

1. Imię i Nazwisko

Agnes Ewa Ostafin

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe

Magister Inżynierii Zarządzania. Uniwersytet Drexel, Wydział Inżynierii Zarządzania 2014.

Certyfikat Dydaktyczny nauczania na poziomie Wykształcenia Wyższego, Uniwersytet Utah, Salt Lake City UT USA; Centrum Doskonałość Nauczania (2009-2010).

Doktorat (Ph.D.) z fizyki Chemicznej, Uniwersytet Minnesota, Minneapolis, MN USA, Wydział Chemii (1989-1994). Praca doktorska: Ostafin A. (1994) „The Ionization Mechanism in Saturated Hydrocarbon Liquids”. University of Minnesota, Prof. Sanford Lipsky.

Licencjat (B.S.) z chemii, Uniwersytet Stanu Wayne, Wydział Chemii, Detroit MI USA (1983-1988).

Licencjat (B.S.) z biofizyki, Uniwersytet Stanu Wayne, Wydział Nauk Biologicznych, Detroit MI USA (1983-1987).

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

a) Miejsce zatrudnienia:

Profesor nadzwyczajny badawczy, Wydział Inżynierii Chemicznej 2011-2018

Adiunkt, Wydział Bioinżynierii 2011-2018

Profesor nadzwyczajny, Wydział Nauk o Materiałach i Nauk Inżynieryjnych, 2006-2010

Adiunkt, Wydział Bioinżynierii 2006-2010

Dyrektor, Centrum Nanomateriałów (NanoInstitute), 2011-2018

Adiunkt, Wydział Inżynierii Chemicznej i Biomolekularnej, 1999-2006

Pracownik naukowy, Wydział Chemii, 1990-1994

Pracownik naukowy, Wydział Chemii, 1988-1989

Szkoły Publiczne w Detroit Nauczyciel przedmiotów ścisłych, 1988

b) Działalność przedsiębiorcza:

Nanoshell Research Institute SLC, UT Główny Kierownik Naukowy, 2017-2018

Nanoshell Company NSL, UT Założyciel, 2005-2018

Nanocos Laboratories SLC, UT Założyciel, 2016-2018

c) Staże naukowe

Profesor Wizytujący, Wydział Techniczny, Akademia im. Jakuba z Paradyża w Gorzów Wielkopolski, 2018-2019

Profesor Wizytujący, Wydział Chemii, Uniwersytet Warszawski, 2005

Staż podoktorski, Uniwersytet Chicago, Wydział Chemii, 1996-1999

Staż podoktorski, Argonne National Laboratory, Wydział Chemii, 1994-1996



4. Wskazanie osiągnięcia naukowego wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)

a) Tytuł osiągnięcia naukowego

Monotematyczny cykl publikacji zatytułowany:

Wieloskładnikowe nanomateriały w medycynie i diagnostyce – synteza i właściwości fizykochemiczne

b) Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl 25 monotematycznych publikacji J1-J25 oraz 5 patentów P1-P5 i 9 monografii B1-B7, E1, M1. Mój wkład w powstanie każdej pracy dokładnie opisałam w wykazie dorobku. W większość pracach jestem autorką korespondencyjną. Patenty są patentami amerykańskimi i dotyczą nowych materiałów oraz sprzętu biomedycznego. Opracowanie nie zawiera pełnego omówienia uzyskanych wyników, ale stanowi ich zwięzłą charakterystykę. Wszystkie szczegółowe dane jak również opis stosowanej metodologii zawarte są w załączonych publikacjach i/lub w materiałach uzupełniających (supporting information) do publikacji. Oryginalne publikacje wchodzące w skład rozprawy habilitacyjnej oznaczono symbolami Jx, gdzie x jest kolejnym numerem, prace w monografiach - Bx, patenty symbolem Px, monografie jako M1, a E1 oznacza książkę, której byłam edytorem.

Publikacje

- J1. Olszewska A, Armstrong E, Batenjany M, Olszewski M, Ostafin A.
Lectin-based SERS Sandwich Immunoassay
Nanomed Nanotechnol 2016, 7: 405. RGJI 0.86

W tym artykule opisano nowy typ sandwichowego testu SERS, w którym jako element rozpoznawania molekularnego wykorzystuje się lektyny zamiast przeciwciał. Mój wkład w tę pracę (65%) polegał na koncepcji, projekcie struktury testu, pracach testowych i analizie statystycznej wyników.

- J2. Han KB, Takagi C, Wu CJ, Ostafin A.
Synthesis of Calcium Phosphate Controllable Coating Thickness on Oil-in-Water Nanoemulsion with Performance of Oxygen Release as Oxygen Carrier
J Biomat Nanobiotech 2016, 07(02): 55-63. GIF 1.73 H5 19

W tym artykule opisano szczegółowe badania możliwości uzyskania określonych szybkości uwalniania tlenu z nanoemulsji powlekaných fosforanem wapnia, w wyniku kontroli grubości powłoki. Moim wkładem w tę pracę (60%) była koncepcja badawcza, zaprojektowanie reakcji syntezy i procedur testowania.

- J3. Wu C, Ostafin A.
Analysis of Nanoemulsion Coatings
J Nanomed Nanotechnol 2016, 7: 410. RGJI 0.86

W artykule opisano szczegółowe badania zależności konformacji oligomerów stosowanych jako powłoki nanoemulsji w funkcji ich stężenia. Takie powłoki są stosowane do stabilizacji emulsji i do inicjowania określonych oddziaływań chemicznych. Pokazano eksperymentalnie, że zmiany konformacji oligomerów obserwowane w objętości roztworu w funkcji stężenia cząstek obserwuje się również na powierzchni cząstek nanoemulsji przy znacznie niższych stężeniach



całkowitych, ale osiągających wysokie lokalne stężenia powierzchniowe. Mój wkład w tę pracę (60%) to pomysł naukowy i analiza danych termodynamicznych.

- J4. Yang C, Wu C, Ostafin A, Thibaudeau G, Minerick A.
Size and medium conductivity dependence on dielectrophoretic behaviors of gas core poly-L-lysine shell nanoparticles
Electrophoresis 2015, 36(7-8), 1002-1010. IF 2.6

W tym artykule opisano badania dielektroforetyczne powleczonych nanoemulsji. Technika elektroforetyczna AC umożliwia sortowanie cząstek ze względu na łatwość polaryzacji ładunków znajdujących się we wnętrzu cząstki nanoemulsji. Mój wkład w tę pracę (30%) polegał na zaprojektowaniu i syntezie cząstek użytych w eksperymencie. Zastosowane cząstki, ze względu na zdolność przenoszenia tlenu, mogą aspirować do miana substytutu krwi. Motywacją do zastosowania dielektroforezy jest jej zdolność do sterowania przepływem tych cząstek w układzie wirowania z przepływem ciągłym.

