

Koncepční záměr pracoviště

Pracoviště:

Biofizikální ústav AV ČR, v.v.i.
Královopolská 135
61265
Brno

Koncepce pracoviště - Abstrakt

Biofizikální ústav Akademie věd (BFÚ) byl založen v r. 1955 a stal se významnou součástí infrastruktury výzkumu v Československu a později i v České republice. Koncem 50. a začátkem 60. let bylo na BFÚ zjištěno, že DNA a RNA mohou přijímat či odevzdávat elektrony při interakcích s elektrodami a poskytovat elektrochemické signály reflektující změny ve struktuře DNA. Byl tak položen základ ke vzniku nového vědeckého oboru, elektrochemie, který se v současné době úspěšně rozvíjí. Cílem vědeckých pracovníků BFÚ je především realizovat základní výzkum, předávat získané poznatky široké vědecké komunitě a využít je ke vzdělávání pregraduálních i post-graduálních studentů univerzit. Hlavním posláním ústavu je výzkum biologických problémů zahrnujících fyzikální a chemické děje, pomocí širokého spektra fyzikálních, chemických, biologických a jiných experimentálních nebo teoretických metod, kterými se dá studovat úroveň jednotlivých molekul až po buněčné systémy. Z hlediska aplikačního potenciálu získaných poznatků, řadu biologických a chemických oborů sjednocuje studium epigenetických dějů, jako je metylace DNA, funkce micro-RNA nebo post-translační modifikace histonů, tudíž procesy které regulují expresi genů, determinují konformaci DNA/RNA nebo se podílejí na opravách DNA po poškození a zabezpečují integritu genomu. Epigenetické studie, zahrnující analýzu rozmanitých interakcí biomakromolekul, představují jeden z významných trendů světové vědy, ve kterém se mohou významně uplatnit i biofizikální přístupy.

1. Podrobná analýza dosavadní odborné činnosti pracoviště

Vědci Biofizikálního ústavu (BFÚ) se věnují základnímu výzkumu v oblasti biofyziky, přesněji výzkumu struktury, evoluce, funkce a dynamiky biologických systémů (biomolekul, buněčných komponent, buněk i buněčných populací) s využitím širokého spektra metod (biofyziky, molekulární biologie, biochemie, elektrochemie a bioinformatiky). Svou činností vědci BFÚ přispívají ke zvyšování úrovně poznání a vzdělanosti v ČR, k rozvoji biotechnologií a transferu výsledků výzkumu do praxe, zejména v oblasti diagnostiky a léčby závažných onemocnění. V rámci předmětu své činnosti vědecké týmy BFÚ rozvíjí mezinárodní spolupráci, včetně organizování mezinárodních vědeckých konferencí, seminářů a zaškolování zahraničních studentů v laboratořích. Ve spolupráci s vysokými školami vědci BFÚ vychovávají doktorandy a podílí se významně na pedagogické činnosti několika univerzit v ČR. Výukové aktivity jsou především realizovány ve spolupráci s Masarykovou univerzitou v Brně a Univerzitou Palackého v Olomouci.

Naším cílem je rovněž upevňovat pozici špičkového národního centra excelentního výzkumu a chceme se stát také jedním z uznávaných výzkumných pracovišť i v mezinárodním měřítku. Na pracovišti z velké části garantujeme vědní obor biofyzika, a to především zapojením našich vědců do výchovy studentů biofyziky a rovněž začleněním českého komitétu pro biofyziku do mezinárodní asociace IUPAB (International Union of Pure and Applied Biophysics). Řada vědců ústavu také byla nebo je hlavními řešiteli mezinárodních projektů, jako jsou projekty garantované Norskými fondy, EU granty Marie Curie, COST nebo projekty garantované z Howard Hughes Medical Institute v USA. Těmito aktivitami chceme vytvořit podmínky k tomu, aby k nám přicházeli vědecky nejschopnější lidé a činili průlomové objevy ve vědních oblastech, které spadají do celkové koncepce BFÚ. Pro nejlepší vědce je na našem ústavu zachována akademická svoboda a je zajištěna mimořádná finanční i technická podpora. Vedoucí výzkumných týmů BFÚ mohou využívat přidělené institucionální finanční prostředky tak, aby zajistili maximální efektivitu výzkumu. Výše těchto prostředků je pak dána vědeckou výkonností týmu, která je hodnocena v pravidelných časových intervalech. Odborná činnost jednotlivých týmů BFÚ nachází rovněž odezvu i ve vysoké citovanosti vědeckých prací, které byly v ústavu vytvořeny.

