FAZACH KUBICZNYCH MITOCHONDRIALNEGO KANAŁU POTASOWEGO**

Nazwa instytucji wiodącej:	Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
Nazwisko promotora:	prof. dr hab. Renata Bilewicz
Opiekun naukowy:	dr Ewa Nazaruk
Nazwa instytucji partnerskiej:	Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Nazwisko 2-go promotora:	prof. dr hab. Adam Szewczyk
Opiekun naukowy:	dr Bogusz Kulawiak

Cel i zakres pracy:

W ramach realizacji projektu planowane jest wygenerowanie linii komórkowych ekspresjonujących podjednostki mitochondrialnych kanałów potasowych (m.in. mitoBKCa) z metkami umożliwiającymi późniejsze oczyszczenie funkcjonalnych kompleksów kanałowych. We wstępnej fazie projektu planowane jest uzyskanie plazmidów kodujących podjednostki mitochondrialnych kanałów potasowych wraz z metkami umożliwiającymi transfekcję i ekspresję tych białek w ssaczych liniach komórkowych. Pracownia Wewnątrzkomórkowych Kanałów Jonowych IBD posiada kolekcję wybranych podjednostek mitochondrialnych kanałów potasowych. W projekcie planowane jest wykorzystanie dwóch linii komórkowych - HEK293 oraz astrocytoma U-87 MG. Wedle danych literaturowych komórki HEK293 nie ekspresjonują większości mitochondrialnych kanałów potasowych (w tym kanałów typu BKCa) co pozwala na selektywną ekspresję poszczególnych podjednostek kanału. Ponadto planowane jest wykorzystanie komórek gwiazdki ludzkiego U-87 MG. W mitochondriach tych komórek stwierdzono wysoką aktywność kanałów potasowych w mitochondriach m.in. mitoBKCa. Potwierdzenie ekspresji oraz lokalizacja ekspresjonowanych podjednostek kanału w mitochondriach będzie potwierdzona z zastosowaniem mikroskopii fluorescencyjnej. Planowane jest wyznaczenie utrwalonych transfekowanych komórek przeciwciałami rozpoznającymi badane białka (metki). Kolokalizacja podjednostek kanału z mitochondriami będzie potwierdzona równoległym znakowaniem podjednostek łańcucha oddechowego. Izolowane mitochondria z komórek trwale ekspresjonujących podjednostki kanału będą wykorzystane do oczyszczenia kompleksów tworzonych przez kanały potasowe. Izolacje kompleksów białkowych prowadzone będą z wykorzystaniem niejonowego detergentu (digitonina i n-dodecyl--D-maltoside). Do izolacji kompleksów zastosowane będą odpowiednie złoża (kulki agarozowe z przeciwciałem rozpoznającym metkę). Elucja kompleksów ze złoża będzie prowadzona m.in. z zastosowaniem peptydów w warunkach umożliwiających zachowanie białek w stanie natywnym. Dzięki temu skład białkowy izolowanych kompleksów będzie mógł być analizowany z zastosowaniem zarówno elektroforezy Blue Native jak i SDS. Po potwierdzeniu obecności podjednostek kanału potasowego w uzyskanych izolacjach podjęta zostanie próba rekonstytucji izolowanych kanałów w ciekłokrystalicznych lipidowych fazach kubicznych. Procesy włączania kanałów i transportu jonów potasowych oraz ich inhibicja będą badane w warstwach fazy kubicznej na elektrodach węglowych metodami chronoamperometrii i chronokulometrii.

Interdyscyplinarność:

Projekt łączy elementy biologii molekularnej, biologii komórki i biochemii białek, które pozwolą na ekspresję oraz oczyszczenie kompleksów białkowych tworzonych przez mitochondrialne kanały potasowe, z badaniami fizykochemicznymi, mającymi na celu zbadanie aktywności białka umieszczonego w ciekłokrystalicznej matrycy lipidowej – mezofazie kubicznej.

Innowacyjność:

Innowacyjność projektu polega na:

- Podjęciu tematyki mitochondrialnych kanałów potasowych jako nowych celów dla strategii terapeutycznych. Ze względu na kluczową rolę w indukcji mechanizmów cytoprotekcyjnych mitochondrialne kanały potasowe są bardzo atrakcyjnym celem dla rozwijania nowych narzędzi farmakologicznych (poszukiwanie nowych substancji regulujących aktywność kanałów będących w natywnych kompleksach z innymi białkami mitochondrialnymi).
- Badaniu funkcjonalności białek w strukturze ciekłokrystalicznej lipidowej fazy kubicznej. Dotąd fazy kubiczne stosowano do krystalizacji białek membranowych, w celu określenia ich cech strukturalnych. My chcemy pokazać,

że mitochondrialne kanały potasowe można rekonstruować w ciekłokrystalicznej lipidowej fazie kubicznej, są w niej aktywne, mogą pełnić swoje funkcje w tej matrycy i odpowiadać transportem jonów na przyłożony potencjał.

- Wykorzystaniu najnowszych metod do badania funkcji białek membranowych z zastosowaniem elektrochemii, SAXS (niskokątowego rozpraszania promieniowania rentgenowskiego) oraz kriomikroskopii elektronowej.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Niedotlenienie mięśnia sercowego oraz mózgu jest jedną z głównych przyczyn śmierci we współczesnym społeczeństwie. Ostatnie badania wskazują na kluczową rolę mitochondriów, a w szczególności mitochondrialnych kanałów potasowych w procesach cytoprotekcji komórek poddanych niedotlenieniu. Uzyskane wyniki pozwolą na lepsze zrozumienie regulacji aktywności tych białek. Może to bezpośrednio przełożyć się na opracowanie nowych kierunków rozwoju terapii z wykorzystaniem mechanizmów cytoprotekcyjnych indukowanych w mitochondriach.