- J5. Chen Y, Han KB, Mizukami H, Wojcik A, Ostafin A.
Fade and quench-resistant emission in calcium phosphate nanoreactors
Nanotechnology 2010, 21(45), 455701/1-455701/15. IF 3.4

W artykule tym opisano szczegółowe badania właściwości fotofizycznych barwników i fluoroforów umieszczonych w ochronnym wnętrzu nanoreaktora. Pokazano znaczną redukcję stopnia fotodegradacji i blaknięcia kolorów. Opracowano model wyjaśniający to zjawisko, które jest związane z lokalnym stężeniem pigmentu wewnątrz nanoreaktora. Mój wkład (70%) to projekt eksperymentalny i opracowanie modelu działania nanoreaktora.

- J6. Lee C, Takagi C, Truong T, Chen Y, Ostafin A.
Luminescent Au Nanoparticles with a pH-Responsive Nanoparticle-Supported Molecular Brush.
J Phys Chem C 2010, 114(29), 12459-12468. IF 4.5 Citations 15

W pracy opisano syntezę i charakterystykę unikalnych nanocząsteczek złota z przyłączonymi do ich powierzchni luminescencyjnymi kompleksami ligandów. Szczotka polimerowa wchodząca w skład kompleksu ligandu może być aktywowana odpowiednim pH, oraz może włączać i wyłączać inicjowaną promieniowaniem UV emisję luminescencji kompleksu złota. Efekt jest powtarzalny, a układ pozostaje stabilny. Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaprojektowaniu eksperymentów i interpretacji wyników (70%).

- J7. Chen Y, Ostafin A, Mizukami H.
Synthesis and characterization of pH sensitive carboxySNARF-1 nanoreactors
Nanotechnology 2010, 21(21), 215503/1-215503/10. IF 3.4 Citations 12

W pracy opisano syntezę i charakterystykę unikalnych nanocząstek złota o średnicy 2 nm i stymulowanej promieniowaniem UV luminescencji w zakresie bliskiej podczerwieni. Emisja pochodzi z wiązania Au-S zlokalizowanego na powierzchni cząstek. Tirole zastosowano w celu stabilizacji nanocząstek złota, a także wytworzenia czułego na polarność kompleksu ligandu na ich powierzchni. W zależności od struktury cząsteczki tiolu można użyć pH do włączania i wyłączania luminescencji. Układ ten jest użyteczny w przypadku dwufotonowych technik obrazowania. Mój wkład w tę pracę (60%) polegał na rozwinięciu modelu wyjaśniającego wszystkie zaobserwowane zachowania nanoreaktora.



- J8. Ostafin A, Mizukami H, Hlastala M, Kelly L, Eastvold P.
Next Generation Artificial Oxygen Carrier System
International Innovation Report, 2010.

Ta praca jest opisem naszych badań nad nowatorskim, sztucznym nośnikiem tlenu, który można pobierać w sposób ciągły z krwi za pomocą aferezy. Artykuł jest w całości mojego autorstwa (100%), a prace będące jego przedmiotem zostały wykonane przeze mnie (50%) na urządzeniu wg projektu Mizukamiego (45%). Testy na zwierzętach i konsultacje medyczne wykonali pozostali autorzy (5%).

- J9. Ostafin A.
Nanoreactors protect chemical sensing reactions
Nanotechweb (<http://nanotechweb.org/cws/article/lab/42917>) 2010.

Jest to przeglądowa praca, opisująca postępy w pracach nad rozwojem nanoreaktorów, w których zachodzą reakcje wykrywania chemicznego chronione przed czynnikami zewnętrznymi. Dzięki temu, układy te mogą być stosowane w złożonych lub trudnych warunkach. Mój wkład do tego artykułu wyniósł 100%. Praca była podsumowaniem osiągnięć mojego laboratorium w ciągu 2 lat badań, które były wykonywane przez kilku studentów.

- J10. Ostafin A.
Nanoreactors in Chemistry and Engineering
Kirk Othmer Encyclopedia Chemical Technology, Wiley and Sons, invited submission 2009-online. Citations 2

Praca ta powstała na zaproszenie edytora w celu stworzenia podstawowych ram dla badań w dziedzinie nanoreaktorów i ich dalszego rozwoju. Moim wkładem w powstanie artykułu była koncepcja i jego napisanie (80%). Badania literaturowe były wykonane przez współautorów (20%).

- J11. Lee C, Chen Y, Ostafin A.
The Accuracy of Amplex Red Assay for Hydrogen Peroxide in the Presence of Nanoparticles
J Biomed Nanotech 2009, 5(5), 477-485. IF 5.1 Citations 7

W pracy opisano, wpływ obecności nanocząstek na dokładność oznaczania produktów reakcji chemicznej w układzie. Nanocząstki mogą, ale nie muszą, wpływać na badany system, ale jednocześnie mogą potencjalnie wpływać na wtórne reakcje wykorzystywane do oznaczeń chemicznych, prowadząc do fałszywych wyników. Praca jest ostrzeżeniem dla wszystkich analityków wykorzystujących konwencjonalne testy i pomaga zrozumieć wpływ nanocząstek. Ich obecność musi zostać starannie wykalibrowana, aby zapewnić ważność badania. Mój wkład w powstanie artykułu to koncepcja i jej napisanie (70%). Pozostała część została wykonywana przez mojego studenta (30%).

- J12. Schmidt S, Moran K, Tweed-Kent A, Slosar J, Webber M, McCreedy M, Deering C, Veranth J, Ostafin A.
Uptake of calcium phosphate nanoshells by osteoblasts and their effect on growth and differentiation
J Mat Sci: Mat Med PART A, 2008, 87A, 2, 418 – 428. IF 2.3 Citations 20



W pracy opisano wychwyty i wpływ na wzrost osteoblastów nanoreaktorów powlekanych fosforanem wapnia w warunkach hodowli komórkowej. Nanoskorupki fosforanu wapnia o rozmiarze 150 nm były wypełnione barwnikiem fluorescencyjnym służącym do śledzenia przebiegu zjawiska. Komórki osteoblastów łatwo wchłaniają nanokapsułki, które migrują w stronę błony jądrowej, gdzie gromadzą się w czasie, ale nie są w stanie przejść nienaruszone do jądra. Podczas tego procesu osteoblast wykazuje zwiększoną szybkość podziału komórki, co wskazuje na korzystny wpływ cząstek fosforanowych. Mój wkład (70%) to koncepcja, projekt eksperymentów i interpretacja danych.

J13. Wingert P, Mizukami H, Ostafin A.