2. Plán dlouhodobého koncepčního a odborného rozvoje pracoviště

Smyslem koncepce je definovat základní rámec výzkumu pro výzkumná oddělení BFÚ jako vodítko pro přípravu výzkumných projektů a jejich následnou realizaci. Koncepce je důležitá pro budování nových investičních celků, rozvíjení spolupráce mezi odděleními ústavu a jinými vědeckými institucemi doma i v zahraničí. Stanovení přesné koncepce ústavu je rovněž neméně důležité pro výchovu doktorandů a další pedagogickou činnost. Prioritou činnosti všech oddělení ústavu je zvyšování úrovně badatelství a dosahování významných výsledků v rámci mezinárodní vědecké komunity, zejména v evropském výzkumném prostoru. Publikování vědeckých článků v prestižních časopisech je prvotním požadavkem, který je kladený na každé oddělení i jednotlivé pracovníky. Autoři odborných článků a vědeckých výsledků, vytvořených v laboratořích ústavu, jsou ohodnoceni mimořádnou finanční odměnou. Navíc kvalita vědeckých výstupů jednotlivých pracovníků se odráží v celkovém hodnocení oddělení. Toto pravidelné hodnocení představuje platformu pro přidělování institucionálních finančních prostředků. Významný kredit je také udělován zahraničním projektům, které pomáhají začleňovat laboratoře BFÚ do širších mezinárodních vědeckých celků. Naší prioritou je však také získávání národních grantů a účast v projektech různých vědeckých národních programů. Nedílnou součástí vědecké práce je rovněž kvalifikované zapojení do vědecké a pedagogické spolupráce s vysokými školami. Cílem této aktivity je získávání a stabilizace kvalitních mladých vědců. Mladé vědce chceme motivovat možností práce s vysoce kvalitním metodickým a přístrojovým vybavením, které by mělo být na špičkové mezinárodní úrovni. Důraz bude kladen i na průběžnou popularizaci těchto špičkových zařízení a z toho vyplývajících vědeckých poznatků, které budou případně převedeny do aplikační sféry.

2.1. Hlavní směry výzkumu:

1) *Molekulární biofyzika a farmakologie:* (i) Mechanismus protinádorového působení metalofarmak, (ii) interakce DNA s biologicky významnými látkami, (iii) syntéza DNA a oprava DNA, (iv) ramanova spektroskopie, spektroskopie cirkulárního/lineárního dichroismu a mikrokolorimetrie nukleových kyselin a bílkovin.

2) *Biofyzikální chemie a molekulární onkologie:* (i) chemická reaktivita, struktura a interakce biomakromolekul v roztoku a na elektricky nabitých površích, elektrochemie biopolymerů; (ii) nové metody analýzy biomakromolekul včetně proteinů významných v biomedicíně, přirozených

a modifikovaných nukleových kyselin, polysacharidů a glykoproteinů; (iii) molekulární onkologie, interakce proteinů významných v rakovině s DNA a jinými látkami, včetně interakcí protein-protein.

3) Molekulární epigenetika: (i) Epigenetická regulace genové exprese, (ii) biologie ribosomální RNA, (iii) evoluční genomika.

4) Molekulární cytologie a cytometrie: Vědci tohoto oddělení se zabývají následující problematikou: (i) architektura buněčného jádra a struktura chromatinu (ii) epigenetické mechanismy regulace exprese genů a oprav DNA se zaměřením na histonový kód, (iii) buněčná diferenciaci, buněčná transformace, diagnostika nádorových onemocnění, hledání diagnostických markerů, (iv) cytometrie s vysokým rozlišením, mikroskopické zobrazování dějů v živých buňkách v čase, (v) analýza histonových proteinů metodami pokročilé konfokální mikroskopie, (vi) studium difúze a interakce proteinů biofyzikálními metodami FRAP (Fluorescence Recovery after Photobleaching) a FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer), (vii) studium účinků ionizujícího záření na buněčné systémy.

