

# Najvýznamnejšie výsledky vedeckej práce za rok 2018

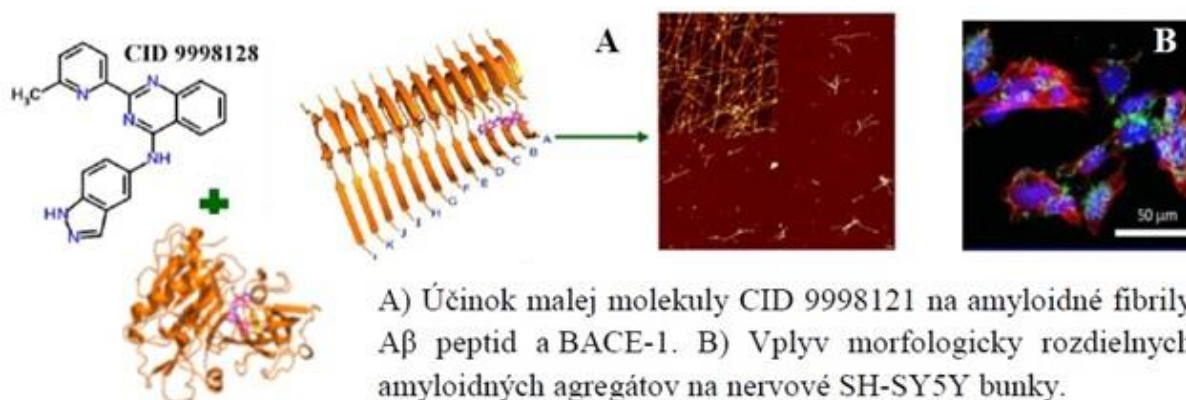
## Základný výskum

### **Multitargetový účinok malých molekúl na amyloidnú agregáciu proteínov a cytotoxicita amyloidných štruktúr**

**Projekt:** VEGA 2/0145/17 a 2/0030/18, MVTs COST 083/14 action BM1405, SAS-MOST JRP 2015/5

**Riešitelia:** Z. Gažová, Z. Bednáriková, M. Gančár, K. Uličná, A. Antošová, D. Fedunová

Tvorba proteínových amyloidných agregátov je spojená s viac ako 50 nevyliciteľnými ochoreniami, ako Alzheimerova choroba alebo diabetes mellitus. Keďže sa javí, že polymorfizmus amyloidných agregátov moduluje priebeh týchto ochorení, sledovali sme účinok rôznych amyloidných štruktúr na nervové bunky. Zistili sme, že cytotoxicita koreluje so stupňom agregácie proteínu. V súlade s novou multi-target-directed-ligand stratégiou hľadania účinných liečiv sme pomocou rôznych in vitro a in silico metód testovali účinok viacerých látok nielen na amyloidnú agregáciu proteínov (A $\beta$ , lyzozým, inzulín), ale aj na iné proteíny (BACE-1, receptory  $\gamma$ -PPAR a RXRs). Určili sme väzobné miesta a väzobnú afinitu účinných látok v proteínoch, typ interakcií medzi nimi a vzťah medzi štruktúrou látok a ich aktivitou. Okrem toho sme sledovali ich anti-oxidačný a cytotoxický účinok. Zistili sme, že malé molekuly metylénová modrá, kurkumínové deriváty, CID 9998128 a takrín/akridón-kumarínové heterodiméry a tiež dextránom modifikované maghemitové nanočastice sú látky s významným terapeutickým potenciálom.



