

VÝROČNÍ ZPRÁVA

2006

Ústavu makromolekulární chemie
AV ČR

LEDEN 2007

Výroční zpráva Ústavu makromolekulární chemie AV ČR za rok 2006

1. Vědecká činnost pracoviště a uplatnění jejích výsledků

a) stručná charakteristika vědecké činnosti pracoviště

Těžištěm výzkumu v ÚMCH AV ČR byly v roce 2006 v souladu s výzkumným záměrem AVOZ400500505 tři hlavní směry polymerní vědy: příprava a studium vlastností biomakromolekulárních systémů, studium dynamiky a samoorganizace molekulárních a nadmolekulárních systémů v polymerech a příprava, charakterizace a aplikace nových polymerních systémů s řízenou strukturou a vlastnostmi. Pracovníci ústavu řešili nebo se podíleli na řešení osmi projektů podporovaných granty Evropského společenství a řady projektů podporovaných různými zahraničními i tuzemskými institucemi jak formou výzkumných grantů, tak smluv. Dále se podíleli na činnosti tří výzkumných center MŠMT, řešili tři projekty cíleného výzkumu a vývoje AV ČR, čtyři projekty v rámci programu Nanotechnologie pro společnost, čtyři projekty v rámci Národního programu výzkumu II, 21 projektů podporovaných GA AV ČR, 28 projektů podporovaných GA ČR, jeden projekt v rámci tematického programu Informační společnost, 13 grantů financovaných ministerstvem ČR a 11 grantů financovaných MŠMT v rámci programu dvoustranné mezinárodní spolupráce KONTAKT.

b) výčet několika nejdůležitějších výsledků vědecké činnosti a jejich aplikací

V oblasti *biomakromolekulárních systémů* jsme s použitím biodegradovatelných vysokomolekulárních roubovaných kopolymerů *N*-(2-hydroxypropyl)methakrylamidu jako nosičů kancerostatik cílených na pevné nádory připravili polymerní lékovou formu kancerostatika doxorubicinu, která umožňuje kombinaci dvojího účinku cytostatika na nádorovou buňku. In vivo testy protinádorové aktivity prokázaly mimořádně efektivní účinek tohoto léčiva při léčbě nádorů u myší (B,C). Dokončili jsme studium lineárních rozpustných a supramolekulárních micelárních systémů umožňujících dopravu cytostatika doxorubicinu do kostní nádorové tkáně. V modelových podmínkách systémy založené na statistických HPMa kopolymerech a telechelickém polyethylenoxid-*blok*-polypropylenoxid-*blok*-polyethylenoxidu směřované hydroxybisfosfonátovými skupinami prokázaly vysoce efektivní a specifickou vazbu na hydroxyapatit jako model kostní nádorové tkáně a následné uvolňování léčiva z nosiče rychlostí kontrolovanou pH prostředí. (B,C)

Připravili jsme několik typů polymerních nosičů s imobilizovaným avidinem pro buněčné kultivace. Potvrdili jsme přitom platnost pracovní hypotézy, že na imobilizovaný avidin lze pomocí komplexu avidin-biotin připojit vhodný biotinylovaný bioaktivní motiv, který vede k lepší adhezi a proliferaci buněk. Zároveň jsme prokázali, že vliv inkorporovaného bioaktivního motivu se uplatňuje pouze v určitých mezích povrchových vlastností. (B)

Připravili jsme také sérii amfifilních blokových kopolymerů poly(laktid)/poly(ethylénoxid) v širokém rozsahu délek a vzájemných poměrů obou bloků a prostudovali jsme jejich adsorpci ze selektivního rozpouštědla na povrch poly(laktidu). Pomocí ATR FTIR spektroskopie byly zjištěny kvantitativní závislosti mezi dosahovanou hustotou řetězců adsorbovaných kopolymerů a jejich molekulárními parametry. Na příkladu sérového albuminu, jako modelového proteinu, byl vyhodnocen vliv adsorbované vrstvy kopolymerů na následnou adsorpci proteinů k povrchu poly(laktidu). Výsledky prokázaly, že adsorpcí blokových kopolymerů ze selektivního rozpouštědla lze účinně modifikovat povrchy kompatibilních polymerů. Získané poznatky budou dále využity pro přípravu biomimetických materiálů pro regenerativní medicínu. (B)

Vyvinuli jsme technologii řízené přípravy fibrinových sítí umožňující povrchovou modifikaci syntetických skeletů určených pro tkáňové inženýrství tenkou vrstvou fibrinového gelu s regulovatelnou tloušťkou. Touto novou technologií lze povlékat povrchy pórů v polymerních

materiálech tak, aby byl v pórech zachován volný prostor pro migraci a proliferaci buněk. Povlaky efektivně zlepšovaly adhezi a růst buněk cévního endotelu na povrchu polymerů. Vynález „Způsob přípravy regulovaných vrstev fibrinu na pevných površích“ byl přihlášen k patentové ochraně v prosinci 2006. (C, B)

Při studiu *dynamiky a samoorganizace molekulárních a nadmolekulárních systémů v polymerech* jsme ukázali, že uspořádaná povrchová struktura tenkých vrstev blokového kopolymeru oktystyrenu nebo fluorostyrenu a butylmethakrylátu nebo metylmethakrylátu se zviditelní po jejich vystavení parám rozpouštědel silně selektivních pro jeden z obou bloků pokud se oba bloky významně liší teplotou skelného přechodu. (B)

Při studiu interakce mezi *poly(4-vinylfenolem)* a *poly(4-vinylpyridinem)* o různých polymerizačních stupních jsme kombinací různých technik NMR a kvantově chemických výpočtů poprvé našli a kvantitativně prokázali dvojrozměrnou kooperativitu vodíkových vazeb vyššího řádu. Na základě předpokladu proximitního efektu realizovaných vazeb jsme navrhli úspěšný matematický model této kooperace. (B)

Mnohostěnné uhlíkové nanotrubičky byly povrchově modifikovány tenkou vrstvou polyanilinu (desítky nanometrů). Nanotrubičky pokryté vodivým polymerem jsou, na rozdíl od výchozího substrátu, hydrofilní a mají dobrou elektronovou vodivost. Tyto materiály jsou vyvíjeny jako elektrody pro palivové články. (B)