Temat nr 29**CHARAKTERYSTYKA ZMIAN PŁYNNOCI BŁON KOMÓREK OSTEOSARKOMY SAOS-2 CZŁOWIEKA POD WPŁYWEM ANEKSYNY A6 Z ZASTOSOWANIEM PROTEOLIPOSOMÓW I NOWEGO ZNACZNIKA FLUORESCENCYJNEGO**

Nazwa instytucji wiodącej:	Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
Nazwisko promotora:	dr hab. Magdalena Biesaga
Nazwa instytucji partnerskiej:	Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Nazwisko 2-go promotora:	prof. dr hab. Sławomir Piłkuła
Opiekun naukowy:	dr Agnieszka Strzelecka-Kiliszek

Interdyscyplinarność:

Projekt łączy elementy biologii komórki i biochemii białek oraz chemii analitycznej. Grupa prof. Piłkuły zajmuje się identyfikacją zależnej od pH domeny aneksyny A6, która najprawdopodobniej jest odpowiedzialna za powstawanie w różnych warunkach patofizjologicznych, zależnych od potencjału błonowego, kanałów o niskiej specyficzności w stosunku do transportowanych jonów. Grupa dr hab. Biesagi wykorzystując wysokosprawne techniki rozdzielania, będzie zajmowała się identyfikacją czynników wpływających na zmianę płynności błon komórkowych oraz zmiany składu lipidowego.

Innowacyjność:

Innowacyjność projektu polega na:

- charakterystyce zmian płynności błon komórek osteosarkomy Saos-2 człowieka pod wpływem aneksyny A6 z zastosowaniem proteoliposomów i nowego znacznika fluorescencyjnego
- scharakteryzowaniu nowych znaczników płynności błon komórkowych
- określeniu zmian w składzie lipidowym błon (zawartość łańcuchów acylowych, stosunek lipidów nasyconych do nienasyconych, obecność lub brak konkretnych lipidów, % zawartość sfingomieliny lub cholesterolu) podczas procesu patologicznej mineralizacji i nowotworzenia

Badania będą prowadzone przy wykorzystaniu różnych technik mikroskopowych. Mikroskopia fluorescencyjna konfokalna dostarczy szczegółowych informacji o organizacji AnxA6-Alexa 546 na poziomie błony liposomów i wpływie wiązania tego białka na lokalne modyfikacje organizacji błony plazmatycznej i błon organelli. Proteoliposomy wykorzystane jako model pęcherzyków macierzy pozakomórkowej o tych samych cechach fizycznych i mechanicznych, co zidentyfikowane stadia rozwojowe nowotworu, zostaną przygotowane dzięki technice Patch Clump i BLM. Lipidy będą ekstrahowane z błon i scharakteryzowane za pomocą metod chromatograficznych sprzężonych z spektrometrami mas wysokiej rozdzielczości (GC-MS/MS i HPLC-MS/MS). Metody te nie są jeszcze bardzo rozpowszechnione w Polsce, gdyż wymagają specjalistycznego sprzętu i doświadczenia.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Charakterystyka zmian płynności błon komórek osteosarkomy Saos-2 człowieka pod wpływem aneksyny A6 z zastosowaniem proteoliposomów ma znaczenie w tworzeniu nowych narzędzi diagnostycznych różnych stadiów rozwojowych nowotworów. Laurdan 488 jest znacznikiem fluorescencyjnym wrażliwym na lepkość otoczenia i zależnie od stanu fizycznego błony dochodzi do przesunięcia maksimum emisji tego związku, co pozwala określić płynność błony. Jednakże, laurdan jest słabo rozpuszczalny w wodzie i wytrąca się w komórkach, przez co wyniki badań nie są powtarzalne. Dlatego, stworzenie i scharakteryzowanie nowych, wrażliwych na otoczenie, znaczników fluorescencyjnych o podobnych do laurdanu właściwościach spektralnych, ale lepiej rozpuszczalnych i ulegających rozdziałowi w fazach lipidowych, jest niezbędne. Zastosowanie takich znaczników w komórkach osteosarkomy Saos-2 człowieka, zdolnych do mineralizacji i wydzielania pęcherzyków macierzy pozakomórkowej, pomoże rozróżnić etapy różnicowania i rozwoju tego nowotworu kości. Zmiany w płynności błon wiążą się z modyfikacjami ich składu lipidowego, a mapowanie lipidowe całych komórek, błony plazmatycznej i błon organelli jest możliwe z zastosowaniem znaczników fluorescencyjnych. Podsumowując, projekt ma na celu lepsze

poznanie wpływu szeregu czynników na zmianę płynności błon komórkowych komórek nowotworowych, a uzyskane wyniki mogą mieć zastosowanie w poprawie diagnostyki medycznej.