Enhanced chemiluminescent resonance energy transfer in hollow calcium phosphate nanoreactors and the detection of hydrogen peroxide

Nanotechnology, 2007, 18(29), 295707. IF 3.4

Praca opisuje szczegóły dotyczące syntezy i charakterystyki unikalnego nanoreaktora, zawierającego wewnątrz chemiluminescencyjny wskaźnik luminol. Powłoka nanoreaktora zapobiega niepożądanym zakłóceniom wpływającym na reakcję chemiluminescencyjną. Wewnątrz nanoreaktora znajduje się także fluorofor biorący udział w rezonansowym przenoszeniu energii wzbudzenia i spełniający rolę akceptora energii od wzbudzonego luminolu. Układ jest wygodny do obserwacji ze względu na dogodny zakres spektralny fluorescencji. Dwuetapowy proces fotofizyczny zwiększa efektywność luminescencji ze względu na bliskość układu donor-akceptor wewnątrz nanoreaktora i umożliwia wykrywanie sygnału chemiluminescencyjnego przy długości fali, która jest dogodna do obserwacji. Mój wkład koncepcyjny i eksperymentalny wynosił 70%.

J14. Wang Q, Choy R, Ostafin A.

Preparation of Dye-Loaded SiO₂ Glass Nanopowders

J Noncryst Solids 2007 353, 354-365. IF 2.5 Citations 11

W pracy opisano syntezę nanoproszków szkliwa krzemionkowego napełnionego barwnikiem. Prace wykazały, że wydajność emisji wzrosła w tym materiale, a barwnik został zabezpieczony przed zewnętrznym wpływem czynników chemicznych. Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji badań i analizie danych (60%).

J15. Schmidt H, Kroczyński M, Maddox J, Ostafin A.

Antibody Conjugated Soybean Oil-Filled Calcium Phosphate Nanoshells for Targetted Delivery of Hydrophobic Molecules

J Microencap, 2006, 23, 769-781. IF 1.8

W pracy opisano syntezę nanocząsteczek fosforanu wapnia wypełnionych koniugatem oleju sojowego i przeciwciał. Praca wykazała, że nanoemulsje sojowe pokryte fosforanem wapnia są wystarczająco stabilne, aby przeprowadzić ich modyfikację chemiczną umożliwiającą przyłączenie przeciwciał oraz, że przeciwciała nadal zachowują swoją aktywność w układzie koniugatu. Wynik ten był ważny, ponieważ nanoreaktory powlekane fosforanem wapnia były w tym czasie zupełnie nowymi układami, a dostępna wiedza o nich była na poziomie podstawowym. Mój wkład w pracę polegał na zaprojektowaniu badań i analizie wyników (60%).

J16. Schmidt S, McDonald J, Pineda E, Verwilt A, Chen Y, Josephs R, Ostafin A.

Surfactant based assembly of mesoporous patterned calcium phosphate micron-sized rods

Mesopor Micropor Mat 2006. 94, 330-338. IF 3.6



W pracy opisano syntezę mezoporowatych nanocząsteczek fosforanu wapnia. Wykazano, że fosforan wapnia z powrotem można stosować zamiast krzemianów przy wytwarzaniu mezoporowatych materiałów. Zastosowano pewne modyfikacje warunków procesu wytwarzania tak, aby można było odpowiednio kontrolować szybkości kondensacji wapnia i fosforanu. Była to pierwsza synteza całkowicie biokompatybilnego materiału mezoporowatego.

- J17. Dai Q, Menzies DB, Ostafin A, Brown SN, Miesel D, Maginn E.
Monitoring the Synthesis of Microsilica Encapsulated Acetylacetonatocarbonyl-triphenylphosphinerhodium Catalyst by Inductively Coupled Plasma (ICP) Techniques
IEEE Transactions on Nanotechnology, 2006, 5, 677-682. IF 2.8 Citations 2

W pracy wykazano, że techniki sprzężonej indukcyjnie plazmy (ICP) można wykorzystać do monitorowania osadzania katalizatorów rodowych wewnątrz porowatych nanoreaktorów krzemionkowych. Zasadniczo ICP jest metodą aktywacji, która umożliwiła wytwarzanie w układzie heterogenicznym *in situ* wrażliwych na atmosferę katalizatorów. Enkapsulowane prekursorzy wykazują wysoką stabilność wewnątrz mezoporowatej struktury i jednocześnie są chronione. Moja rola polegała na opracowaniu metody syntezy i analizie danych (40%).

- J18. Schmidt H, Gray B, Wingert P, Ostafin A.
Assembly of aqueous-cored calcium phosphate nanoparticles for drug delivery
Chem Mat 2004, 16, 4942-4947. IF 9.9 Citations 113.

W pracy zajęłam się szczegółowymi badaniami warstw fosforanu wapnia w postaci powłok na liposomach, wskazując kierunek do uzyskania bardziej biokompatybilnych układów nanoreaktorowych. Mój wkład to koncepcja pracy i udział w pracach eksperymentalnych (80%).

- J19. Nooney R, Dhanasekaran T, Chen Y, Josephs R, Ostafin A.
Self-Assembly of Supermicro- and Mesoporous Silica and Silica/Gold Nanoparticles using Double Chained Surfactants
Micropor Mesopor Mat 2004, 75, 183-193. IF 3.6

Praca była przykładem zastosowania surfaktantów z podwójnymi łańcuchami alifatycznymi lub lipidów jako templatów (substancji organizującej) do tworzenia mezoporowatych krzemionek. Takie zaawansowane podejście pozwoliło po raz pierwszy na ograniczenie wymiarów mezoporów do rozmiarów cząsteczek. Materiały tego rodzaju można stosować jako matryce do wykrywania chemicznego lub filtracji. Mój wkład polegał na zaprojektowaniu eksperymentów, opracowywaniu mechanizmów i analizie danych (60%).

- J20. Nooney R, Dhanasekaran T, Chen Y, Josephs R, Ostafin A.
Self-Assembly of Mesoporous Nanoscale Silica/Gold Composites
Langmuir 2003, 14, 4721-4728. IF 3.8 Citations 90

Ta praca była pierwszym przykładem syntezy mezoporowatej powłoki krzemionkowej na nanoziarnistym złocie w celu wytworzenia materiału kompozytowego. Materiały te miałyby zastosowanie w elektronice, sensorach i/lub katalizie. Mój wkład to koncepcja badań, zaprojektowanie eksperymentów, analiza wyników i opracowanie mechanizmu powstawania kompozytu (60%).