V oblasti přípravy *nových polymerních systémů s řízenou strukturou a vlastnostmi* jsme při komplexní charakterizaci povrchové tvrdosti hybridních nanokompozitních organicko-anorganických nátěrových filmů od sub-mikronové až po makroskopickou úroveň zjistili, že tvrdost těchto materiálů silně závisí na stavu, ve kterém se materiál při analýze nachází (skelném, kaučukovitém nebo v oblasti skelného přechodu). Ve spolupráci se ZČU Plzeň a SVUOM Praha jsme vypracovali tři metody analýzy tvrdosti. Všechny tři metody vedou k závěru, že nejvyšší tvrdost vykazují vzorky nalézající se v oblasti skelného přechodu. (B,C)

Připravili jsme sesíťované kapalně-krystalické polyurethany s mesogenními skupinami v bočních řetězcích tvořené kapalně-krystalickými dioly, diisokyanáty a trioly. Nalezli jsme teplotní závislosti kapalně-krystalických přechodů ze smektického do izotropního stavu v závislosti na složení polymerizační směsi. Vysvětlili jsme závislost průběhu síťujících reakcí na koncentraci mesogenních skupin a popsali jsme kalorimetrické, dielektrické a dynamicko-mechanické chování lineárních polymerů i vytvrzených sítí a projevy kapalně krystalických přechodů na fyzikální vlastnosti polymerů a sítí. Výsledky objasnil vliv silných fyzikálních interakcí mesogenních skupin na strukturu a fyzikální chování kapalně-krystalických polyurethanů. (B)

Fosfonátové komplexy s magnetickými Fe částicemi a navázanou aminoskupinou jsme převedli na polymerizovatelnou formu reakcí aminoskupiny s 3-isopropenyl- α,α -dimethylbenzyl isokyanátem anebo s akryloylchloridem. Následnou radikálovou kopolymerizací s methylmethakrylátem jsme magnetické částice pokryli kovalentně vázanou vrstvou hydrofobního PMMA a kopolymerizací s *N*-(2-hydroxypropyl)methakrylamidem kovalentně vázanou vrstvou polymeru hydrofilního. (B, C)

Byly nalezeny nové stabilizující povlaky superparamagnetických nanočástic připravených srážením Fe(II) a Fe(III) solí v bazickém prostředí. Povlaky na bázi polyaminokyselin, popř. cukrů, umožnily značit živé buňky nanočásticemi překvapivě podstatně účinněji než komerčně používaná činidla. Účinnost značení závisela na molární hmotnosti polyaminokyseliny. Postup modifikace povrchu nanočástic, který byl přihlášen k patentové ochraně, prokázal v porovnání s dosud používanými látkami nejen vyšší účinnost *in vitro* značení různých typů, jak lidských, tak i potkaních, buněk, ale i jejich vyšší životaschopnost. Nové nanočástice se tak jeví jako velice slibný materiál vhodný pro značení zejména kmenových buněk, které mají značný

potenciál umožnit, po implantaci do nemocného organismu, léčbu některých závažných onemocnění. (C)

Připravili jsme homogenní membrány pro palivové články na základě sulfonovaných aromatických polymerů a heterogenní membrány, v nichž jsou malé částice sulfonovaného polymeru rozptýleny v matrici z polyolefinu. Heterogenní membrány předčí z hlediska stability v agresivním prostředí všechny homogenní membrány s výjimkou perfluorovaných a přitom jsou výrobně velmi jednoduché. (B, C)

Připravili jsme serii nových interkalátů fosforečnanu vanadylu s hosty obsahujícími kyslík jako donorový atom a interkalátů alfa modifikace dihydrogenfosforečnanu zirkoničitého s toluidiny. S využitím molekulárního modelování pomocí programů SUPRAMOL a Cerius² bylo navrženo uspořádání molekul dimethylsulfoxidu v mezivrstvách prostoru fosforečnanu vanadylu, které dobře koresponduje s výsledky práškové RTG strukturní analýzy a s výsledky infračervené spektroskopie. (C)

c) nejvýznamnější popularizační aktivity pracoviště

Pracovníci ústavu přednesli řadu přednášek při letních praktických kurzech v Nových Hradech a při dalších akcích pořádaných v rámci projektu Otevřená věda. V rámci tohoto projektu v laboratořích ústavu pracovalo několik studentů gymnázií, kteří pak získané výsledky prezentovali na studentských vědeckých konferencích.

V projektu České televize „České hlavy“ vystoupili Z. Kruliš (výsledky z oblasti recyklace plastů), M. Šlouf (Čeští vědci zlepšují kloubní náhrady), F. Rypáček, H. Studenovská a K. Mulinková (výsledky získané při přípravě polymerních struktur pro regeneraci kostí), M. Bleha (polymerní membrány). Pracovníci laboratoře NMR spektroskopie pevného stavu prezentovali výsledky získané v oblasti NMR krystalografie, prezentována byla i laboratorní cvičení, která pro studenty Gymnázia Nad alejí připravují pracovníci ústavu již po řadu let.

K. Ulbrich se podílel na přípravě článků publikovaných v časopise „21 století“, „Řízené střely“ (únor 2006), v časopise Respekt „Věda v zemi černých děr“ (9. – 14. květen 2006), v Medical Tribune č. 21 „Co mohou přinést objevy z nanosvěta“ (19.6.2006) a vystupoval v pořadu ČT1 „Sama doma“ (29.5.2006). S. Nešpůrek publikoval popularizační článek v časopise Pokroky matematiky, fyziky a astronomie. Historické souvislosti a milníky NMR spektroskopie byly shrnuty v textu „Minulost a současnost NMR spektroskopie – pohled do nitra molekul i člověka“, který byl přijat k publikaci v časopisu Chemické listy.

Pro akci „Věda v ulicích“ připravili pracovníci ústavu prezentaci na téma „Nanovlákná pro biomedicínální aplikace“ a přednesli dvě přednášky v rámci Týdne vědy a techniky AV ČR 2006.

V roce 2006 se uskutečnila premiéra dokumentárního filmu Otto Wichterle zaměřeného na historii vynálezu hydrofilních měkkých kontaktních čoček, na jehož přípravě se pracovníci ústavu podíleli. Producentem filmu byla společnost Armada films, která ho natáčela ve spolupráci s Českou televizí a televizí ARTE France. Na základě dohody o spolupráci se pracovníci ústavu podílí na činnosti České kontaktologické společnosti.