5) Cytokinetika: studium buněčných, molekulárních a biofyzikálních mechanismů regulujících buněčnou proliferaci, diferenciaci, buněčnou smrt, mezibuněčnou komunikaci či buněčný metabolismus cílem přispět k: 1) definici podílu environmentálních faktorů, zejména toxických organických polutantů, na vzniku nádorových a dalších moderních civilizačních onemocnění; 2) poznání úlohy signálních a strukturních lipidů v regulaci chování normálních a nádorových buněčných populací; 3) pochopení mechanismů regulujících plasticitu a heterogenitu nádorových populací; 4) identifikaci a poznání funkčních vlastností specifických nádorových buněčných populací podílejících se na progresi onemocnění a resistenci vůči terapii; 5) rozvoji pokročilých analytických, biofyzikálních a zobrazovacích metodik umožňujících studium základních buněčných procesů *in situ* a v *in vivo* modelech laboratorních organismů.

6) Biofyzika imunitního systému: (i) mechanismy vedoucí k tvorbě reaktivních metabolitů kyslíku a dusíku buňkami nespecifické imunity; (ii) epigenetické mechanismy v regulaci funkce imunitních buněk; (iii) antioxidační vlastnosti tělních tekutin, léčiv a přírodních látek; (iv) mikrofluidní systémy ve studiu alternací hemodynamiky kardiiovaskulárního systému během patologických procesů; (v) aplikace organické polymerní elektroniky při snímání a ovlivňování chování a fenotypu buněk.

7) Struktura a dynamika nukleových kyselin: Oddělení studuje široké spektrum systémů zahrnující například (i) strukturní dynamiku kanonických i nenakonických molekul DNA; (ii) strukturní dynamiku, katalytické funkce a evoluci molekul RNA; (iii) molekulární komplexy mezi nukleovými kyselinami a bílkoviny; (iv) chemické procesy, které vedly ke vzniku života a další, za využití rozsáhlého portfolia teoretických metod, na jejichž vývoji se oddělení aktivně podílí; (v) v klasických molekulových simulacích; (vi) kvantové chemie; (vii) bioinformatiky.

8) CD spektroskopie nukleových kyselin: (i) biofyzikální, zejména strukturní, charakterizace sekvenčně závislých uspořádání DNA; (ii) studium vzniku nestandardních struktur jako jsou kvadruplexy, či levotočivá DNA v biologicky důležitých oblastech genomové DNA ve vztahu k jejich funkci.

9) Vývojová genetika rostlin: (i) Struktura pohlavních chromosomů, (ii) Funkce genů vázaných na pohlavní chromosomy, (iii) Stabilita a integrita buněčného jádra. Strukturní a funkční genomika rostlin.

10) Radiobiologie a buněčná biologie: (i) účinky záření na biologické systémy, (ii) oprava DNA po poškození radiačním zářením.

Hlavními nástroji pro uskutečňování a kontrolu cílů uvedených v této koncepci budou pravidelná hodnocení výsledků jednotlivých pracovních týmů. Při hodnocení jednotlivých oddělení BFÚ bude zohledněna především publikační činnost ve vysoce-uznávaných mezinárodních časopisech a citovanost odborných prací vědeckých pracovníků podle databáze Web of Science. Podporováno bude také další sdružování týmů do výzkumných, metodických či výchovných center jak uvnitř, tak i vně ústavu. Zvýšená institucionální podpora bude především poskytována dobře hodnoceným pracovním týmům, ale na druhou stranu musí být zohledněny i neočekávané společensko-ekonomické problémy, které mohou ve vědeckých týmech přechodně nastat.