- J21. Ostafin A, Seigel M, Wang Q, Mizukami H,

Fluorescence of Cascade Blue™ inside nano-sized porous shells of silicate
Micropor Mesopor Mat 2002, 57, 47-55. IF 3.7 Citations 34

Praca dotyczyła badań wydajności kwantowej fluoroforu Cascade Blue w nanoskorupkach krzemianowych jako nanoreaktorach. Prace wykazały, że wydajność kwantowa jest większa wewnątrz nanoosłonek. Zaproponowałam mechanizm, który przypisał w/w zjawisko zmniejszeniu udziału dezaktywacji zderzeniowej w całkowitym procesie relaksacji wzbudzenia cząsteczek fluoroforu znajdujących się wewnątrz cząstek nanoreaktora. Mój wkład (80%) dotyczył, pomysłu projektu eksperymentu, opracowania mechanizmu i analizie danych.

- J22. Nooney R, Dhanasekaran T, Chen Y, Josephs R, Ostafin A.
Synthesis of Nanoscale Silica Spheres with Controlled Particle Size
Chem Mat, 2002, 14, 4721-4728. IF 9.9 Citations 359

Praca po raz pierwszy szczegółowo opisuje syntezę mezoporowatych sferycznych nanocząsteczek krzemionki. Prace wykazały, że możliwe było kontrolowanie zarówno wielkości, kształtu i kierunku uporządkowania mezoporów za pomocą warunków prowadzenia procesu. Względna szybkość kondensacji krzemionki była funkcją uporządkowania surfaktantu. Mój wkład to koncepcja, projekt eksperymentalny, opracowanie mechanizmu syntezy i analiza danych (60%).

- J23. Schmidt H, Ostafin A.
Liposome-directed Growth of Calcium Phosphate Nano-shells
Adv Mat 2002, 14, 532-535. IF 4.8 Citations 265

Ta praca była przykładem wytwarzania powłok fosforanu wapnia na liposomach, w celu uzyskania bardziej biokompatybilnych układów nanoreaktorowych. Mój wkład to koncepcja badań i wykonanie eksperymentów (80%).

- J24. Nooney R, Dhanasekaran T, Chen Y, Josephs R, Ostafin A.
Self-Assembled Highly Ordered Spherical Mesoporous Silica Gold Nanocomposites
Adv Mat 2002, 14, 529-532. IF 4.8 Citations 82

W pracy opisano syntezę kompozytu uporządkowanej mezoporowatej krzemionki i nanozłota. Mój wkład polegał na zaprojektowaniu badań i opracowaniu prawdopodobnego mechanizmu powstawania kompozytu (60%).

- J25. Makarova O, Ostafin A, Meisel D, Norris JR.
Encapsulation of a Fluorescent Probe Inside Nanoparticles
J Phys Chem 1999, 3, 9080 -9084. IF 4.5 Citations 213

W pracy pokazano procedurę enkapsulacji sondy fluorescencyjnej w sferycznych (pustych w środku) nanocząstkach krzemionki. Mój wkład polegał na koncepcji badań i przeprowadzeniu eksperymentów (70%).

Patenty

- P1. Ostafin A, Mizukami H
Method and apparatus for continuous removal of sub-micron sized particles in a closed loop liquid flow system



US patent 10,099,227, Citations 3

Mój wkład (50%) do tego patentu polegał na zaprojektowaniu i implementacji nanocząsteczek ukierunkowanych-na adsorpcję określonych substancji (targetów) występujących w płynach biologicznych, takich jak krew, mocz i ślina. W pewnych przypadkach substancją docelową mogą być toksyny pochodzące ze stanu chorobowego, w innych sytuacjach substancje diagnostyczne związane z początkiem lub określonym stadium choroby oraz produkty farmakologiczne. Projekt patentu polegał na doborze materiału rdzenia tak, aby uzyskać gęstość odpowiednią do dobrego mieszania i szybkiej separacji podczas wirowania z gradientem gęstości. Podczas wirowania nanocząstki przyłączają się do określonej substancji i utworzony kompleks jest oddzielany od reszty. Badania materiałów w warunkach normalnego przepływu i przepływu z gradientem gęstości zostały przeprowadzone przeze mnie. Drugi współtwórca patentu był odpowiedzialny za projekt rotora wirówki (50%), który pozwalał na ustalenie prawidłowego rozkładu gęstości i ekstrakcję pożądaną frakcji bez uszkodzenia składników krwi.

P2. Ostafin A, Mizukami H

Method and apparatus for continuous removal of sub-micron sized particles in a closed loop liquid flow system

US Patent 9,956,180, Citations 3

Mój wkład (50%) do tego patentu polegał na doborze i przetestowaniu parametrów pracy specjalnie zaprojektowanego rotora wirówki z gradientem gęstości, opracowanym przez współwynałazcę. Wyzwanie polegało na pracy z nienewtonowskimi, o złożonej budowie płynami biologicznymi, takimi jak krew, mocz i ślina. W tych przypadkach nie można było zastosować prostego modelowania dynamiki płynów.

P3. Ostafin A, Mizukami H

Nanocomposite materials with dynamically adjusting refractive index and methods of making the same

US Patent 9,938,396, Citations 11

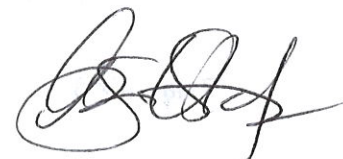
Mój wkład (100%) tego patentu polegał na zaprojektowaniu nanostruktur typu rdzeń-powłoka-powłoka, wykonanych z materiałów o współczynnikach załamania tak dopasowanych, że nie pojawiają się żadne zmiany przejrzystości w szerokim zakresie temperatur. Efekt wynika z doboru materiałów, których zmiany współczynnika rozszerzalności cieplnej lub współczynnika załamania w funkcji temperatury są przeciwne, a więc kompensują indywidualne zmiany dla każdego materiału. W przeciwieństwie do szkła wykonanego z warstw substancji o dopasowanych współczynnikach załamania, w tym przypadku sama nanocząstka ma tę właściwość, co oznacza, że przejrzystość wykonanego z tego materiału szkła można kontrolować na poziomie nano. Ta cecha jest ważna przy wytwarzaniu mikrofonicznych urządzeń komunikacyjnych i teleskopów kosmicznych dalekiego zasięgu.

P4. Ostafin A, Mizukami H

Synthesis of oxygen carrying, turbulence resistant, high density submicron particulates

US Patent 9,415,021, Citations 4

Mój wkład (100%) do tego patentu polegał na zaprojektowaniu nanostruktur typu rdzeń-powłoka-powłoka-powłoka w celu zastosowania w sztucznym układzie dostarczającym tlen. Ten hybrydowy nanomateriał jest organiczno-nieorganiczną wielowarstwową nanocząstką. Rdzeń wewnętrzny jest zbiornikiem na tlen, pierwsza warstwa powłoki ustala szybkość dyfuzji



tlenu do i ze zbiornika, niezależnie od środowiska. Druga powłoka składa się z cząsteczek opartych na hemie, które modulują dalsze uwalnianie tlenu w sposób zależny od środowiska. Ostatnia powłoka zapewnia stabilność strukturalną i umożliwia modulowanie oddziaływań nanocząstek z innymi, gromadzącymi się substancjami w ciele.