Pracovníci ústavu pomáhali s organizací odborné konference Masarykovy střední školy chemické, Praha 1, Křemencova, která je již po řadu let pořádána v ústavní posluchárně.

d) domácí a zahraniční ocenění zaměstnanců pracoviště

S. Kukla získal 2. místo v soutěži Cena za chemii 2006 organizovanou Francouzským velvyslanectvím ve spolupráci s firmou Rhodia pod záštitou J.-M. Lehna, nositele Nobelovy ceny. T. Etrych získal Cenu Josefa Hlávky v kategorii mladých vědeckých pracovníků, udělovanou Nadáním Josefa, Marie a Zdeňky Hlávkových (listopad 2006). P. Kratochvílovi

byla rektorem VŠCHT Praha udělena Medaile Emila Votočka za zásluhy o rozvoj vědy a techniky. J. Brus získal Prémii Otto Wichterle 2006.

e) další specifické informace o pracovišti, o změnách v jeho struktuře a vědecké orientaci, o výsledcích atestací a o překážkách a problémech v činnosti pracoviště atd.

V únoru 2006 bylo uspořádáno tradiční čtyřdenní kolokvium organizované formou ústavní konference za účasti hostů ze spolupracujících organizací, na kterém byly prezentovány výsledky získané při řešení výzkumných projektů v roce 2005. Vědecko-informační středisko ústavu organizovalo pravidelné cykly přednášek našich i mimoústavních pracovníků.

V průběhu roku byl tým V. Cimrové zařazen do Pracovní skupiny speciálních polymerů Oddělení bioanalogických a speciálních polymerů, čímž došlo k posílení tematiky elektroluminiscenčních polymerů a jevů v tomto oddělení a do budoucna byly vytvořeny lepší podmínky pro její ucelené řešení.

Ve druhé polovině roku byla značná část pracovní kapacity vedoucích pracovníků věnována přípravám na přechod ústavu do kategorie veřejných výzkumných institucí.

2. Vědecká a pedagogická spolupráce pracoviště s vysokými školami

a) nejvýznamnější vědecké výsledky pracoviště vzniklé ve spolupráci s vysokými školami

Společný výzkum s Fakultou technologickou Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně prokázal, že specifická nukleace izotaktického polypropylenu snižuje jeho citlivost na UV záření. Tento výsledek jsme vysvětlili zvýšeným rozptylem UV světla na beta sférolitech.

Ve spolupráci s Katedrou mechaniky Stavební fakulty ČVUT jsme vyvinuli (a patentovali) postup přípravy kompozitu složeného z polycykloolefinu, radiačně sesíťovaného elastomeru, a uhlíkových vláken, který je vhodný pro výrobu skeletálních náhrad.

Ve spolupráci s Fakultou chemickou VUT Brno jsme našli transformační vztahy pro elektrické veličiny v oblasti fraktálních struktur a aplikovali je na teorii injekčních proudů omezených prostorovým nábojem v n-rozměrném prostoru. Vyřešili jsme problém matematické transformace experimentálních dat ovlivněných molekulárními fluktuacemi a jejího začlenění do diferenciální rovnice popisující reálný fyzikální proces. Metoda byla aplikována na kinetické fotochromní procesy nízkomolekulárních látek v přítomnosti makromolekul.

Vyvinuli jsme 3D-polymerní nosiče buněk na bázi polylaktidu a ve spolupráci s 1. LF UK jsme testovali jejich osídlení mesenchymálními buňkami kostní dřevě a prostudovali jsme možnosti jejich využití pro regeneraci kostní tkáně. Výsledky byly uplatněny ve společné patentové přihlášce.

b) nejvýznamnější výsledky činnosti výzkumných center a dalších společných pracovišť ústavu AV s vysokými školami

V rámci řešení projektu Centra buněčné terapie a tkáňových náhrad (2. LF UK v Praze) byly připraveny superporézní hydrofilní gely, jako nosiče buněk pro regeneraci měkkých tkání. Gely byly modifikovány navázáním adhezních peptidů a ve spolupráci s ostatními partnery Centra pokračuje studium jejich interakcí s kmenovými buňkami. Modifikací magnetitu bifunkčním chelatačním reagentem s DOTA (1,4,7,10-tetraazacyklododekan-*N,N',N'',N'''*-tetraoctová kyselina) se seskupením pro chelataci gadolinia a difosfonátovou skupinou k navázání na oxid železitý bylo připraveno nové činidlo pro zobrazení tkání magnetickou resonancí. Konjugát umožňuje sledování dosud nepopsané kombinace jak T_1 (ovlivnění oxidem železa), tak i T_2 (ovlivnění Gd) relaxačních časů. V důsledku toho se dá očekávat rozšíření možností při zobrazování sledovaných tkání. Připravili jsme také předbohatelný degradovatelný makroporézní

hydrogel zachovávající beze změn fyzikální strukturu v průběhu štěpení ve fyziologickém prostředí.

V rámci činnosti „Centra cílených terapeutik“ (PřF UK Praha) jsme připravili nové kopolymery N-(2-hydroxypropyl)methakrylamidu obsahující amidicky vázanou 6-hydrazinonikotinovou kyselinou (HYNIC) schopnou vázat do komplexu ^{99m}Tc . Připravili jsme radiodiagnostikum na bázi komplexů tohoto polymerního nosiče s ^{99m}Tc , konjugovaného s modelovou protilátkou (lidský imunoglobulin Endobulin) a předali jsme konjugáty k testování na spolupracujícím pracovišti.