Temat nr 30**WYKORZYSTANIE BIOFILMÓW BAKTERYJNYCH W CIENKOWARSTWOWYCH HYBRYDOWYCH AKUMULATORACH (KONDENSATORACH) WYSOKIEJ MOCY****Nazwa instytucji wiodącej:** Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego**Nazwisko promotora:** prof. dr hab. Paweł Kulesza**Opiekun naukowy:** dr Magdalena Skunik-Nuckowska**Nazwa instytucji partnerskiej:** Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej**Nazwisko 2-go promotora:** prof. dr hab. Władysław Wieczorek**Cel i zakres pracy:**

Celem badań będzie zaprojektowanie, przygotowanie i podjęcie charakterystyki fizykochemicznej nowych biomateriałów hybrydowych uzyskanych na bazie biofilmów bakteryjnych dla potrzeb zastosowania w kondensatorach elektrochemicznych i cienkowarstwowych bateriach (akumulatorach) wysokiej mocy (typu kondensatorów redoks). Koncepcja tworzenia nowych hybrydowych bionieorganicznych materiałów będzie odwoływać się do współczesnych osiągnięć w zakresie chemii nieorganicznej tlenków metali przejściowych, chemii materiałów, w tym grafenu, tlenku grafenu i zredukowanego tlenku grafenu oraz fizykochemii biofilmów bakteryjnych. Prowadzone będą zarówno badania podstawowe (UW) jak i stosowane (PW). Przewiduje się opracowanie metodologii przygotowania i wykorzystania nowej generacji materiałów zdolnych do szybkiej (odwracalnej) propagacji (akumulacji) ładunku.

Interdyscyplinarność:

Projekt jest z pogranicza elektrochemii, chemii materiałów i biochemii i zmierza do opracowania i ewentualnego zastosowania nowej generacji biomateriałów uzyskanych na bazie biofilmów bakteryjnych w elektrochemicznych układach do akumulacji i ewentualnej konwersji energii.

Innowacyjność:

Dotychczasowe doniesienia literaturowe wskazują na możliwość wykorzystania układów bakteryjnych w bioogniwach paliwowych. Fakt, że niektóre biofilmy bakteryjne charakteryzują się bardzo dobrą trwałością fizykochemiczną, zdolnością do szybkiego transportu ładunku, a także właściwościami żelowymi wskazują na możliwości zastosowania w układach typu kondensatorów elektrochemicznych (zawierającymi nanostruktury węglowe) i w cienkowarstwowych bateriach (akumulatorach typu faradajowskiego) wysokiej mocy. Przewidujemy funkcjonalizację materiałów bakteryjnych poprzez kontrolowane domieszkowanie różnymi nanostrukturalnymi materiałami węglowymi, impregnację wybranymi tlenkami metali przejściowych o ieszonym stopniu utlenienia lub związkami koordynacyjnymi charakteryzującymi się szybkim przeniesieniem elektronu. Projekt polega na ścisłej współpracy elektrochemików z chemikami technologami i z biologami.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Zaproponowane badania mogą przyczynić się do opracowania nowych układów elektrochemicznych do akumulacji energii opartych na biofilmach bakteryjnych i przyjaznych środowisku. Opracowywane bio-układy mogą się charakteryzować konkurencyjnymi parametrami pracy (pojemnością, szybkością rozładowania) w porównaniu do układów konwencjonalnych.

Temat nr 32**CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA STRUKTURĘ I WŁAŚCIWOŚCI KRYSZTAŁÓW PRODUKOWANYCH I USUWANYCH PRZEZ ROŚLINY ARMERIA MARTITIMA**

Nazwa instytucji wiodącej: Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
Nazwisko promotora: prof. dr hab. Krzysztof Woźniak
Opiekun naukowy: dr Maria Górna
Nazwa instytucji partnerskiej: Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Nazwisko 2-go promotora: dr hab. Sergiusz Luliński

Cel i zakres pracy:**Interdyscyplinarność:**

Projekt opiera się na połączeniu wiedzy i metod z zakresu biofizyki oraz biologii komórki. Metody biofizyczne (rozwijane w grupie prof. Woźniaka i dr Górnej) pozwolą na zbadanie struktury kompleksów białkowych i oddziaływań białka z ligandami, podczas gdy badania biochemiczne i w komórkach (rozwijane przez grupę prof. Kamińskiej) zostaną wykorzystane do badania oddziaływań i funkcji białka w warunkach fizjologicznych podczas odpowiedzi immunologicznej.

Innowacyjność:

Białko IFIT5 wiąże wirusowe RNA i odgrywa ważną rolę w odporności wrodzonej człowieka, lecz nadal nie zostały opisane żadne białka z nim oddziałujące, ani dalsze losy związanego RNA. Projekt ma na celu identyfikację partnerów białkowych i ligandów RNA czynnika IFIT5 podczas odpowiedzi interferonowej, która jest gorącym tematem badawczym. Następnym krokiem będzie określenie struktury zidentyfikowanych kompleksów zaawansowanymi metodami krystalografii rentgenowskiej lub kriomikroskopii elektronowej – najnowszej dziedziny biologii strukturalnej, która w Polsce dopiero się rozwija. Równoległe będą rozwijane zastosowania białka IFIT5 w biotechnologii do konstrukcji nowych zestawów do zaawansowanych metod biologii molekularnej opierających się o manipulację RNA (kontynuacja projektu LIDER NCBR Dr Marii Górnej).

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM:

Projekt pozwoli na lepsze poznanie procesów odporności przeciwwirusowej człowieka oraz na rozwój dostępu do najnowocześniejszych metod biologii strukturalnej. Zastosowania biotechnologiczne białka IFIT5 mogą pozwolić na usprawnienie metod biologii molekularnej, również w diagnostyce infekcji człowieka.