- P5. Ostafin A, Nooney, R, Maginn, E
Process for making mesoporous silicate nanoparticle coatings and hollow mesoporous silica nano-shells
US Patent 6,913,825 Citations 65

Mój wkład (33%) do tego patentu polegał na zaprojektowaniu metod syntezy do wytwarzania mezoporowatych powłok krzemianowych na nanocząstkach. Wyzwaniem było zapobiegnięcie samozarodkowania mezoporowatej krzemionki i jedynie promowaniu wzrostu tego materiału na już istniejących nanocząstkach metalu. Opracowałam proces, który może kontrolować liczbę nanocząstek metalu na nanocząstkę kompozytową. Te materiały mają zastosowanie przy produkcji szkła przewodzącego, w elektronice i przy dostarczaniu leków. Na przykład, w przypadku dostarczania leków, mezoporowate kanały mogą być wypełnione lekiem, a metaliczny rdzeń po aktywacji ciepłem lub falą dźwiękową jest czynnikiem uwalniającym lek na żądanie.

Monografie

- E1. Ostafin, A, Landfester, Eds,
Nanoreactor Technology in Life Science and Medicine.
Artech House, Boston. 2009. Citations 13

Mój wkład do edycji to 70% - byłam głównym redaktorem i autorem tematu. Koncepcja książki na temat technologii nanoreaktorów została zainicjowana przeze mnie z uwagi na dający się odczuć brak spójności w dostępnej literaturze naukowej dotyczący nanoreaktorów. Ponieważ nanoreaktory mogą powstawać z różnych substancji wyjściowych, a także w różnych konfiguracjach, wydaje się, że wspólne cechy dla tej klasy materiałów zostały utracone w powszechnej dyskusji naukowej. Książka ta zebrała liderów z dziedziny projektowania nanoreaktorów i była dla nich platformą do omówienia specyficznego materiału, którym się zajmują w kontekście całej tematyki. Monografia pozwoliła na wskazanie, które zjawiska fizykochemiczne były najbardziej charakterystyczne dla syntezy, a które dominowały w zastosowaniach materiału.

- B1. Ostafin, A, Han K.
Therapeutic Nanoreactors: Toward a Better Blood Substitute.
in "Organic Nanoreactors: From Molecular to Supramolecular Organic Compounds", 2016,
Pages 519–549.

Mój wkład (70%) do tego projektu obejmował zarówno koncepcję opartego na nanocząsteczkach sztucznego nośnika tlenu, jego projekt i syntezę, jak również projekt eksperymentów w celu wykazania jego szczególnych właściwości. Praca ta stanowi podsumowanie czterech lat wspólnej pracy z moim studentem na University of Utah NanoInstitute.

- B2. Han KB, Takagi C, Ostafin A.
Nanoreactor Catalysis.
in "RSC Catalysis Series. 17 (Metal Nanoparticles for Catalysis)", 2014, 192-202.



Mój wkład (30%) do tego artykułu przeglądowego zawiera sformalizowany opis koncepcji katalizy wewnątrz nanoreaktorów oraz sposób, w jaki struktury te są tworzone i zachowują się w praktyce. Pozostali autorzy przeprowadzili ankietę w tej dziedzinie i zidentyfikowali kluczowe sektory branżowe, w których takie materiały miałyby znaczenie. Dokonali również przeglądu bieżących wyzwań, które należy rozwiązać.

- B3. Ostafin A, Wingert P, Schmidt, Mizukami H.
A Novel Nanoreactor for Biosensing.
in "Nanoreactor Technology in Life Science and Medicine." Ostafin A, Landfester K, Eds, Artech House, Boston. 2009, 161-181. Citations 13

Mój wkład (70%) do tego projektu obejmował zarówno pomysł nanocząsteczkowego czujnika nadtlenu wodoru opartego na enkapsulowanej chemiluminescencji. Głównym wyzwaniem było oddzielenie reakcji wykrywania nadtlenu wodoru od zakłóceń środowiska, co prowadziło do lepszego oznaczenia ilościowego. Aktywne substancje chemiczne są umieszczane w cieczy zamkniętej mezoporowatą lub półporowatą powłoką, która umożliwia przejście analitu lub małych jonów do środka cząstki. W ten sposób, po reakcji z czynnikiem aktywnym generowany jest sygnał chemiluminescencyjny. Publikacja jest podsumowaniem trzech lat wspólnej pracy z moimi studentami z University of Notre Dame.

- B4. Chen Y, Ostafin A.
Introduction to Nanoreactors.
in "Nanoreactor Technology in Life Science and Medicine." Ostafin A, Landfester K, Eds, Artech House, Boston. 2009, pp.1-23. Citations 13

Moim wkładem do tej pracy (100%) był pomysł całościowego spojrzenia na nanoreaktory wykonane z różnych materiałów. Zamiast koncentrować się na unikalnych składnikach chemicznych, zaproponowałam spojrzenie na wspólne zjawiska fizyczne zachodzące wewnątrz nanoreaktorów wykonanych z różnych substancji wyjściowych. Zastosowane komponenty powinny być dobierane nie w oparciu o ich właściwości chemiczne, lecz o to, w jaki sposób kooperują ze sobą zmieniając określone lokalne stałe dielektryczne, lepkości i aktywności jonów. Rzecz w tym, by cechy te były dominujące w nanoprzestrzeniach, a stawały się mniej ważne w miarę przechodzenia do większej skali. W ten sposób nanoreaktory można by było grupować nadrzędnie, a nie według określonego składu chemicznego.

- B5. Lee C; Ostafin A.
Nanoreactors for Enzyme Therapy.
in "Nanoreactor Technology in Life Science and Medicine." Ostafin A, Landfester K, Eds, Artech House, Boston. 2009, pp.209-223. Citations 13

Moim wkładem w pracę (80%) był pomysł wykorzystania nanoreaktorów jako nośników leków enzymatycznych. Terapia enzymatyczna polega na podawaniu organizmowi enzymów w stanach chorobowych, w których brakuje prawidłowo funkcjonujących enzymów. Enzymy niezabezpieczone mogą być łatwo uszkodzone przez kwasy żołądkowe lub dezaktywowane przez związanie z białkami lub inne enzymy. Kapsułkowanie w ochraniającym, biodegradowalnym nanoreaktorze może przedłużyć ich aktywność. Tworząc stabilne, dobrze zdefiniowane środowisko wewnątrz kapsuły, można również przewidzieć jego aktywność enzymatyczną. Ułatwia to optymalizację dawkowania i osiągnięcie pożądaných efektów.