V rámci společného pracoviště „Polymerní materiály“ s UTB Zlín jsme zjistili, že synergické působení styren-butadienových blokových a ethylen-propylenových statistických kopolymerů ve směsích polyolefin/polystyren je způsobena korelací mezi lokalizací těchto kopolymerů a je zásadním způsobem ovlivněno jejich viskozitami.

c) spolupráce s vysokými školami na uskutečňování doktorských studijních programů (DSP) a magisterského a bakalářského studia

Ústav získal a průběžně udržuje akreditace pro obory doktorského studia zahrnující chemii, fyzikální chemii a technologii makromolekulárních látek, fyziku kondenzovaných látek, biofyziku, chemickou a makromolekulární fyziku a nově i fyzikální a materiálové inženýrství. Při jejich realizaci ústav spolupracuje s jedenácti pražskými i mimopražskými vysokými školami. Hlavní problémy naší spolupráce s vysokými školami stále spatřujeme v malém počtu dostatečně kvalitních studentů a absolventů zajímajících se o vědeckou práci a doktorské studium v chemických a fyzikálních oborech. Kvalitě doktorského studia by jistě prospěla i větší aktivita oborových rad, jejichž úkolem je doktorské studium řídit. Značné rezervy vysokých škol při náboru studentů vidíme i v lepším využití spolupráce s ústavu AV ČR při snaze zvýšit atraktivitu v současné době méně populárních ale důležitých studijních oborů.

V oblasti bakalářského a magisterského studia se pracovníci ústavu podíleli na výchově studentů jako vedoucí a konzultanti diplomových prací vypracovávaných zcela nebo částečně v laboratořích ústavu. Po pedagogické i metodické stránce jsme zabezpečovali v laboratořích ústavu prováděná praktická cvičení pro studenty VŠ, která jsou součástí programů základní výuky některých vysokých škol (MFF UK, PřF UK, VŠCHT Praha). V letních měsících jsme zajišťovali prázdninovou praxi řady studentů chemicky orientovaných vysokých škol, např. VŠCHT Praha a MU Brno. V laboratořích ústavu také pracovali vysokoškolské studenti jako studentské vědecké síly. Vzhledem k tomu, že spoluúčast ústavu na výchově studentů bakalářského a magisterského studia byla v souvislosti s přechodem ústavu na veřejnou výzkumnou instituci vypuštěna ze zřizovací listiny ústavu a zmizel tak legislativní základ pro všechny výše uvedené činnosti, bude velmi problematické v nich pokračovat.

3. Spolupráce pracoviště s dalšími institucemi a s podnikatelskou sférou

a) společné projekty výzkumu a vývoje podpořené z veřejných prostředků

V roce 2006 jsme řešili deset projektů výzkumu a vývoje podpořených z veřejných prostředků ve spolupráci s mimovysokoškolskými výzkumnými a mimoakademickými pracovišti. Za nejvýznamnější z těchto projektů považujeme projekty TANDEM „Nové velmi houževnaté epoxidové systémy pro kompozity a adheziva“ a „Výzkum chemických a fyzikálních vlastností huminových látek“ podporované granty MPO a projekt „Preklinické zkoušky cytostatika navázaného na polymerní nosič a přenos syntézy tohoto produktu z laboratorního do čtvrtprůvozního měřítka“ podporovaný grantem MPO, v jehož řešení jsme pokračovali ve spolupráci s firmami VÚFB Praha a.s., Zentiva a.s. a VÚOS Pardubice.

b) výsledky výzkumu a vývoje pro ekonomickou sféru

Pro ekonomickou sféru jsme řešili přes dvacet různě velkých projektů. V rámci hospodářské smlouvy s firmou Zentiva a.s. a ve spolupráci s MBÚ AV ČR jsme syntetizovali nové biodegradovatelné vysokomolekulární konjugáty doxorubicinu s hydrolyticky řízenou aktivací cytostatika. Navrhli jsme nové struktury polymerního nosiče a syntetizovali jsme nové polymerní konjugáty kancerostatika paclitaxel umožňující enzymatické a hydrolyticky řízené uvolňování tohoto léčiva z nosiče.

Vypracovali jsme technologii modifikace ultravysokomolekulárního polyethylenu využitelnou při výrobě kloubních jamek pro totální endoprotézy ve firmě Beznoska.

Vyvinuti jsme tři druhy laků na bázi derivátů kyseliny methakrylové (hydroxyalkyl-methakryláty respektive alkoxyalkylmethakryláty), které jsou ředitelné lihem, případně i vodou a jsou použitelné k povrchové úpravě porézních i neporézních povrchů. Laky jsou vhodné ke zpevňování dřeva – archeologických nálezů nebo k restaurování uměleckých děl – byly použity ke zpevnění částí barokní sochy a zřejmě jsou vhodné i k restaurování skla. Vzhledem k dobré hydrofilitě povrchu lak dobře smáčí organické povrchy, nezasychá v pórech v podobě menisků, zůstává pružný, nekřehne.

c) nové firmy, které vznikly na základě výsledků činnosti ústavu v oblasti aplikovaného výzkumu

Na základě výsledků činnosti ústavu v oblasti aplikovaného výzkumu nevznikly v roce 2006 žádné nové firmy.

d) odborné expertizy zpracované v písemné formě pro státní orgány a instituce

K. Ulbrich se podílí na práci expertní skupiny pro přípravu nového výzkumného programu NPV III (zadavatel MŠMT). P. Štěpánek je členem Rady pro Nanotechnologie a posuzoval pět předložených projektů. L. Matějka vypracoval dva posudky pro Ministerstvo průmyslu a obchodu a pro Ministerstvo obrany ČR. M. Raab vypracoval tři odborné expertizy pro CzechInvest a další tři pro Ministerstvo průmyslu a obchodu. J. Spěváček vypracoval dva oponentské posudky pro Ministerstvo školství SR.