Temat nr 33**PROJEKTOWANIE STRUKTURALNYCH MOTYWÓW PEPTYDOWYCH DO SELEKCJI NOWYCH RECEPTORÓW O ZNACZENIU BIOLOGICZNYM****Nazwa instytucji wiodącej:** Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej**Imię i nazwisko promotora:** prof. dr hab. Wojciech Wróblewski**Nazwa instytucji partnerskiej:** Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego**Imię i nazwisko ko-promotora:** dr hab. Sławomir Sęk, prof. UW**Cel badań:**

Badania nad rozpoznawaniem analitu przez cząsteczki receptorów są istotnym etapem projektowania warstw receptorowych sensorów chemicznych – prostych urządzeń analitycznych powszechnie stosowanych w nowoczesnych systemach analitycznych, zastępujących drogą oraz skomplikowaną aparaturę pomiarową. Urządzenia takie umożliwiają detekcję wybranych analitów z wysoką selektywnością oraz czułością, przy zachowaniu krótkich czasów analizy.

Celem proponowanego projektu jest zbadanie zdolności koordynacyjnych wybranej biblioteki peptydów pozyskanych na drodze syntetycznej, umożliwiających rozpoznawanie wybranych kationów metali przejściowych i anionów o znaczeniu biologicznym. Wśród badanych związków znajdują się peptydy bioaktywne, zawierające fragmenty sekwencji aminokwasowych białek występujących w organizmach żywych. W ramach pracy doktorskiej zaplanowane są głównie badania elektrochemiczne oraz spektroskopowe, których celem będzie określenie selektywności rozpoznawania analizowanych oligopeptydów, opartych na naturalnych aminokwasach. Przedmiotem szczegółowej charakterystyki będą mieszaniny oligopeptydów (randomizacja), co jest nowatorskim, kombinatorycznym podejściem do poszukiwania nowych peptydów działających jako receptory. Systematyczne badania prowadzone w roztworze, umożliwią wytypowanie selektywnych receptorów wybranych kationów/anionów.

Wyniki przeprowadzonych badań, o charakterze poznawczym, mają także ważny aspekt aplikacyjny, tj. stanowią podstawę opracowania warstw selektywnych sensorów elektrochemicznych: prądowych – poprzez unieruchomienie funkcjonalizowanych peptydów na powierzchni elektrod pracujących oraz potencjometrycznych – poprzez wprowadzenie lipofilowych pochodnych do membran polimerowych. Dodatkowo, określone motywy funkcjonalne zawarte w sekwencjach biologicznych (peptydach występujących naturalnie, stanowiących fragmenty białek) stwarzają m.in. możliwość projektowania nowych leków np. na choroby neurodegeneracyjne. Warto zaznaczyć, że obecnie wśród komercyjnych leków znaczna część substancji aktywnych jest peptydami lub ich analogami przede wszystkim z uwagi na ich mniejszą toksyczność w porównaniu do związków niskocząsteczkowych.

Proponowany projekt związany jest z interdyscyplinarną współpracą zespołów z Wydziału Chemicznego PW i Wydziału Chemii UW. Połączenie doświadczeń grupy prof. Wróblewskiego w dziedzinie elektrochemii peptydów i ich metalokompleksów oraz dr Sęka, specjalizującego się w badaniu zjawisk fizykochemicznych zachodzących na granicach faz, pozwoli na dokładny opis struktury i właściwości otrzymanych receptorów w roztworach i po unieruchomieniu wybranych sekwencji oligopeptydowych na podłożu elektrodowym. Laboratorium fizykochemii powierzchni kierowane przez dr Sęka wyposażone jest w zestaw do badania filmów molekularnych na granicy faz ciecz-powietrze wyposażony w mikroskop kąta Brewstera, spektrometr do badań PM IRRAS, a także mikroskopy STM i AFM użyteczne w obrazowaniu warstw otrzymanych na stałych podłożach. W projekt zaangażowana będzie także grupa prof. Bala z IBB PAN, która od wielu lat prowadzi badania właściwości kompleksotwórczych peptydów biogennych, jak i modelowych peptydów syntetycznych, posiada aparaturę niezbędną do wykonania syntez, oczyszczania i charakterystyki strukturalnej peptydów.

Metodyka badań

Realizacja proponowanego projektu wymaga wykorzystania różnych technik badawczych. Identyfikacja związków otrzymanych na drodze syntezy (z wykorzystaniem dwóch automatycznych syntezyatorów peptydów: klasycznym, 6-liniowym oraz 1-liniowym syntezyatorem mikrofalowym) dokonywana będzie za pomocą spektrometrii mas w

Zakładzie Biofizyki IBB PAN. Według założeń projektu badanie mieszanin peptydów pozwoli w znacznej mierze wyeliminować czasochłonny etap oczyszczenia peptydów. Jeśli jednak okaże się to niezbędne to będzie ono prowadzone metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej w układzie faz odwróconych (RP-HPLC). Charakterystykę struktury syntetycznych pochodnych peptydowych oraz ocenę sposobu koordynacji kationów metali umożliwi spektroskopia dichroizmu kołowego (CD), w zakresie bliskiego i średniego UV (250-400 nm) oraz światła widzialnego (400-800 nm).