[1] PHAM, H. D. Q.- THAI, N. Q.- BEDNARIKOVA, Z.- LINH, H. Q.- GAZOVA, Z. - LI, M. S. Bexarotene cannot reduce amyloid beta plaques through inhibition of production of amyloid beta peptides: in silico and in vitro study. *Phys.Chem.Chem.Phys.*, 2018, vol. 20, pp. 24329-24338. (IF 3.906)

[2] ULICNA, K. - BEDNARIKOVA, Z. - HSU, W.-T. HOLZTRAGEROVA, M.- WU, J. W.-

HAMULAKOVA, S.- WANG, S. S.-S.- GAZOVA, Z. Lysozyme amyloid fibrillization in presence of tacrine/acridone-coumarin heterodimers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2018, vol. 166, pp. 108–118. (IF 3.997)

[3] LU, N.-H.-HOW, S.-CH., LIN, CH.-Y., TSAI, S.-L., BEDNARIKOVA, Z.- FEDUNOVA, D. - GAZOVA, Z.- WU, W. J.- WANG, S. S.-S. Examining the effects of dextran-based polymer-coated nanoparticles on amyloid fibrillogenesis of human insulin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2018, vol. 172, pp. 674-683. (IF 3.997)

[4] BYSTRENOVA, E. - BEDNARIKOVA, Z.- BARBALINARDO, M. -VALLE, F.- GAZOVA, Z. - BISCARINI, F. Insulin amyloid structures and their influence on neural cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2018, vol. 161, pp. 177–182. (IF 3.997)

[5] THAI, N. Q.- BEDNARIKOVA, Z.- GANCAR, M.- LINH, H. Q.- HU, CH.-K. - LI, M. S. - GAZOVA, Z. Compound CID 9998128 Is a Potential Multitarget Drug for Alzheimer's Disease. *ACS Chem. Neurosci.*, 2018, vol. 9, pp. 2588–2598. (IF 4.211)

[6] HOW, S. - CH.- CHENG, Y.-H.- , CH.-H.-LAI, J.-T.-LIN, T.-H.- BEDNARIKOVA, Z.- ANTOSOVA, A.- GAZOVA, Z.- WU, J. W.- WANG, S. S.-S. Exploring the effects of methylene blue on amyloid fibrillogenesis of lysozyme. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, vol. 119, pp. 1059-1067. (IF 3.909)

[7] ORTECA, G. - TAVANTI, F. - BEDNARIKOVA, Z. - GAZOVA, Z. - RIGILLO, G. - IMBRIANO, C. - BASILE, V. - ASTI, M.-RIGAMONTI, L. - SALADINI, M. - FERRARI, E. - MENZIANI, C. Curcumin derivatives and A $\beta$ -fibrillar aggregates: An interactions' study for diagnostic/therapeutic purposes in neurodegenerative diseases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2018, vol. 26, pp. 4288-4300. (IF 2.881)

## Topológia povrchových stavov a vplyv vysokého tlaku na zmiešanú valenčnosť v SmB6

**Projekty:** VEGA 2/0032/16, APVV-14-0605

**Riešitelia:** K. Flachbart, S. Gabáni, G. Pristáš

SmB6 je ťažkofermiónový polovodič s úzkym zakázaným pásom v okolí Fermiho hladiny, ktorý je najnovšie označovaný ako prototyp 3D topologického Kondovho izolátora, teda za silne korelovaný elektrónový systém vykazujúci topologické povrchové vodivostné stavy zodpovedné za zvyškovú vodivosť. Avšak naše experimentálne výsledky na unikátnom zariadení ARPES v BESSY Berlín pri teplotách pod 1 K poukazujú, že ide naďalej len o Kondov izolátor s obyčajnou (triviálnou) povrchovou vodivosťou. SmB6 je zároveň prototypom zlúčeniny vykazujúcej homogénnu zmiešanú valenčnosť (t.j. ióny samária sú v stave Sm<sup>2.5+</sup>). Naše štúdium vplyvu vysokého hydrostatického tlaku (do 14 GPa) na elektrickú rezistivitu a zároveň na valenčnosť iónov samária meraním RTG absorpcie na unikátnom zariadení Spring-8 v Japonsku ukázalo, že tlakom indukovaný kovový magnetický prechod v SmB6 pri cca 10 GPa je spôsobený výrazným zvýšením valenčnosti samáriových iónov, t.j. prechodu zo stavu Sm<sup>2.5+</sup> do stavu Sm<sup>3+</sup>.