2.2. Spolupráce BFÚ s jinými výzkumnými institucemi a VŠ

Prvořadým cílem je integrace týmů do evropského výzkumného prostoru. Podporovány budou nejrůznější formy mezinárodní spolupráce, zejména projekty financované ze zahraničních zdrojů. Pozornost bude věnována oboustranné mobilitě vědců, výměně doktorandů a mladých vědeckých pracovníků. Budou všestranně podporovány aktivity spojené s organizováním mezinárodních konferencí v ČR nebo zahraničí. Hlavními partnery ústavu, především v rámci Strategie AV21, budou ústavy AV ČR zabývající se podobnou tematikou (ÚOCHB, ÚEB, ÚEM, ÚIACH, ÚFCH JH, ÚMG, ÚMBR, ÚPT aj.), vysoké školy (Masarykova universita v Brně, Universita Karlova v Praze, Vysoké učení technické v Brně a Universita Palackého v Olomouci), resortní ústavy (např. Masarykův onkologický ústav v Brně; MOÚ) a fakultní nemocnice v Brně (FNUSA, FNB, a pod). Významná je spolupráce s výzkumnými ústavami založenými v rámci OP VaVpI (CEITEC, ICRC). Spolupráce bude realizována především formou společných projektů, využíváním společných přístrojů a společných pracovišť, ale také účastí na vzdělávacím procesu, jako je výchova doktorandů a účast ve vědeckých radách institucí.

2.3. Infrastruktura ústavu

Kvalitní biologický výzkum je převážně determinován moderními technologiemi. Přístrojové vybavení ústavu je v současné době na velmi dobré úrovni. Byla vybudována Laboratoř buněčné biofyziky, jež je vybavena dvěma konfokálními systémy (Leica SP5 a Leica SP8), které umožňují studium interakce proteinů pomocí FLIM-FRET techniky. Dále je laboratoř vybavena průtokovým cytometrem (FASCARIA II) umožňujícím třídění buněk podle vybraných fluorescenčně-značených markerů a společné laboratoře BFÚ-CEITEC (vybavené počítačovými klastry pro studium molekulární dynamiky) nebo společná laboratoř BFÚ-ICRC. Bylo rovněž vybudováno zařízení pro chov laboratorních zvířat s takzvaným SPF (specific pathogen free) chovem. V budoucnu budeme dále věnovat pozornost rozvoji přístrojového vybavení ústavu (budování centrálních laboratoří) a to jak z akademických zdrojů, tak z prostředků velkých národních, případně mezinárodních projektů (OP VVV). Pro velké přístrojové celky zajistíme údržbu a využití v rámci regionu. Dále budeme udržovat na dostatečné úrovni počítačovou síť a rozšiřovat informační zdroje laboratoří BFÚ.

2.4. Popularizace vědy

Budeme podporovat popularizační činnost všech pracovníků, zejména informováním široké veřejnosti o významu a přínosu bádání v oborech biofyzika, buněčná biologie a chemické obory. Vědci BFÚ se budou i nadále pravidelně účastnit „Dnů otevřených dveří“ Akademie věd ČR a přednáškovou činností, doplněnou exkursemi, budou podporovat zájem mládeže o vědu. Touto činností hodláme oslovit studenty gymnázií i dalších středních a vysokých škol. Naše popularizační aktivity budeme rovněž realizovat přes sociální sítě a v populárně vědeckých časopisech, jako je například Vesmír nebo Scientific American. Zapojíme se do aktivit Strategie AV21 v rámci nového programu „Genetika a epigenetika: od teorie k praxi“.

3. Personální zajištění plánovaných aktivit

Struktura ústavu je jak po odborné stránce, tak z hlediska věkového rozložení, velmi příznivá. Všichni vedoucí oddělení jsou významnými, v mezinárodním měřítku uznávanými, vědeckými pracovníky. Kromě toho v každém oddělení má vedoucí vědecký pracovník svého zástupce a některá oddělení si ustanovila i jednotlivé výzkumné skupiny, které často vede mezinárodně-rozpoznáný odborník ve svém oboru. Na každém oddělení se i několik pracovníků (převážně nad rámec svého pracovního úvazku) věnuje výuce studentů z různých univerzit ČR. Pracovníci ústavu zajišťují přibližně 60 semestrálních přednášek a odborných kurzů. Tento aktivní přístup umožňuje získat nové mladé vědecké pracovníky do laboratoří BFÚ. V ústavu je školeno přibližně 60 doktorandů, z nichž převážná většina úspěšně obhájuje svoje dizertační práce velmi úspěšně.