Pomiary woltamperometryczne będą prowadzone w Katedrze Biotechnologii Medycznej na Wydziale Chemicznym PW. Ich celem będzie określenie zdolności koordynacyjnych oraz właściwości redoks badanych peptydów i ich kompleksów z badanymi analitami, tworzonych w roztworach, a także po immobilizacji na powierzchni przetwornika (w przypadku wybranych sekwencji peptydowych z badanej biblioteki związków). Techniki potencjometryczne zostaną wykorzystane do wyznaczania wartości stałych protonowania badanych peptydów oraz stałych trwałości tworzonych kompleksów. Techniki membranowe umożliwią natomiast ocenę selektywności rozpoznawania badanych analitów (w układzie dwufazowym) oraz w dalszym etapie projektowanie sensorów potencjometrycznych.

Cennym źródłem informacji o otoczeniu koordynacyjnym centrum metalicznego w badanych kompleksach jest spektroskopia UV-Vis. Wykorzystana zostanie jako technika komplementarna do technik prądowych oraz służąca walidacji danych potencjometrycznych. Techniki mikroskopowe w zespole dr Sęka zostaną zastosowane w szczegółowych badaniach zjawisk fizykochemicznych zachodzących na granicach faz. Wysokorozdzielcze obrazowanie za pomocą mikroskopu sił atomowych (AFM) umożliwi szczegółową analizę topografii warstw funkcjonalizowanych peptydów immobilizowanych na powierzchniach elektrod. Jako komplementarna metoda badawcza, wykorzystana będzie spektroskopia odbiciowa w podczerwieni z modulacją polaryzacji (PM IRRAS), również w sprzężeniu z elektrochemią. Niewątpliwym atutem techniki PM IRRAS jest możliwość badania *in situ* ewentualnych zmian konformacyjnych peptydów zachodzących pod wpływem kompleksowania, a w szczególnych przypadkach, określenia miejsca koordynacji.

Na koniec, ważnym aspektem projektu będzie wprowadzenie technik chemometrycznych do analizy wyników badań kombinatorycznych, randomizowanych mieszanin peptydów. Techniki chemometryczne będą również przydatne w przypadku opracowania sensorów chemicznych o ograniczonej selektywności w tzw. układach multisensorowych, do właściwej interpretacji złożonych sygnałów matrycy czujnikowej.

Temat nr 34**UKŁADY HYBRYDOWE ZBUDOWANE Z NANOKRYSTAŁÓW NIEORGANICZNYCH PÓŁPRZEWODNIKÓW I ORGANICZNYCH LIGANDÓW BIOAKTYWNYCH DO ZASTOSOWAŃ BIOMEDYCZNYCH****Nazwa instytucji wiodącej:** Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej**Nazwisko promotora:** dr hab. inż. Piotr Bujak**Nazwa instytucji partnerskiej:** Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego**Nazwisko ko-promotora:** dr hab. Anna M. Nowicka**Cel i zakres pracy:**

Interdyscyplinarność: Koloidalne nanokryształy nieorganicznych półprzewodników o intensywnej luminescencji cieszą się powodzeniem w wielu dziedzinach życia – dużą rolę odgrywają m.in. w medycynie, elektronice, optyce, czy kosmetologii. Tego typu nanomateriały zbudowane z nieorganicznych nanokrystalicznych rdzeni oraz ligandów stabilizujących można swobodnie przenosić do różnych rozpuszczalników na drodze odpowiedniej modyfikacji ich powierzchni, otwierając tym samym drogę do zastosowań biologicznych i medycznych. W takich przypadkach istotna jest możliwość wprowadzenia hydrofilowych ligandów zapewniających stabilność wodnych dyspersji nanokryształów emitujących światło w zakresie 650 - 900 nm, w którym absorpcja biologicznego tła jest niewielka co umożliwi obrazowanie z dużą rozdzielczością. Przez wiele lat uwagę badaczy skupiały dwuskładnikowe nanokryształy półprzewodników (CdS, CdSe, CdTe, PbS, PbSe) zawierające toksyczne pierwiastki. Obecnie coraz częściej zastępowane są one nanokryształami półprzewodników nie zawierających kadmu i ołowiu.

Innowacyjność: Celem proponowanego projektu jest opracowanie metod otrzymywania układów hybrydowych złożonych z koloidalnych nanokryształów nieorganicznych półprzewodników, nie zawierających toksycznych pierwiastków, oraz bioaktywnych ligandów organicznych do zastosowań biologiczno-medycznych. Tego typu układy mogą stanowić idealny nośnik dla leków, jak i bazę warstw analitycznie aktywnych. Pierwsza część badań dotyczyć będzie opracowania metod otrzymywania hydrofilowych nanokryształów półprzewodnikowych stopowych Ag-In-Zn-S poprzez bezpośrednie wprowadzenie hydrofilowych ligandów na etapie otrzymywania oraz poprzez wymianę ligandów powierzchniowych. Ta część projektu będzie prowadzona na Politechnice Warszawskiej. Następnie otrzymane układy zostaną sprawdzone w roli nośników leków oraz w konstrukcji sensorów. Ta część projektu będzie prowadzona na Uniwersytecie Warszawskim. Ostatnia część badań będzie dotyczyła testów biologicznych uzyskanych systemów. Istotną innowacyjnością prowadzonych badań w tym zakresie jest zastosowanie nanokryształów stopowych Ag-In-Zn-S oraz przetestowanie szeregu bioaktywnych molekuł nie wykorzystywanych dotychczas w tym zakresie. W ramach prowadzonych wstępnych wspólnych badań dotyczących otrzymywania układów hybrydowych złożonych z hydrofilowych nanokryształów Ag-In-Zn-S, transferyny i doksorubicyny powstała praca: „*Stable nanoconjugates of transferrin with alloyed quaternary nanocrystals Ag-In-Zn-S as a biological entity for tumor recognition*” opublikowana w *Nanoscale* (2018, 10, 1286).