P. HLAWENKA, K. SIEMENSMEYER, E. WESCHKE, A. VARAKHALOV, J. SANCHEZ-BARRIGA, N.Y. SHITSEVALOVA, A.V. DUKHNENKO, V.B. FILIPOV, S. GABÁNI, K. FLACHBART, O. RADER, E.D.L. RIENKS. Samarium hexaboride is a trivial surface conductor. *Nature Communications* 9, 517 (2018). IF: 12.134

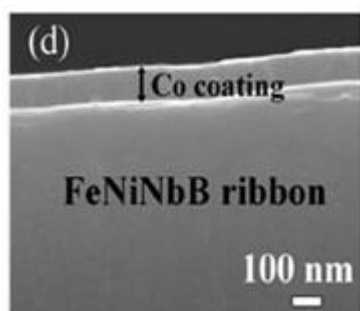
N. EMI, N. KAWAMURA, M. MIZUMAKI, T. KOYAMA, N., ISHIMATSU, G. PRISTÁŠ, T. KAGAYAMA, K. SHIMIZU, Y. OSANAI, F. IGA, T. MITO. Kondo-like behavior near the magnetic instability in SmB6: Temperature and pressure dependences of the Sm valence. *Physical Review B* 97, 161116 (R) (2018). IF: 3.612

## Nanokryštalické rýchlochladené kovové pásy na báze FeNi pokryté tenkou vrstvou kobaltu so zlepšenými vysokofrekvenčnými GMI sensorovými charakteristikami

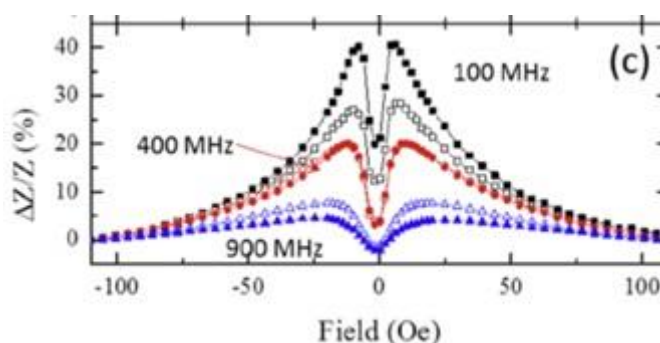
**Projekt:** VEGA 2/0173/16, APVV 15-0621

**Riešitelia:** I. Škorvánek, J. Marcin

Magneticky mäkké nanokryštalické zliatiny na báze prechodových 3d kovov vykazujúce jav obrovskej magnetoimpedancie (GMI), majú sľubný aplikačný potenciál v oblasti magnetických sensorov. V tejto práci sme sa zamerali na netradičnú metódu ovplyvňovania GMI odozvy v týchto materiáloch, ktorá spočíva v nanosení dodatočnej tenkej vrstvy feromagnetického kovu na ich povrch. Konkrétne sa jednalo o rýchlochladené nanokryštalické kovové pásy na báze Fe-Ni-Nb-B, na povrch ktorých bola nanosená tenká vrstva kryštalického kobaltu s hrúbkou 120 nm. Cieľom týchto experimentov bolo zvýšenie citlivosti GMI sensorových charakteristík na malé zmeny okolitého magnetického poľa. Výsledky našich meraní ukázali že najmä v oblasti nižších frekvencií (okolo 100 MHz). Sú nízko-poľné zmeny GMI efektu po nanosení Co-vrstvy podstatne vyššie oproti pôvodnej vzorke bez Co-povlaku. Pozorované zlepšenie GMI sensorových charakteristík je pripisované zvýšeniu transversálnej zložky magnetickej permeability, ku ktorému došlo v dôsledku indukovaných mechanických napätí po nanosení tenkej Co vrstvy na Fe-Ni-Nb-B pásu s kladnou magnetostrikciou.