- B6. Liu F, Mizukami H, Sarnaik S, Ostafin A.
Recent Development in Quantitative Image Analyses of Cell Cytoskeleton Through Atomic Force Microscopy.
in "Recent Research Developments in Biophysics", Vol. 4, Pandalai SG. Ed, TRN: Kerala, India, 2005, pp 35-55. Invited submission.

(Powyższe było skondensowaną wersją następujących prac, które pojawiły się w recenzowanych czasopismach:

Liu F, Mizukami H, Sarnaik S, Ostafin A. "Calcium-dependent human erythrocyte cytoskeleton stability analysis through atomic force microscopy." *J Struct Biol* 2005, 150, 200-210. IF 2.5 Citations 69

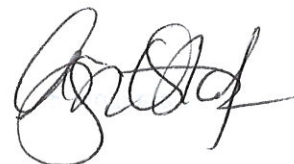
Liu F, Burgess J, Mizukami H, Ostafin A. "Sample Preparation and Imaging of Erythrocyte Cytoskeleton in the Liquid Mode Atomic Force Microscopy.", *Cell Biochem Biophys* 2003, 38, 251-270. IF 2.3 Citations 49)

Mój wkład w tę pracę (60%) polegał na opracowaniu analizy obrazu topografii komórki, który można wykorzystać do uzyskania związku struktura-funkcja między składnikami cytoszkieletu. Zazwyczaj informacje te są otrzymywane na drodze biochemicznej w środowiskach, gdzie oddziaływania między komponentami są ograniczone dyfuzją i obejmują jeden lub dwa składniki. Wpływ istniejącej złożonej struktury na oddziaływania chemiczne między dwoma składnikami cytoszkieletu jest trudny do oceny w roztworze. Wykorzystałam lektyny do zakotwiczenia nienaruszonych komórek na powierzchni szklanego podłoża za pośrednictwem powierzchniowych węglowodanów. To mocne połączenie zapewnia dużą elastyczność poszczególnym składnikom, umożliwiając oddziaływania, które można kontrolować poprzez zmianę pH, temperatury, poziomu jonów wapnia itp. Mikroskopia sił atomowych w środowisku cieczy może być następnie wykorzystana do wizualizacji struktur cytoszkieletowych w warunkach stanu równowagi. Stąd można uzyskać stałe równowagi, które można porównać ze stałymi dla roztworu. Technika ta pozwala na wszechstronną ocenę dynamiki cytoszkieletu niemożliwą do wykonania za pomocą innych metod. Pokazałam, że metoda AFM może być przydatnym narzędziem do badania oddziaływań nanocząstek i do oceny zmian właściwości błon komórkowych.

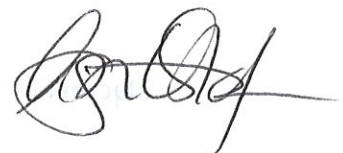
- B7. Ostafin A, Mizukami H, Burgess JP.
Nano-Sized Biosensors and Delivery Vehicles
in "Tissue Engineering and Novel Delivery Systems", Yaszemski MJ, Trantolo DJ, Lewandrowski KU, Altobelli DE, Wise DL. Eds, Marcel Dekker: New York, NY, 2002, pp 483-504.

Ten przeglądowy artykuł powstał na podstawie dwóch lat pracy mojego laboratorium w University of Notre Dame i był jednym z pierwszych w tym czasie opisów działania czujników w oparciu o nanoreaktory. Mój wkład polegał na koncepcji i projekcie eksperymentów oraz jego napisaniu (70%).

- M1. Wang Q, Chen X, Mizukami H, Miesel D, Ostafin A. Nano-carriers for Fluorescence Probes and Enzymes, *SPIE Proceedings*, San Jose, CA, January 20-26, 2001, 4258, 99.



W niniejszej pracy wprowadzono koncepcję wykorzystania sferycznych (pustych) nanocząstek, jako hermetycznie zamkniętych nośników barwników w celu ich ochrony przed czynnikami zewnętrznymi. Mój wkład polegał na projekcie eksperymentu (50%).



c). Omówienie celu naukowego ww. publikacji, patentów i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich wykorzystania.

c.1. Wprowadzenie

Nanonauka i nanoinżynieria ewoluowały znacząco od czasu swoich narodzin, przez dobór nowych składników, odkrywanie swoich unikalnych właściwości ze względu na rozmiar i odnajdowanie właściwych metod wytwarzania umożliwiających jej techniczne zastosowanie. Względnie mała elastyczność materiałów jednoskładnikowych sprawia, że prawdopodobnie w niewielkim stopniu będą nadawały się do wykorzystania w przyszłych technologiach. Obecnie nanokompozyty i wieloskładnikowe inteligentne nanocząstki są uważane za szczytowe osiągnięcie, a ich zastosowanie jako materiałów funkcjonalnych o różnym stopniu autonomicznego działania jest Świętym Graalem wysiłków badawczych. Jednak każdy dodany nowy składnik powoduje ogromny wzrost złożoności końcowego materiału do tego stopnia, że jego określone właściwości nie stanowią już prostej sumy właściwości jego składników, lecz raczej są złożoną mieszaniną nowych właściwości. Takie materiały są zarówno trudne do wytworzenia, jak również z trudnością zachowują stabilność. Podobnie dzieje się we wnętrzu żywych komórek, w których złożone organelle i kompleksy cząsteczkowe mogą przemieszczać się i pełnić różne funkcje podtrzymujące życie.


c.2. Wskazanie celu naukowego

Opisane poniżej badania podstawowe prezentują moje prace w zakresie wykorzystania struktury i składu w nanoskali do osiągnięcia określonego efektu fizykochemicznego (TEMAT 1: Procesy fotofizyczne w skondensowanych i ustrukturuowanych środowiskach). Opisane badania stosowane skupiały się na projektowaniu materiałów w celu uzyskania określonych efektów funkcjonalnych (TEMAT 2: Metody syntezy nanoskorupek (*eng.* nanoshells) i nanopowłok). Większość zaprezentowanych materiałów ma zastosowanie zarówno w medycynie jak i technologii. Niektóre przypadki wymagały rozwinięcia metod wspomagających ich optymalne wdrożenie (TEMAT 3: Urządzenia do zastosowań medycznych nanocząstek przy oczyszczaniu biopłynów i w diagnostyce.).

c.3. Omówienie osiągniętych wyników

c.3.1. Procesy fotofizyczne w skondensowanych i ustrukturuowanych środowiskach (TEMAT 1).