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM: Jednym z większych wyzwań medycyny jest obecnie skuteczne zwalczanie zagrożeń cywilizacyjnych, w tym chorób nowotworowych, które zajmują drugie miejsce na liście przyczyn umieralności wywołanych chorobami niezakaźnymi. Główną przyczyną niepowodzeń klasycznej terapii przeciwnowotworowej jest zbyt późne zdiagnozowanie problemu i / lub zjawisko oporności na klasyczne formy leków. Zatem wciąż poszukiwane są nowe formy leków, jak i tanie narzędzia pozwalające na szybką diagnostykę pacjenta.

Temat nr 35**SYSTEMY DETEKCYI OPARTE NA ZWIĄZKACH SPECYFICZNIE ODDZIAŁUJĄCYCH Z KOMÓRKAMI CZERNIAKA Z MUTACJĄ BRAF****Nazwa instytucji wiodącej:** Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego**Imię i nazwisko promotora:** dr hab. Anna M. Nowicka**Opiekun naukowy:** dr Agata Kowalczyk**Nazwa instytucji partnerskiej:** Wydział Chemiczny politechniki Warszawskiej**Imię i nazwisko ko-promotora:** dr hab. inż. Tomasz Kobiela

Interdyscyplinarność: Diagnostyka laboratoryjna pełni istotną rolę w medycynie i jest integralną częścią procesu leczenia. Wyniki badań laboratoryjnych są narzędziem pomocnym nie tylko w rozpoznaniu choroby, ale także pozwalają na prognozowanie rozwoju schorzenia i dobór terapii leczenia. Proponowany projekt jest odpowiedzią na zapotrzebowanie diagnostyki medycznej na systemy identyfikacji markerów czerniaka z mutacją *BRAF*. Wartość naukowa i poznawcza projektu posiada również charakter aplikacyjny, gdyż zaproponowane systemy detekcji testowane będą na próbkach rzeczywistych pozyskanych od pacjentów w ramach współpracy ze Świętokrzyskim Centrum Onkologii.

Innowacyjność: Celem proponowanego projektu jest opracowanie nowatorskich bezznacznikowych systemów detekcji mutacji *BRAF* w czerniaku. Białko *BRAF* to enzym z grupy kinaz, biorący udział w przekazywaniu sygnału wzrostu i podziału komórki. Mutacja *BRAF* powoduje niekontrolowany wzrost i podziały prowadzące do procesu nowotworzenia. Wykrycie mutacji *BRAF* polega na analizie genomowego DNA tkanki nowotworowej. Celem niniejszego projektu jest opracowanie systemów detekcyjnych opartych na specyficznym oddziaływaniu wybranych związków z białkiem *BRAF* (inhibitory kinaz oraz uwalniane z komórek nowotworowych, krążące DNA (cfDNA)). Badania z wykorzystaniem komórek czerniaka z mutacją *BRAF* zostaną przeprowadzone na Politechnice Warszawskiej, natomiast część związana z opracowaniem systemów detekcji na Uniwersytecie Warszawskim.

"Od Chemii do Bioinnowacji dla lepszego życia": Czerniak stanowi zaledwie niewielki procent (ok. 5%) wszystkich nowotworów złośliwych skóry, niestety o najniższej przeżywalności, jest on odpowiedzialny za 80% wszystkich zgonów wywołanych złośliwymi nowotworami dermatologicznymi. Realizacja tego projektu może pomóc we wczesnym wykrywaniu czerniaka i dodatkowo co najważniejsze pomóc w racjonalizacji wydatków na jego leczenie.

Temat nr 38**POCHODNE AMINOWE I NITROKSYLOWE JAKO ELEMENTY HYBRYDOWYCH ANTYOKSYDANTÓW I ZNACZNIKÓW MOLEKULARNYCH STRESU OKSYDACYJNEGO – BADANIA W UKŁADACH MODELOWYCH ORAZ W KOMÓRKACH****Nazwa instytucji wiodącej:** Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego**Nazwisko promotora:** prof. dr hab. Grzegorz Litwinienko**Nazwa instytucji partnerskiej:** Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN**Nazwisko 2-go promotora:** dr hab. Anna Bielak-Żmijewska**Cel i zakres pracy:**