SEM snímka nanokryštalickej FeNiNbB pásy pokrytej tenkou vrstvou fcc-kobaltu



Zvýšená GMI odozva po nanosení Co vrstvy (plné symboly) oproti referenčnej vzorke bez Co vrstvy (prázdne symboly) pozorovaná pri 100 MHz

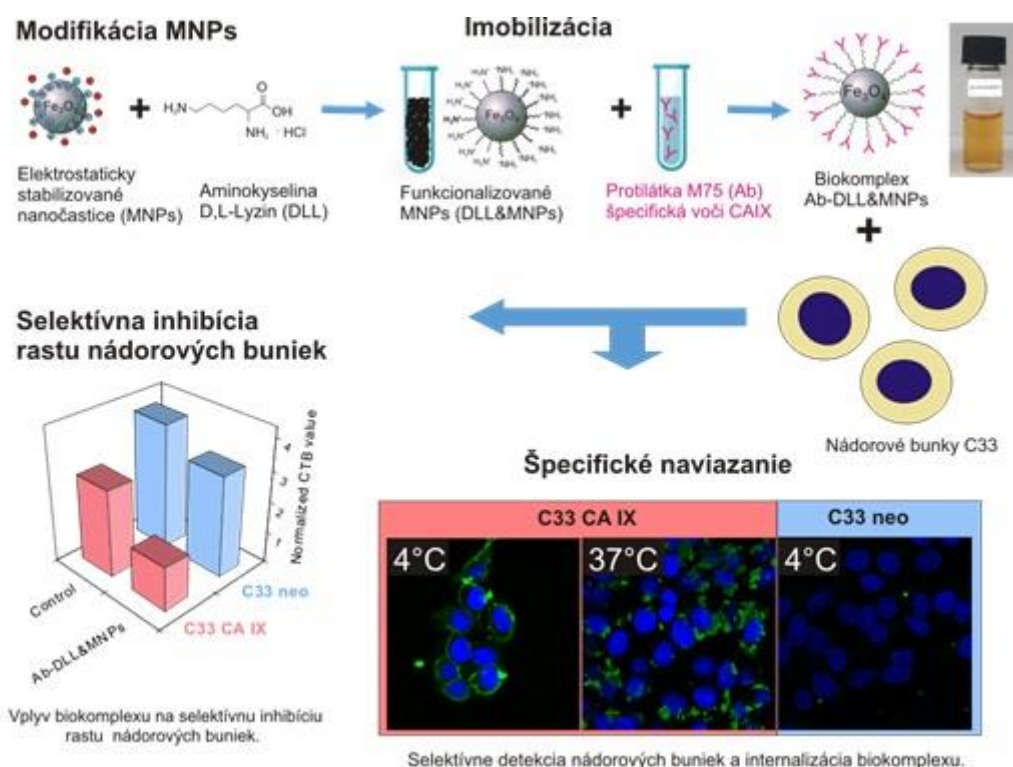
EGGERS, T. - LAM, D.S. - THIABGOH, O. - MARCIN, Jozef - ŠVEC, Peter - HUONG, N.T. - ŠKORVÁNEK, Ivan - PHAN, M.H. Impact of the transverse magnetocrystalline anisotropy of a Co coating layer on the magnetoimpedance response of FeNi-rich nanocrystalline ribbon. In Journal of Alloys and Compounds, 2018, vol. 741, p. 1105-1111. (IF 3.779).

## Magnetické nanočastice funkcionalizované D,L-lyzínom na detekciu nádorových buniek

**Projekt:** APVV-14-0120, APVV-14-0932, COST TD 1402 Radiomag, VEGA: 2/0016/17, ITMS 26220120033, ITMS 26240120043 a ITMS 26220220186