4. Mezinárodní vědecká spolupráce pracoviště

a) přehled mezinárodních projektů, které pracoviště řeší v rámci mezinárodních vědeckých programů

V rámci mezinárodních vědeckých programů řešili pracovníci ústavu následující projekty:

- Nové hybridní nanokompozity z funkčních stavebních nanobloků (EU projekt Research Training Network)
- Nanostrukturované a multifunkční polymerní materiály a nanokompozity (EU síť excellence) NANOFUN-POLY, FP6 NMP3-CT-2004-500361
- Genová terapie: integrovaný přístup k léčbě neoplastických onemocnění (EU integrovaný projekt) GIANT, FP6 LSHB-CT-2004-512087
- Nové terapeutické strategie pro tkáňové inženýrství kosti a chrupavky využívající biomimetické podpůrné materiály druhé generace (EU síť excellence) EXPERTISSUES, FP6 NMP3-CT-2004-500283
- Rozvoj membránových aplikací využitím nanostrukturálních vlastností materiálu (EU síť excellence) NanoMemPro, FP6 NMP3-CT-2004-500623
- Samoorganizované nanostruktury amfifilních blokových kopolymerů, ESF EUROCORES SONS Programme, 02-PE-SONS-112-AMPHI

- Polymerní elektrolyty a elektrokatalyzátory na základě neušlechtilých kovů pro vysokoteplotní membránové palivové články (specifický projekt cílově orientovaného výzkumu STREP), EU FP6 033228 Apollon B
- Od receptoru ke genu: struktury komplexů v signálních drahách propojující imunologii, neurobiologii a rakovinu (EU integrovaný projekt) SPINE2-COMPLEXES, LSHG-CT-2006-031220 v rámci FP6-2005-LifeSciHealth-6 (spolupráce 17ti evropských pracovišť)

b) nejvýznamnější vědecké výsledky dosažené v rámci mezinárodní spolupráce

V rámci pokračující spolupráce s DKFZ Heidelberg jsme připravili nové polymerní kancerostatikum na bázi kopolymeru *N*-(2-hydroxypropyl)methakrylamidu umožňující kombinovanou terapii, chemoterapii a radioterapii. Zajímavého efektu bylo pravděpodobně dosaženo kombinací synergického účinku doxorubicinu a gemcitabinu, obou léčiv kovalentně vázaných na tentýž polymerní nosič pomocí spojek lišících se strukturou. Mechanismus působení konjugátu není jasný a na jeho objasnění budeme pokračovat i v příštím roce.

Ve spolupráci se zahraničními pracovišti podílejícími se na řešení výše zmíněného EU projektu „Nové hybridní nanokompozity z funkčních stavebních nanobloků“ jsme připravili organicko-anorganické nanokompozitní systémy na bázi epoxidových sítí a dobře definovaných anorganických klastrů. Do epoxidových sítí jsme zabudovali organofunkční anorganické bloky (o velikosti cca 1.5 nm) (a) polyhedrální silsesquioxanové jednotky (POSS) a (b) cínicité oxoklastry. Stanovili jsme reaktivity funkčních klastrů při reakci s organickou maticí (epoxyaminová síť), strukturu nanokompozitů v závislosti na způsobu přípravy a mechanické vlastnosti. Výsledná struktura a vlastnosti jsou určeny mikrofázovou separací a agregací anorganických klastrů, ke které dochází v průběhu tvorby organicko-anorganické sítě. Při řízení regulaci struktury se uplatňují kinetické faktory (relativní reaktivita organických a anorganických složek), termodynamické faktory (mísitelnost daná organickými substituenty anorganických bloků), a způsob přípravy nanokompozitu.

Ve spolupráci s University Trento jsme pomocí volnoobjemové koncepce prokázali, že nelinearita tahového creepu je způsobena deformací indukovaného přírůstkem volného objemu a že všeobecně tradovaná limita linearity je artefakt související s omezenou přesností měření deformace při malých napětích.

Ve spolupráci s University of Keele, UK, v rámci NoE „EXPERTISSUES“, jsme studovali růst krysích kostních buněk na površích polyaktidu modifikovaného blokovými kopolymery polyaktid/polyethylenoxid, případně kopolymery s navázanými biomimetickými peptidy. Zjistili jsme závislost mezi povrchovou distribucí biomimetických struktur a chováním buněk v kontaktu s povrchem.

Ve spolupráci s Department of Physics, University of Michigan, Ann Arbor jsme prokázali, že v monokrystalech $Sb_{2-x}Ag_xTe_3$ vestavěné atomy stříbra jsou zodpovědné za dominantní složku rozptylového mechanismu - rozptyl na bodových defektech.

c) akce s mezinárodní účastí, které pracoviště organizovalo nebo v nich vystupovalo jako spolupořadatel

V rámci tradičních pražských setkání o makromolekulách organizoval ústav v roce 2006 pod záštitou IUPAC 45th Microsymposium „Structure and dynamics of self-organized macromolecular systems“, Praha, ÚMCH, 9.-13. 7. 2006, za účasti 41 českých a 73 zahraničních účastníků.

Pracovníci ústavu dále zorganizovali:

- Mezinárodní letní školu Smart Materials, Praha, ÚMCH, 3.-6. 9. 2006, která byla pořádána jako součást projektu EUROMEMBRANES v rámci programu Marie Curie Conferences and

Training Courses MSCF-CT-2005-029483. Účastnilo se 52 studentů z 20 států a 16 přednášejících z 11 států.

- Česko-slovenskou konferenci o polymerech „Polymery 2006“, Třešť, 17. - 20. 9. 2006, 75 účastníků, z toho 22 ze Slovenska.
- Czech-Scottish Conference on Nanomedicine, 24. - 25. 9. 2006, Prague, celkem 31 účastníků, skotská strana byla zastoupena čtyřmi vedoucími vědeckých týmů ze Strathclyde University, Skotsko.
- Workshop projektů SONS Structure and dynamics of self-organized amphiphilic copolymers, Praha, ÚMCH, 4. - 7. 10. 2006, 62 účastníků, z toho 44 zahraničních.
- EXPERTISSUES Training Course „Cell-biomaterial interfaces: from theory to practice“, Praha, ÚMCH, 17. - 20. 10. 2006. Letní škola organizovaná v rámci projektu NoE EXPERTISSUES, jako lektori a autoři učebních textů se na realizaci kurzu podílelo 7 pracovníků ÚMCH, 3 lektori byli ze zahraničí. Kurzu se zúčastnilo 26 zahraničních studentů a 3 studenti z ÚMCH.
- EXPERTISSUES Workshop: „Cell-Biomaterial Interactions“, Praha, Břevnovský klášter, 21.10. 2006. Mezinárodní konference konaná pod záštitou NoE EXPERTISSUES. Workshopu se zúčastnilo 62 zahraničních účastníků.
- NoE EXPERTISSUES Meeting, Praha, Břevnovský klášter, 22. – 23. 10. 2006. Setkání řešitelů projektu NoE EXPERTISSUES (24months-Progress Evaluation Meeting). Jednání se zúčastnili zástupci všech partnerů v rámci konzorcia (57 zahraničních účastníků).
- a podíleli se na organizaci XIII. výročního sjezdu České kontaktologické společnosti, 18 zahraničních účastníků (Slovensko, Polsko, Řecko, Kanada).