Częstotliwość niepożądanych reakcji przebiegających z udziałem rodników nadtlennokowych i hydroksyloowych nasila się w miarę postępującego starzenia organizmu, przyczyniając się do charakterystycznego dla podeszłego wieku przewlekłego stanu zapalnego oraz zwiększonego ryzyka występowania tzw. chorób wieku podeszłego, w tym układu sercowo-naczyniowego i neurodegeneracyjnych. Regulacja zawartości wolnych rodników oddziałujących na komórki i biomembrany mają kluczowe znaczenie w powstrzymaniu niepożądanych zmian, dlatego jednym z głównych wyzwań tego obszaru badań jest połączenie wiedzy o fizycznych i chemicznych właściwościach antyoksydantów z możliwością ich zastosowania w układach biologicznych. Celem pierwszego etapu badań jest poznanie mechanizmu reakcji z rodnikami (przeniesienie elektronu, oderwanie atomu wodoru, addycja rodnika a do cząsteczki antyoksydanta) i korelacja antyrodnikowych właściwości pochodnych aminowych oraz nitroksyloowych substancji z ich strukturą i lokalizacją. W kolejnym etapie pochodne azotowe zostaną owalencyjnie połączone z modelowymi antyoksydantami fenolowymi (np. tokoferol, rezweratrol, katechole) lub z nanocząstkami, co doprowadzi do stworzenia antyoksydantów hybrydowych. W antyoksydantach takich reagować może część fenolowa lub część aminowa (albo nitroksylowa) wg alternatywnych mechanizmów zależnych od lokalizacji, stanu protonowania lub rodzaju atakujących rodników. Obydwie fazy badań zrealizowane zostaną w grupie badawczej prof. dr hab. Grzegorza Litwinienko (Wydział Chemii UW). Grupa ma doświadczenie w badaniu mechanizmów reakcji rodnikowych, syntezie antyoksydantów i badaniu ich aktywności oraz w syntezie i badaniu nanocząstek metalicznych i niemetalicznych. W części trzeciej zostaną wykonane badania cytotoxycywności wyselekcjonowanych związków hybrydowych oraz nonocząstek (analizowana będzie zdolność do proliferacji, odsetek komórek apoptotycznych oraz poziom wolnych rodników w komórce). Kolejnym etapem będzie analiza skuteczności zaproponowanych antyoksydantów hybrydowych w regulacji procesów komórkowych w warunkach indukowanego stresu oksydacyjnego, badany będzie poziom wolnych rodników oraz enzymów odpowiedzialnych za ochronę antyoksydacyjną (SOD, katalaza, sirtuiny, HO-1), a także wpływ antyoksydantów hybrydowych na ochronę przed uszkodzeniami zarówno pęknięciami jednej nici jak i podwójnej helisy DNA. W zaproponowanym układzie H₂O₂ indukuje starzenie komórkowe, dlatego planujemy sprawdzić, czy podanie zaproponowanych związków może ochronić komórki przed starzeniem. W Pracowni Molekularnych Podstaw Starzenia jest pełen zakres możliwości do wykonania tego typu badań.

Metodyka badań: W projekcie planowane jest stosowanie szeregu technik: badania kinetyki utleniania w układach heterogenicznych (liposomy, emulsje lipidowe) za pomocą elektrody tlenowej typu Clarka oraz badanie kinetyki reakcji z rodnikami modelowymi techniką zatrzymanego przepływu (stopped-flow), eksperymentalne wyznaczenie parametrów termodynamicznych oddziaływania antyoksydantów i nanocząstek z lipidami (metody mikrokalorymetryczne - izotermiczne miareczkowanie kalorymetryczne). W części biologicznej analiza przeprowadzona będzie na komórkach prawidłowych (ludzkie komórki mięśni gładkich aorty i fibroblasty skóry). Analiza wpływu cytotoxycywnego będzie badana poprzez test inkorporacji BrdU (ocena zdolności do replikacji DNA), analizy liczby komórek w hodowli, testu MTT oraz przy użyciu metod cytometrii przepływowej (7AAD/Aneksyna). Poziom wolnych rodników będzie analizowany cytometrycznie przy użyciu sondy DCF. Uszkodzenia DNA będą analizowane poprzez wizualizację skupisk gama H2AX i 53BP1 oraz 8-oksoguaniny. Poziom enzymów odpowiedzialnych za ochronę antyoksydacyjną będzie badany metodą Western blot (sirtuiny, dysmutaza ponadtlenkowa, oksygenaza hemowa). W komórkach traktowanych H₂O₂ i antyoksydantami będą

analizowane markery starzenia takie jak: zależna od starzenia beta galaktozydaza, inhibitory cyklu komórkowego (p16 i p21), białko p53 oraz wybrane markery stanu zapalnego (IL-6, IL-8). Wszystkie techniki są rutynowo stosowane w Pracowni Molekularnych Podstaw Starzenia.

Interdyscyplinarność: Projekt stanowi połączenie fizycznej chemii organicznej, fizykochemii procesów rodnikowych, kinetyki chemicznej, elementów syntezy organicznej, oraz biologii eksperymentalnej.

Innowacyjność: Rezultatem projektu będzie nowa klasa antyoksydantów hybrydowych, łączących cechy fenoli oraz substancji organicznych zawierających azot. Przypuszczalnie, antyoksydanty takie będą reagować wg różnych mechanizmów, zależnie od poziomu stresu oksydacyjnego, rodzaju powstających rodników lub nierodnikowych reaktywnych form tlenu i azotu.

Powiązanie z projektem TRI-BIO-CHEM: Projekt wpisuje się w zakres TRI-BIO-CHEM. Podjęta tematyka dotyczy zrozumienia molekularnego działania substancji chemicznych zapobiegających rodnikowej degradacji biocząsteczek oraz zaprojektowania przeciwutleniacza działającego w sposób optymalny, co może się przyczynić do zapobiegania/ przeciwdziałania rozwojowi niektórych chorób cywilizacyjnych. Ponadto, doktorant realizujący ten interdyscyplinarny projekt zdobędzie kompetencje oczekiwane od specjalisty zdolnego do podjęcia pracy zawodowej lub kontynuowania kariery naukowej związanej chemią i biologią.