Moje zainteresowanie procesami fotofizycznymi w skondensowanych i ustrukturuowanych środowiskach zaczęło się, gdy ukończyłam University of Minnesota. Miałam zaszczyt być studentem prof. Sanforda Lipskiego, który sam był studentem laureata nagrody Nobla, prof. Jamesa Francka na Uniwersytecie w Chicago. Praktyka dała mi ugruntowaną wiedzę o procesach fotofizycznych zachodzących zarówno w fazie gazowej, jak i fazie skondensowanej. Artykuły z tego okresu (J26, J27, J28) opisują, w jaki sposób fazy skondensowane samoorganizują się w wyniku fotojonizującego zdarzenia wytwarzającego barierę energetyczną o średnicy zaledwie kilku nanometrów, która zapobiega zjonizowanej cząsteczce opuszczenie swojego sąsiedztwa. Uwięzienie w nanowymiarze ma istotny wpływ na obydwa zjonizowane indywidua. Najważniejszym osiągnięciem pracy było odkrycie, że procesy fotodegradacji ulegają zahamowaniu, ponieważ w zamkniętej przestrzeni zachodzi inhibicja rozrywania wiązań, a nadmiar energii przekazywany zjonizowanej cząstce jest rozpraszany. Innymi słowy, nanouwięzienie skutkuje efektem ochronnym zapobiegającym fotoindukowanym uszkodzeniom w układzie. Podczas tego zamknięcia, po jonizacji, ale przed rekombinacją, proces rozpraszania energii jest na tyle spowalniany, że można wpływać na spin zjonizowanych indywiduów chemicznych za pomocą

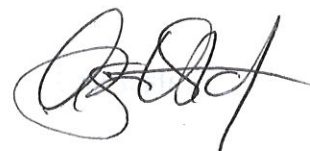


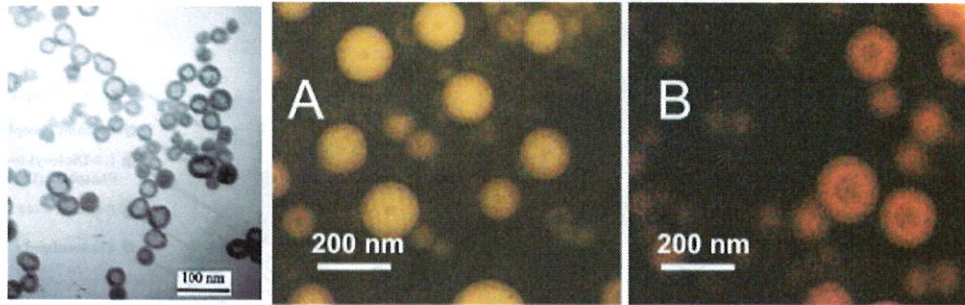
pola magnetycznego i kontrolować, który proces końcowy jest dominującym: fosforescencja czy fluorescencja.

Te badania przyczyniły się do kontynuowania zainteresowań i prac nad manipulowaniem strukturą materiału w nanoskali oraz do wykorzystania nanostruktur do wpływania na procesy fotochemiczne i fotofizyczne. W tym czasie zainteresowania nanonauki koncentrowały się przeważnie na wytwarzaniu i charakterystyce nanomateriałów jednoskładnikowych. W serii kolejnych prac wybrałam nanoenkapsulację typu nieorganicznego ze względu na dość prostą syntezę i finalną stabilność strukturalną po jej uformowaniu. Jako reprezentatywne materiały nieorganiczne wybrałam krzemiany i fosforany wapnia, ponieważ znana była ich szeroka fizyczna i elektronowa charakterystyka, a ponadto substancje te były interesujące zarówno w obszarze zastosowań technicznych, jak i medycznych.

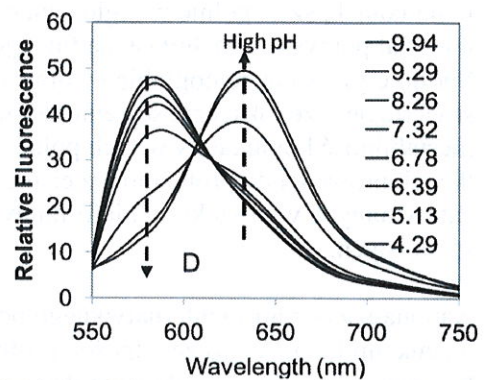
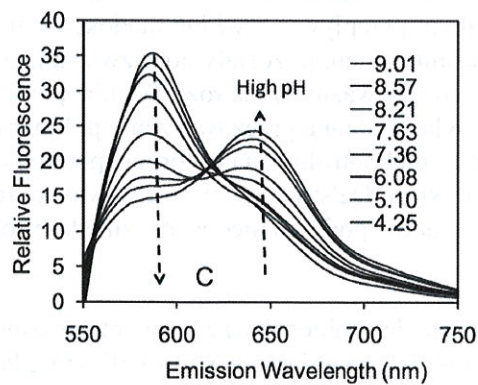
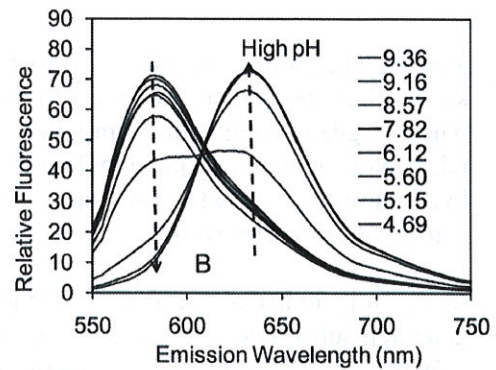
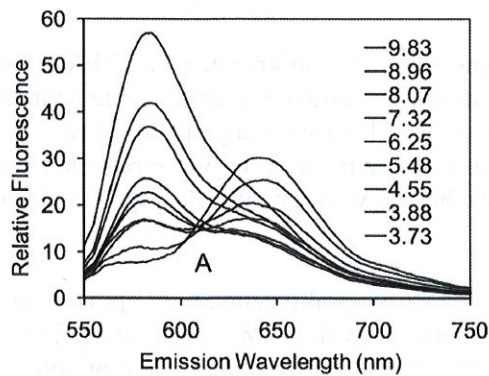
Prace (J25) i (M1) pokazały, że fluorofory umieszczone wewnątrz nanoskorupek (ang. *nanoshells*) krzemianowych (tj. nanopowłokowych, wydrążonych sfer krzemianowych, wypełnionych cieczą, np. wodą) zachowują swoją emisję, a w niektórych przypadkach mają większą wydajność emisji, niż można oczekiwać dla warunków rozcieńzonego roztworu. Wynik ten był zaskakujący, ponieważ spodziewano się, że bliskość fluoroforów w nanocząstkach doprowadzi do wysokiego stopnia samowygaszania. Prace te zostały uzupełnione bardziej szczegółowymi badaniami (J21), (J14), (J9), (J7) i (J5), które zostały potwierdzone podobnymi obserwacjami. Opracowano w nich ulepszone metody pomiaru absorpcji i emisji światła w układach nanocząsteczkowych, oraz zaproponowano model wyjaśniający brak samowygaszania, a w niektórych przypadkach efekt zwiększenia fotoemisji i ochrony przed fotodegradacją. Ponadto barwniki, które trudno było zastosować do ilościowych pomiarów lokalnych zmian w układzie, takich jak pH, działają znacznie bardziej wiarygodnie w nanocząstkach.