Ve školním roce 2006/2007 pokračoval kurs pro zahraniční postgraduální studenty, konaný pod záštitou UNESCO a IUPAC a finančně podporovaný AV ČR. Desetiměsíční kurs se skládal z práce v laboratořích doplněné přednáškovým cyklem více než dvaceti přednášek přednesených pracovníky ústavu. Kurzu se zúčastnilo sedm zahraničních studentů. V druhé polovině roku byl zahájen další běh tohoto kurzu za účasti deseti zahraničních studentů. Kromě studijních pobytů studentů a doktorandů v rámci projektů EU absolvovali i v letošním roce tříměsíční pracovní pobyt v ústavu dva studenti Engineering School of Chemistry in Clermont-Ferrand, Francie,

d) výčet jmen nejvýznamnějších zahraničních vědců, kteří navštívili pracoviště AV ČR

V roce 2006 ústav navštívili Prof. Josef Michl (University of Colorado), Prof. Jindřich Kopeček (University of Utah), Prof. Ruth Duncan (University of Cardiff), Prof. Len W. Seymour (University of Oxford), Prof. Umberto Constantino (University of Perugia), Prof. Safa Kasap (University of Saskatchewan), Prof. Keiji Tanaka (Hokkaido University), Dr. William E Wallace (National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg), Prof. Frederic Nallet (Centre de Recherches Paul Pascal, Bordeaux), Dr. Didier Roux (Vice President for Research, Saint Gobain Company, France).

e) počet fungujících meziústavních dvoustranných dohod

Pracovníci ústavu v roce 2006 spolupracovali s týmy jak evropských tak mimoevropských významných pracovišť v rámci dvaceti pěti dvoustranných meziústavních dohod.

Příloha 2

ÚMCH v roce 2006 vydal tři konferenční sborníky:

- 45th Microsymposium Structure and Dynamics of Self-Organized Macromolecular Systems, 9. - 13.7.2006 Praha, ISBN 80-85009-52-8
- XXIII EMS Summer School on Membranes Smart Materials, 3. - 6.9.2006 Praha, ISBN 80-85009-53-6
- IV. Česko-Slovenská konference Polymery 2006, 17. - 20.9.2006 Třešť, ISBN 80-85009-54-4

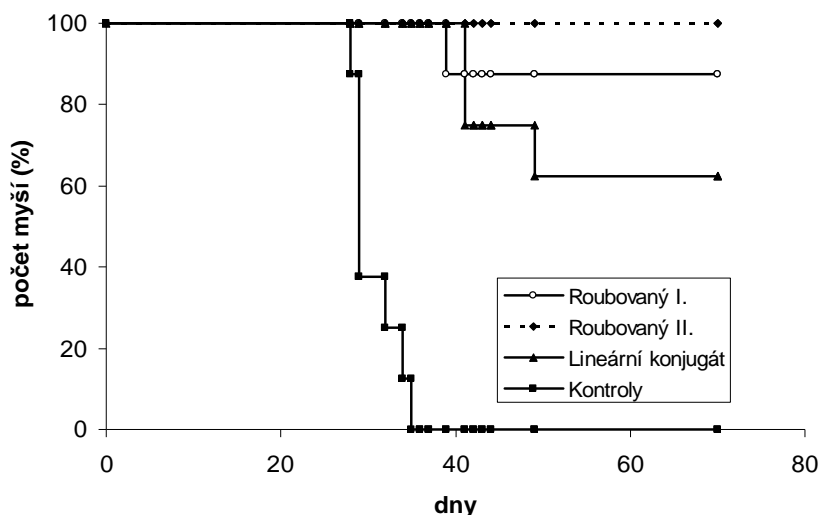
Anotace 1

Roubované vysokomolekulární konjugáty doxorubicinu pro léčbu pevných nádorů

Tomáš Etrych, Petr Chytil, Karel Ulbrich, Tomáš Mrkvan, Blanka Říhová

Autoři navrhli strukturu a syntetizovali polymerní kancerostatika určená pro léčbu pevných nádorů. Polymerní léčiva jsou konstruována tak, že vysokomolekulární větvená vodorozpustná struktura zajišťuje prodlouženou dobu cirkulace neaktivního cytostatika v organismu, zvýšené ukládání konjugátu v pevných nádorech díky EPR efektu (enhanced permeability and retention) a specifickou aktivaci (uvolnění) cytostatika v nádoru hydrolyzou, jejíž rychlost je řízena pH prostředí. Následná hydrolytická, enzymatická a nebo reduktivní degradace polymerního skeletu pak zajistí eliminaci polymerních komponent z organismu glomerulární filtrací (ledvinami).

Struktura polymerního léčiva je volena tak, že sestává z hlavního polymerního řetězce tvořeného kopolymerem HPMA nesoucího doxorubicin připojený pH citlivou hydrolyticky štěpitelnou vazbou. Na tento řetězec jsou roubovány další řetězce HPMA kopolymeru rovněž nesoucí doxorubicin připojený stejnou hydrolyticky labilní vazbou. Polymerní rouby jsou připojeny k hlavnímu řetězci vazbami štěpitelnými v cílové nádorové buňce, a to buď enzymaticky, hydrolyticky a nebo reduktivně štěpitelnou disulfidovou vazbou. Molekulová hmotnost hlavního řetězce i polymerních roubů je volena tak, aby tyto polymery mohly být vyloučeny z organismu filtrací přes ledviny, po spojení do vysokomolekulární roubované struktury však vyloučeny být nemohou, cirkulují v krevním řečišti a ukládají se v pevných



Přežívání myší s inokulovaným nádorem myšího EL 4 T-buněčného lymfomu po jednorázovém podání nového polymerního cytostatika roubovaného typu (ekvivalent 15 mg DOX/kg) v terapeutickém režimu podání. Účinnost nového cytostatika byla porovnána s účinností předchozí generace polymerního cytostatika (lineární konjugát).

nádorech. Po průniku do nádorové buňky pinocytosou dojde v důsledku změny pH k uvolnění aktivního cytostatika a později i k degradaci polymerního skeletu na původní fragmenty vyloučitelné z organismu.