Temat nr 40**ZASTOSOWANIE UPORZĄDKOWANYCH WARSTW REDUKOWANEGO TLENKU GRAFENU I NANOCZĄSTEK METALI SZLACHETNYCH DO WYKRYWANIA SUBSTANCJI BIOLOGICZNYCH ZA POMOCĄ WZMOCNIONEJ POWIERZCHNIOWO SPEKTROSKOPII RAMANA (SERS)****Nazwa instytucji wiodącej:** Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego**Nazwisko promotora:** dr hab. Barbara Pałys, prof. UW**Nazwa instytucji partnerskiej:** Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej**Nazwisko 2-go promotora:** prof. dr hab. Władysław Wieczorek**Nazwisko opiekuna naukowego:** dr Grażyna Zofia Żukowska**Cel i zakres pracy:**

Redukowany tlenek grafenu (RGO) podobnie jak grafen posiada wiele interesujących właściwości fizykochemicznych, do których należą zdolność do wygaszania fluorescencji oraz zdolność do wzmacniania widm ramanowskich poprzez wkład chemiczny do efektu SERS. Bezspreczną zaletą RGO w porównaniu do grafenu jest obecność tlenowych grup funkcyjnych, które umożliwiają przyłączanie związków chemicznych, enzymów lub nanocząstek metali do powierzchni RGO. Dzięki obecności grup tlenowych RGO jest hydrofilowy w przeciwieństwie do grafenu. Dzięki zastosowaniu elektrochemicznej redukcji warstw GO na powierzchniach przewodzących można kontrolować ilość grup powierzchniowych RGO. W poprzednich pracach grupy B. Pałys wykazano, że pozostawienie części grup powierzchniowych ma znaczenie dla aktywności enzymów unieruchomionych na powierzchni elektrod oraz na właściwości elektrokatalityczne kompozytów RGO z nanocząstkami złota. Kontrolowanie hydrofilowości powierzchni poprzez elektrochemiczną redukcję tlenku grafenu wpływa na adsorpcję wielu cząsteczek, co można wykorzystać na przykład do poprawy selektywności oznaczeń analitycznych. SERS jest uznaną metodą analityczną umożliwiającą wykrywanie niemal pojedynczych cząsteczek analitu. Powodem, dla którego SERS nie wypiera wciąż innych metod analitycznych jest względnie słaba odtwarzalność i stabilność materiałów wzmacniających widma ramanowskie. Kolejnym ograniczeniem SERS jest często znaczne tło od fluorescencji – istotne zwłaszcza w badaniach próbek biologicznych. RGO może znacznie poprawić stabilność podłoża SERS oraz wydajnie zmniejszyć fluorescencję.

Celem pracy doktorskiej jest zaprojektowanie warstw złożonych redukowanego tlenku grafenu oraz nanocząstek metali szlachetnych umożliwiających ilościowe oznaczanie związków o znaczeniu biologicznym. Warstwy będą otrzymywane wykorzystując tlenek grafenu otrzymywany metodą Hummersona-Offemana oraz modyfikacje chemiczne tego materiału posiadające tiolowe lub aminowe grupy funkcyjne. Do osadzania uporządkowanych warstw RGO będziemy stosować stałe podłoża modyfikowane polielektrolitami.

Zamierzamy stosować elektrochemiczną redukcję tlenku grafenu w celu kontrolowania rodzajów i ilości grup funkcyjnych na powierzchni. Otrzymane warstwy RGO będą stanowiły podłoże dla osadzania nanocząstek metalicznych. Systematyczne badania wpływu składu powierzchniowego RGO na osadzanie nanocząstek i wzmocnienie SERS przyczynią się do zaprojektowania podłoża SERS charakteryzujących się dużymi wartościami wzmocnienia SERS oraz dużą trwałością. Warstwy będą charakteryzowane za pomocą mikroskopii elektronowej, XPS, spektroskopii w podczerwieni, Ramana oraz metod elektrochemicznych. Badania te będą prowadzone na Wydziale Chemii UW, który dysponuje aparaturą badawczą niezbędną do prowadzenia badań części badań oraz na Wydziale Chemicznym PW, gdzie doktorant będzie miał możliwość skorzystania z aparatury niedostępnej na Wydziale Chemii UW. Proponowany projekt pracy doktorskiej wymaga połączenia badań podstawowych nad właściwościami tlenku grafenu prowadzonymi na Wydziale Chemii UW oraz otrzymywania i badania właściwości fizykochemicznych warstw oraz badań ramanowskich materiałów elektrodowych prowadzonych na Wydziale Chemicznym PW.

W wyniku realizacji projektu powstaną innowacyjne nie-enzymatyczne czujniki do wykrywania substancji o znaczeniu biologicznym (na przykład kwas sialowy, glukoza, H_2O_2). Czujniki te mogą zostać wykorzystane do badań płynów ustrojowych do wykrywania patogenów lub metabolitów świadczących o zmianach chorobowych.

Metoda SERS jest konkurencyjna w tego rodzaju oznaczeniach ze względu na dużą czułość, uniwersalność (analit nie musi mieć właściwości fluorescencyjnych) oraz szybkość oznaczenia.