**Riešitelia:** M. Koneracká, I. Antal, V. Závíšová, M. Kubovčíková, I. Khmara, D. Lučanská, P. Kopčanský

Práca je zameraná na protilátkami sprostredkovanú detekciu a zobrazovanie nádorovej hypoxie. Takmer všetky pevné nádory sú hypoxické, majú zvýšený metastatický potenciál a sú rezistentné na chemo/rádioterapiu. Prvým krokom na dosiahnutie požadovaného cieľa bola syntéza elektrostaticky stabilizovaných magnetických nanočastíc a funkcionalizácia ich povrchu aminokyselinou D,L - lyzínom. Ďalším, avšak kľúčovým krokom v procese prípravy magnetických nanočastíc s naviazanou protilátkou, bola imobilizácia protilátky M75 (Ab). Ab je špecifická pre karbonickú anhydrázu IX (CA IX), ktorá sa považuje za jeden z najlepších markerov hypoxie nádorov. Najlepšie výsledky imobilizácie, t.j. najvyššie percento naviazania Ab na magnetické nanočastice sme dosiahli pri hmotnostnom pomere 1:2Ab/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>(biokomplex). Výsledky z imunofluorescencie potvrdili nielen selektívnu detekciu nádorových buniek pomocou biokomplexu, ale aj jeho internalizáciu, ktorá navyše viedla k narušeniu štruktúry nádorových buniek.



I. ANTAL, M. KONERACKA, M. KUBOVCIKOVA, V. ZAVISOVA, I. KHMARA, D. LUCANSKA, L. JELENSKA, I. VIDLICKOVA, M. ZATOVICOVA, S. PASTOREKOVA, N. BUGAROVA, M. MICUSIK, M. OMASTOVA, P. KOPCANSKY. D,L-lysine functionalized Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles for detection of cancer cells, *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 163 (2018) 236–245. doi:10.1016/j.colsurfb.2017.12.022. (IF 2017 3.997; Q1; počet citácií: 6)1948–7193. Typ: ADMA

## **Bioedicínske aplikácie magnetických nanočastíc**

**Projekt:** VEGA 2/0141/16

**Riešitelia:** M. Timko, I. Antal, L. Balejčíková, Z. Mitróová, P. Kopčanský

Pri štúdiu feritínu bolo ukázané, že redukcia a rekonštrukcia jadra feritínu nie sú symetrické procesy, a že jadro feritínu je zložené z jednej fázy, minerálu podobného ferihydrítu. [1]. A $\beta$  peptid, počas procesu tvorby fibríl, je schopný redukovať Fe $^{3+}$  na Fe $^{2+}$  z anorganického jadra natívneho feritínu. Magnetoferitín a rekonštruovaný feritín spôsobuje zmenu štruktúry, redukciu veľkosti a množstva lyzozýmových amyloidných fibríl [2]. Efektivita ultrazvukovej hypertermie vhodnej na liečenie nádorových ochorení môže byť vylepšená využitím sonosenzibilizátorov, čo sú vlastne materiály, ktoré zvyšujú útlm ultrazvuku a disipáciu jeho energie. Ako sonosenzibilizátor v našom experimente sme využili magnetické nanočastice, keďže sú biokompatibilné, netoxické a sú viac-menej bežne využívané v biomedicínskych aplikáciách. Teoretický model založený na prenose tepla ukázal dobrú zhodu s experimentom a potvrdil, že nárast teploty v agarovom fantóme s nanočasticami je vyšší ako v čistom agare [3]. Experimentálne bolo preukázané, že tepelná stimuláciu fantómu dopovaného nanočasticami umožňuje lepšie riadenie nárastu teploty v procese hypertermického ohrevu [4]. Magneto-ultrazvukový ohrev vytvára oveľa efektívnejší efekt hypertermie a má veľký aplikačný potenciál pri liečbe nádorových ochorení s použitím menšej koncentrácie nanočastíc. Použitie oboch ultrazvukového a magnetického systému hypertermie súčasne dáva možnosť rozvoju novej, inovatívnej sonomagneticko-tepelnej terapie. Získané výsledky z ultrazvukového ohrevu, ktorého efekt bol zvýšený magnetickými nanočasticami otvárajú nové perspektívy pre aplikácie kombinovaných metód hypertermie v klinickej praxi.