Reálnost výše navrženého mechanismu působení polymerních léčiv s roubovanou polymerní strukturou autoři ověřili v prostředí modelujícím poměry v krevním řečišti i živočišné buňce a mimořádnou protinádorovou aktivitu polymerního léčiva pak prokázali v in vivo pokusech u myší s inokulovaným modelovým nádorem.

Etrych T., Chytil P., Ulbrich K., Mrkvan T., Říhová B.: Roubované vysokomolekulární konjugáty doxorubicinu s protinádorovou aktivitou a způsob jejich výroby. PV 2006 - 592

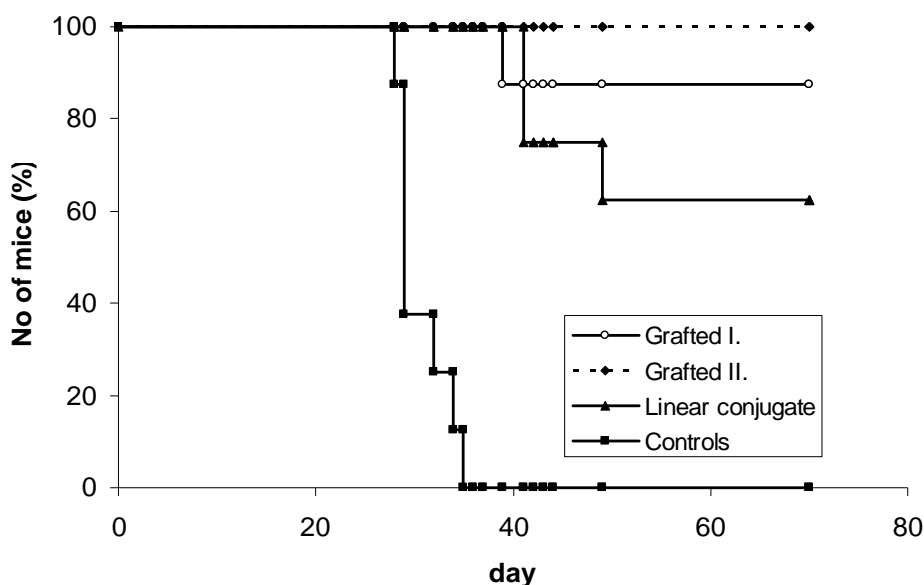
Anotace 1

Grafted high-molecular-weight doxorubicin conjugates for treatment of solid tumors

Tomáš Etrych, Petr Chytil, Karel Ulbrich, Tomáš Mrkvan, Blanka Říhová

The authors designed and synthesized polymer cancerostatics for treatment of solid tumors. In the polymer drugs, the water-soluble branched high-molecular-weight structure provides a prolonged circulation time of the inactive cytostatic in the organism, enhanced deposition of the conjugate in solid tumors due to the EPR (enhanced permeability and retention) effect and specific activation (release) of the cytostatic in the tumor by hydrolysis, the rate of which is controlled by pH of the medium. Subsequent hydrolytic, enzymatic or reductive degradation of polymer skeleton results in elimination of polymer components from the organism by glomerular filtration in kidneys.

The structure of polymer drug consists of the main HMPA copolymer chain bearing doxorubicin attached by pH-sensitive bonds cleavable by hydrolysis. Additional HMPA copolymer chains with doxorubicin attached by the same hydrolytically labile bonds are grafted onto the main chain. The polymer grafts are attached to the main chain by the bonds cleavable in the target tumor cells enzymatically, hydrolytically or reductively (through disulfide bonds). Molecular weights of the main chain and polymer grafts are selected so as the polymers can be eliminated from the organism by renal filtration. When combined in a grafted high-molecular weight structure, they cannot be eliminated; instead, the polymers circulate in bloodstream and deposit in solid tumors. After penetration into a tumor cell by pinocytosis, the active cytostatic is released due to pH change and, later on, the polymer skeleton is degraded to original



Survival of mice inoculated with mice EL 4 T-cell lymphoma on day 0 and treated with single dose of grafted polymer conjugate (equivalent of 15 mg DOX/kg) in therapeutic mode of administration (on day 9). Efficiency of treatment with both new graft polymer conjugates was compared with that of recently developed generation of polymeric cytostatics (linear conjugate).

fragments, which can be eliminated from the organism.

The authors verified the feasibility of the proposed mechanism of action of polymer drugs with grafted polymer structure in a medium modeling the conditions in bloodstream and animal cells. An extraordinary antitumor activity of the polymer drug was proved in *in vivo* experiments in mice bearing model tumor.

Etrych T., Chytil P., Ulbrich K., Mrkvan T., Říhová B.: Grafted high-molecular-weight doxorubicin conjugates with antitumor activity and a method of their manufacture. PV 2006 – 592

Anotace 2

Kapalně-krystalické polyurethanové sítě

Michal Ilavský, Zdeňka Sedláková, Stanislav Nešpůrek

Polymerní sítě, jako trojrozměrné nekonečné struktury ve kterých jsou makromolekuly spojeny ve vícefunkčních uzlech, našly široké využití v praxi. Síťové struktury se vytvářejí z menších jednotek postupně probíhajícími chemickými reakcemi mezi reaktivními skupinami. Síťované polyuretany reprezentují důležitou skupinu materiálů s rozsáhlými praktickými aplikacemi. V důsledku jednoduché výstavby z reaktivních hydroxylových a izokyanátových skupin jsou tyto sítě používány jako modelové systémy pro testování popisu tvorby sítí a jejich fyzikálních vlastností. Změnou struktury výchozích reaktantů lze u těchto systémů efektivně měnit výslednou strukturu a cíleně připravovat materiály s požadovanými vlastnostmi. Jestliže se v polymerním řetězci nachází rigidní tzv. mezogenní skupina, získají se kapalně-krystalické polymery, v nichž se vytváří stav uspořádání přechodového typu mezi krystalickou a amorfní strukturou. Uspořádaná mezofáze velmi výrazně ovlivňuje fyzikální vlastnosti polymeru. Kapalně-krystalické polymerní sítě tvoří v současné době nový směr ve výzkumu polymerů; zavedení kovalentních vazeb mezi polymerními řetězci u těchto systémů zabezpečuje stabilní rozměry a tvar materiálů. Vlivem mechanické deformace, resp. elektrického pole lze získat v kapalně-krystalických materiálech makroskopickou orientaci spojenou s optoelektronickými vlastnostmi.

