

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU (W JĘZYKU POLSKIM)

Obecnie istnieje duże zainteresowanie wykorzystaniem nanocząsteczek metalicznych przy tworzeniu i projektowaniu bardzo czułych i specyficznych biosensorów oraz przy formowaniu powierzchni powłok ochronnych różnorodnych elementów metalicznych stosowanych w dziedzinie implantacji (laryngologia, kardiologia, ortopedia, czy stomatologia), które po wprowadzeniu do organizmu pacjenta oddziałują ze składnikami płynów ustrojowych (np. surowicy krwi). Dzięki odpowiedniemu doborowi nano- i mikrostruktur wytworzonych warstw powierzchniowych, a także składowi implementowanych do tych warstw pierwiastków, można uzyskać powłoki nie tylko biogodne, ale także powłoki o selektywnej aktywności biologicznej (chemicznej) w stosunku do wybranych związków, jakie będą oddziaływały (procesy adsorpcji i desorpcji) z daną powierzchnią (reakcje na granicy faz ciało stałe/roztwór). Z tych powodów, zrozumienie procesów oddziaływań zachodzących na granicy faz metal/roztwór stanowi jeden z podstawowych nurtów badań biochemicznych i biotechnologicznych. Ponieważ biotechnologia dotyczy badań procesów zachodzących w skali cząsteczkowej lub komórkowej, struktura i własności powierzchni metalicznych muszą być poznane i kontrolowane w tejże skali. Z tego względu najczęściej stosowanymi biosensorymi są nanocząsteczki metali otrzymywane metodami chemicznymi i ablacji laserowej w roztworach wodnych w warunkach kontrolowanych oraz homogenicznie porowate powierzchnie metali.

Niniejszy projekt badawczy wpisuje się w powyższą tematykę i ma za zadanie wypełnić podstawową lukę w systematycznych badaniach nad zjawiskiem adsorpcji związków biologicznie czynnych, która zachodzi na powierzchni styku metal/roztwór. Odzwierciedleniem tej luki jest brak informacji na temat czynników strukturalnych i właściwości związków (wpływu struktury drugorzędowej, zawad sferycznych, kwasowości, hydrofobowości i hydrofilowości czy aromatyczności, jako czynników modyfikujących własności peptydów; izomerii konstytucyjnej (*o*-, *m*- i *p*-)), czynników środowiskowych (pH i siły jonowej roztworu), stężenia, czy też rodzaju użytego biosensora (wpływ wielkości ziaren metalu lub porowatości, implementacji innymi metalami, czy korozji) determinujących ten proces dla danego związku lub grupy związków.

Zasadniczym zadaniem projektu jest wykazanie skutków przyczynowych pomiędzy strukturą związku biologicznie aktywnego, a jego aktywnością w procesach adsorpcji na granicy faz ciało stałe/roztwór.

Do grupy peptydów stanowiących przedmiot zainteresowania należą neuroprzekazniki endogenne, które wywierają różnorodną odpowiedź fizjologiczną łącząc się z receptorami błonowymi sprzężonymi z białkiem G (GPCR). Receptory te występują w bardzo dużym zagęszczeniu na powierzchni tkanek rakowych, takich jak np. drobnokomórkowych płuc (SCLC) (85 – 100%), glejaka wielopostaciowego (85%), żołądka, trzustki (75%), czy prostaty (62 – 100%). W związku z tym receptory GPCR wykorzystywane są jako markery zmian patologicznych we wczesnej diagnozie raka, czy w badaniach nad leczeniem i obrazowaniem tkanek rakowych przy wykorzystaniu syntetycznych peptydowych agonów i antagonistów tychże receptorów. Niektóre peptydowe agony GPCR uważane są za czynniki wywołujące efekt wzrostu komórek neoplastycznych. Mechanizm tego procesu wciąż jest niejasny. Jakkolwiek, co niezmiernie ważne, mechanizm ten blokowany jest przez białka antagonistyczne do receptorów GPCR. W związku z tym, liczne badania skoncentrowane są na poszukiwaniu analogów tych peptydów, które wykazują wysokie powinowactwo do tych receptorów i antagonistyczne własności lub obniżone własności agonistyczne względem tych receptorów. Dzięki takim własnościom odpowiednio zmodyfikowane neurotransmitery mogą skutecznie konkurować z natywnymi peptydami, albowiem łącząc się preferencyjnie z receptorami GPCR blokują te receptory nie wywołując ich reakcji. Poznanie zatem adsorpcji zachodzącej na granicy faz ciało stałe/roztwór dla szeregu neuroprzekazników i ich analogów jest niezwykle ważne z punktu widzenia wyjaśnienia i określenia roli każdego aminokwasu w pełnionej przez niego funkcji w tym procesie.

W tym celu zostaną zsyntezowane specjalnie zaprojektowane neurotransmitery otrzymane w wyniku modyfikacji łańcucha peptydowego (wycięcie aminokwasu lub modyfikacje retro-inverso), analogi ze zmodyfikowanym wiązaniem peptydowym i analogi modyfikowane w części C-końcowej peptydu, które to następnie zostaną zaadsorbowane na różnorodnych powierzchniach metalicznych. Procesy adsorpcji zostaną opisane przy zastosowaniu technik powierzchniowo wzmocnionego efektu Ramana (SERS), efektu Ramana wzmocnionego ostrzem (TERS) i powierzchniowo wzmocnionej odbiciowej absorpcji w podczerwieni (SEIRA). Charakterystyka morfologii powierzchni metalicznych zostanie wykonana przy wykorzystaniu mikroskopu sił atomowych (AFM), elektronowego mikroskopu skaningowego (SEM) i/lub dyfraktometrii rentgenowskiej (XRD). Dla wybranych analogów badanych neuroprzekazników zostanie określona aktywność biologiczna.

Badania proponowane w tym projekcie wpisują się znakomicie w priorytetową tematykę obszarów badawczych „Choroby cywilizacyjne, nowe leki oraz medycyna regeneracyjna” i „Nowoczesne technologie materiałowe” (Krajowy Program Badań Naukowych”, Załącznik do uchwały nr 164/2011 z dnia 16 sierpnia 2012 r., Rady Ministrów).