[1] M. Koralewski, L. Balejčíková, Z. Mitróová, M. Pochylski, M. Baranowski, P. Kopčanský. Morphology and Magnetic Structure of the Ferritin Core during Iron Loading and Release by Magneto-optical and NMR Methods. In ACS Applied Materials & Interfaces, 2018, vol. 10, p. 7777-7787 (8.097 - IF2017)

Citácie:

*E. N. Yaacob, B. G. De Geest, J. Goethals, A. Bajek, K. Dierckens, P. Bossier, D. Vanrompay. Recombinant ferritin-H induces immunosuppression in European sea bass larvae (Dicentrarchus labrax) rather than immunostimulation and protection against a Vibrio anguillarum infection. In Veterinary Immunology and Immunopathology, 2018, vol. 204, p. 19-27*

[2] L. Balejčíková, V. I. Petrenko, M. Baťková, K. Šipošová, V. M. Garamus, L. A. Bulavin, M. V. Avdeev, L. Almásy, P. Kopčanský. Disruption of amyloid aggregates by artificial ferritins. In Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2019, vol. 473, p. 215-220 (3.046 - IF2017)

[3] K. Kaczmarek, T. Hornowski, M. Kubovcikova, M. Timko, M. Koralewski, A. Jozefczak ACS Applied Materials & Interfaces 2018, Vol. 10, Issue: 14, 11554-11564, (8.097 - IF2017)

[4] K. Kaczmarek, T. Hornowski, I. Antal, M. Timko, A. Józefczak, Magneto-ultrasonic heating with nanoparticles Journal of Magnetism and Magnetic Materials 474 (2019) 400-405 (3.046 - IF2017)

## ***Neobvyklá interakcia medzi supravodivosťou a poľovo indukovaným usporiadaním náboja v $YBa_2Cu_3O_y$***

**Projekty:** APVV-16/0372

**Riešiteľ:** J. Kačmarčík

Spoluráca s CNRS Grenoble France, Université de Sherbrooke Canada, Stockholm University Sweden

V predkladanej práci uvádzame podrobnú štúdiu závislosti hustoty elektrónových stavov (DOS) poddopovaných kuprátov  $YBa_2Cu_3O_y$  na teplote (T) a magnetickom poli (H), odvodené z meraní merného tepla a Knightovho posunu. Zistili sme, že DOS prestáva byť závislá od magnetického poľa nad charakteristickým poľom HDOS. Teplotná závislosť HDOS(T) má nezvyčajný ohyb v oblasti, kde sa objavuje 3D usporiadanie vln nábojovej hustoty s dlhým dosahom. Neobvyklý S tvar HDOS(T) naznačuje, že dve vzájomne sa vylučujúce usporiadania nakoniec vytvoria určitú formu kooperácie, aby mohli koexistovať pri nízkej teplote. Z teoretického pohľadu by taká kooperácia mohla byť dôsledkom stabilizácie stavu vln hustoty elektrónových párov (PDW - pair density wave).

J. KAČMARČÍK, I. VINOGRAD, B. MICHON, A. RYDH, A. DEMUER, R. ZHOU, H. MAYAFFRE, R. LIANG, W. HARDY, D.A. BONN, N. DOIRON-LEYRAUD, L. TAILLEFER, M.-H. JULIEN, C. MAECENAT and T. KLEIN. Unusual interplay between superconductivity and field-induced charge order in  $YBa_2Cu_3O_y$ . Physical Review Letters 121 (2018) 167002. IF: 8.84

**Súťaž mladých vedeckých pracovníkov ÚEF SAV  
2018**

*I. miesto*

**RNDr. Zuzana Bednáriková, PhD.** - A novel approach for treatment of Alzheimer's disease

**RNDr. Matúš Orendáč** - Rotačný magnetokalorický jav vo frustrovanom kovovom systéme  $TmB_4$

*II. miesto*

**RNDr. Lucia Balejíková, PhD.** - Fyzikálno-chemické štúdium feritínu a jeho derivátov

*III. miesto*

**Ing. Michal Kopčík** - On the origin of the quasiparticle states in the superconducting gap of homogeneously disordered ultrathin films. MoC case.