Připravili jsme kapalně-krystalické sítě s azobenzenovou skupinou v mezogenu bočního řetězce a prokázali jsme vliv silných fyzikálních interakcí mezogenních skupin na strukturu a fyzikální chování materiálu. Struktura těchto sítí je dána jak kovalentními vazbami mezi polymerními řetězci tak fyzikálními interakcemi mezogenních skupin bočních řetězců a lze ji řídit kapalně-krystalickým stavem reaktantů při jejich vzniku. Tyto materiály vykazují velmi silný efekt světlem indukované orientace. Fotochemicky vyvolané trans/cis/trans izomerizační cykly azobenzenových skupin vedou k jejich lokálním reorientacím při ozáření lineárně polarizovaným UV světlem He-Cd laseru. Ozáření vyvolává anisotropii a dvojlom, které jsou stabilní v čase při teplotách do 80 °C. Po následném ozáření nepolarizovaným světlem je vzorek opět v plně neuspořádaném stavu. Vzhledem k tomu, že tento efekt je velmi dobře reprodukovatelný lze očekávat, že tyto materiály naleznou aplikace v oblasti optických pamětí a kinetických holografických záznamech.

1. Y.A.Demchenko, M.Studenovský, Z.Sedláková, A.Sikora, J.Baldrian, M.Ilavský: *Formation, structure, thermal and dynamic mechanical behavior of polyurethane networks based on a diethanolamine derivative with mesogenic group; Eur. Polym. J.*, 39, 1521-1531 (2003)
2. H.Valentová, J.Nedbal, M.Ilavský, P.Pissis: *DSC, dielectric and dynamic mechanical behavior of two- and three-component ordered polyurethanes; Polymer*, 46, 4175-4182 (2005)
3. D.Rais, S.Nešpůrek, Y.Zakrevskyy, J.Stumpe, Z.Sedláková, M.Studenovský: *Photoorientation in azobenzene containing polybutadien based polymer; J. Optoelectron. Adv. Mat.*, 7, 1371-1375 (2005)
4. M.Ilavský, H.Valentová, Z.Sedláková, J.Nedbal, V.Veličko: *Thermal, dynamic mechanical and dielectric behaviour of liquid-crystalline linear and crosslinked polyurethanes with mesogenic group in side chains; Materials Science Forum*, 518, 367-374 (2006)
5. A.Jigounov, Z. Sedláková, J. Spěváček, M. Ilavský: *Dynamic mechanical and thermal behavior of liquid-crystalline polybutadiene-diols with mesogenic groups in side chains; Europ. Polym. J.*, 42, 2450-2457 (2006)

Anotace 2

Liquid-crystalline polyurethane networks

Michal Ilavský, Zdeňka Sedláková, Stanislav Nešpůrek

Polymer networks as infinite three-dimensional structures, in which macromolecules are linked in multifunctional nodes, found wide application in practice. Network structures are formed from small units by consecutive chemical reactions between the reactive groups. Crosslinked polyurethanes are an important group of materials with extensive practical applications. As a consequence of their simple build-up from reactive hydroxy and isocyanate groups, the networks are used as model systems for testing the description of network formation and their physical properties. The material structure can be effectively changed by changing the starting reactants and thus materials with required properties can be prepared. If the polymer chains contain rigid mesogenic groups, liquid-crystalline properties are obtained, in which an arrangement of the transition type between crystalline and amorphous structure is formed. The organized mesophase pronouncedly affects physical properties of the polymer. Introduction of covalent bonds between polymer chains in these systems provides stable dimensions and shapes of the materials. As a consequence of mechanical deformation or electric field, macroscopic orientation associated with optoelectronic properties in liquid-crystalline materials can be obtained. At present, liquid-crystalline polymer networks form a new direction in polymer research.

We have prepared liquid-crystalline polymer networks with azobenzene groupings in the mesogen of side chains and confirmed the influence of strong physical interactions of mesogenic groups on structure and physical behaviour of materials. The network structure, determined by covalent bonds between polymer chains and physical interactions of mesogenic groups in side chains, can be controlled by the liquid-crystalline state of the reactants at their formation. The materials show a very strong effect of light-induced orientation. The photochemically induced trans-cis-trans isomerization cycles of azobenzene groupings lead to their local reorientation on irradiation with linearly polarized UV light of He-Cd laser. The irradiation results in anisotropy and birefringence, stable at temperatures up to 80 °C. After subsequent irradiation with nonpolarized light, the sample is again in the fully unordered state. Owing to the fact that the effect is well reproducible, it can be expected that the materials will find some applications in the field of optical memories and kinetic holographic records.

1. Y.A.Demchenko, M.Studenovský, Z.Sedláková, A.Sikora, J.Baldrian, M.Ilavský: *Formation, structure, thermal and dynamic mechanical behavior of polyurethane networks based on a diethanolamine derivative with mesogenic group*; *Eur. Polym. J.*, 39, 1521-1531 (2003)
2. H.Valentová, J.Nedbal, M.Ilavský, P.Pissis: *DSC, dielectric and dynamic mechanical behavior of two- and three-component ordered polyurethanes*; *Polymer*, 46, 4175-4182 (2005)
3. D.Rais, S.Něšpůrek, Y.Zakrevskyy, J.Stumpe, Z.Sedláková, M.Studenovský: *Photoorientation in azobenzene containing polybutadien based polymer*; *J. Optoelectron. Adv. Mat.*, 7, 1371-1375 (2005)
4. M.Ilavský, H.Valentová, Z.Sedláková, J.Nedbal, V.Veličko: *Thermal, dynamic mechanical and dielectric behaviour of liquid-crystalline linear and crosslinked polyurethanes with mesogenic group in side chains*; *Materials Science Forum*, 518, 367-374 (2006)
5. A.Jigounov, Z. Sedláková, J. Spěváček, M. Ilavský: *Dynamic mechanical and thermal behavior of liquid-crystalline polybutadiene-diols with mesogenic groups in side chains*; *Europ. Polym. J.*, 42, 2450-2457 (2006)