V nastávajícím období se bude vedení ústavu snažit zajistit i nadále vysokou odbornou kvalifikaci vedoucích vědeckých pracovníků a bude usilovat o optimální věkovou strukturu všech oddělení BFÚ. Tomuto účelu bude sloužit aktivní vyhledávání mladých talentů z řad doktorandů a post-doktorandů. Pro tento účel využijeme rovněž popularizační a motivační nástroje, které by měly podpořit nově-vytvořený směr Strategie AV21. Cílem tohoto programu je genetický a epigenetický výzkum, který je v popředí celosvětového zájmu a v ČR je v současnosti relativně málo rozvinutý.

4. Zapojení členů laboratoří BFÚ do Strategie AV21

Hlavním cílem navrhovaného směru Strategie AV21 je základní výzkum genetických a epigenetických procesů, které probíhají v různých biologických dějích, jako je replikace DNA, exprese genů nebo opravy DNA. Dále chceme vytipovat a charakterizovat genetické a epigenetické změny důležité pro klinické aplikace nebo aplikace vycházející z poznatků rostlinných biologů, zabývajících se genetickými a epigenetickými mechanismy. V kontextu protinádorové léčby chceme například studovat účinky kombinace HDACs inhibitorů s konvenčním cytostatikem, kterým je cisplatin. Dalším cílem je studium vlivu environmentálních faktorů na epigenom normálních a nádorových buněk a vliv těchto faktorů na reprodukční systémy nejenom člověka, ale i rostlin. Z hlediska teoretického, budeme rovněž simulovat vliv epigenetických faktorů na konformace vybraných proteinů, které regulují expresi genů a stabilitu chromatinových domén. Rovněž vycházíme z hypotézy, že budoucí individualizovaná terapie a prevence onemocnění bude založena na znalosti nejen genomu, ale i epigenomu pacienta. Jako příspěvek k výzkumnému trendu funkční charakterizace (epi)geneticky-podmíněných chorob navrhujeme vytvoření multidisciplinárního týmu, který bude aktivně spolupracovat. Rovněž budeme usilovat o upevnění spolupráce nejenom napříč pracovišti AV ČR, ale i rezortních ústavů, jejichž výzkum a i praktická činnost je orientována na genetiku a epigenetiku. V rámci navrhovaného konsorcia Strategie AV 21 (Genetika a epigenetika: od teorie k praxi) budeme studovat následující cíle:

- (1) Chceme definovat genetickou a epigenetickou úlohu v progresi a diagnostice nádorových onemocnění.
- (2) Testovat biofyzikální účinky některých klinicky významných léčiv fungujících na bázi inhibitorů nebo aktivátorů histon-modifikujících enzymů a metylace DNA.
- (3) Budeme charakterizovat epigenetickou regulaci exprese genů, které hrají důležitou úlohu v reprodukčních procesech, jak u lidí, laboratorních zvířat nebo u rostlin.
- (4) Budeme definovat nové, klinicky důležité kandidátní geny a patologické varianty těchto genů.

- (5) Navrhne a otestujeme efektivní přípravu buněčných modelů pro charakterizaci molekulárních, epigenetických a patofyziologických mechanismů studovaných onemocnění.
- (6) Vytípíme genetické a epigenetické biomarkery využitelné pro diagnostiku a sledování průběhu studovaných nemocí.
- (7) Budeme analyzovat změny v genomu a epigenomu v kontextu oprav DNA po ozáření a po působení chemoterapie.
- (8) Zapojíme se do výzkumu zaměřeného na zlepšení specifity glykoproteinových biomarkerů (např. PSA) pomocí analýzy jejich cukerných složek.

Některé laboratoře BFÚ jsou rovněž zapojeny do Strategie AV21, program Qualitas, který je koordinován kolegy z Fyziologického ústavu AVČR a pracovníci BFÚ se každoročně účastní, se svými přednáškami, konference, která se koná v rámci plnění tohoto programu. V neposlední řadě je Oddělení vývojové genetiky rostlin zapojeno do programu strategie AV21 s názvem Potraviny pro budoucnost. V rámci tohoto programu koordinovaného kolegy z Ústavu experimentální biologie v Olomouci se naše pracoviště zabývá moderními metodami editace genomu.

01-10-2017

Datum:



doc. RNDr. Eva Bártovej, Ph.D.

ředitelka BFÚ AV ČR, v.v.i.



RNDr. Aleš Kovařík, CSc.

předseda Rady BFÚ AV ČR, v.v.i.