Krótko mówiąc, fluorofory uwięzione w wypełnionej cieczą nanoprzestrzeni nie znajdują się w klasycznym ciekłym środowisku. Lepkość, stała dielektryczna i polaryzowalność nie pozostają wielkościami zwyczajnymi, ale zmieniają się w wyniku oddziaływań między cząsteczkami cieczy a wewnętrznymi ścianami zamykającymi nanoprzestrzeń. Innymi słowy, cały rozpuszczalnik wewnątrz ograniczającej przestrzeni ma charakter międzyfazowy, to znaczy określony jest fizyczną i elektronową naturą ścianek nanopojemnika. Ponadto bliskość fluoroforów w tej przestrzeni wymusza dominację oddziaływań kulombowskich pomiędzy naładowanymi cząsteczkami tak, że względna orientacja cząsteczek, dyfuzja i częstość zderzeń między fluoroforami nie są statystyczne. Wszystkie te czynniki razem wpływają również na transport masowy jonów, gazów i małych cząsteczek do i na zewnątrz nanoprzestrzeni. Następnie pokazaliśmy (J13), że można wykorzystać te właściwości w celu zwiększenia wydajności reakcji chemicznych w nanocząstkach. W patencie (P3) wykazaliśmy również, że możliwe jest sterowanie przechodzeniem światła wewnątrz takich struktur, w wyniku uzbrojenia cząstek w dynamicznie dostosowujący się współczynnik załamania. Odbywa się to poprzez dobór optymalnego współczynnika załamania materiału rdzenia i powłoki.

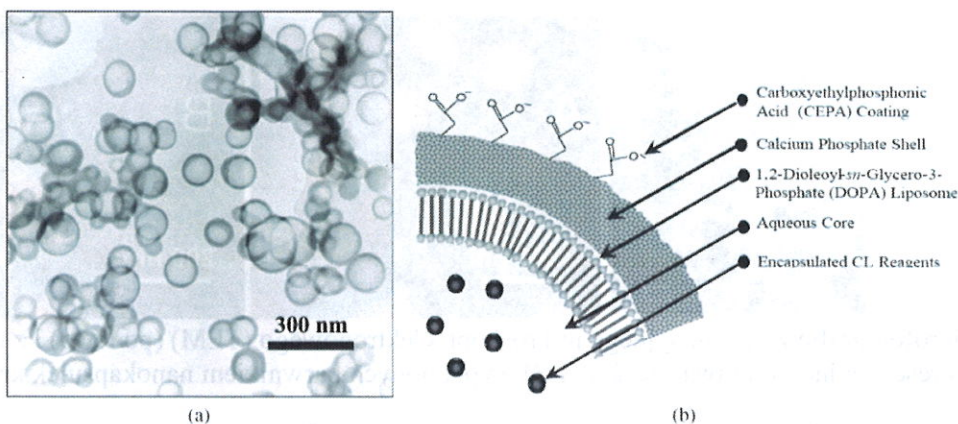




Mikrografie z transmisyjnego mikroskopu elektronowego (TEM) (po lewo) i z mikroskopu fluorescencyjnego (prawa część, A i B) wypełnionych barwnikiem nanokapsulek krzemionki.



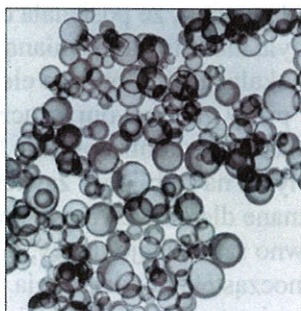
Widma fluorescencji Carboxy SNARF-1 (A i B) i SNAFL (C i D) w roztworze (lewa strona) i w nanokapsułkach krzemionki (prawa część). Wewnątrz nanokapsulek, w przeciwieństwie do roztworu, barwniki wykazują wyraźny punkt izobestyczny. Wynika to ze zredukowanej ruchliwości cząsteczek podczas tworzenia kompleksów w funkcji pH wewnątrz nanokapsulek.



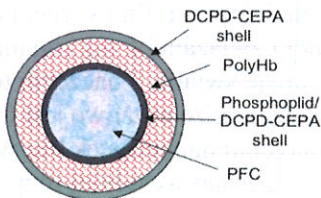
Zawierające luminol nanokapsułki fosforanu wapnia: a) mikrofotografia TEM, b) schemat kapsułki. Półporowata skorupka z fosforanu wapnia umożliwia przenikanie nadtlenu wodoru do wnętrza, gdzie reaguje on z luminolem, tworząc w kontrolowanych warunkach emisyjny produkt. Głównym zadaniem tej pracy było wykazanie, że czule na środowisko reakcje chemiczne mogą być izolowane wewnątrz nanokapsulek i zachodzić w przewidywalny sposób niezależnie od warunków zewnętrznych.

Motyacją do badań podobnych układów, od strony praktycznej, było opracowanie kolejnej generacji substytutów krwi oraz sztucznych nośników tlenu. W chwili obecnej istnieją dwie główne klasy substytutów krwi oparte na perfluorowęglowodorach i hemoglobinie. Żaden z nich nie został z sukcesem opracowany do użytku klinicznego. Mikrocząstki perfluorowęglowodorowe były zbyt niestabilne, a wysoka rozpuszczalność tlenu w perfluorowęglowodorze groziła pozbawieniem tlenu tkanek, szczególnie w regionach o słabym przepływie krwi lub niedokrwieniu. Tak więc, gdy materiał pomyślnie spełnił swoją funkcję nośnika tlenu, pozostały do rozwiązania skutki uboczne. Spolimeryzowana hemoglobina wołowa stanowiła ważną część rozwiązania, ponieważ stwierdzono, że toksyczność hemoglobiny była osłabiana przez tworzenie polimeru. Jednak pewna niestabilność koniugatów w tych polimerach i niekontrolowana adsorpcja podtlenu azotu z krwi i tkanek prowadzi do problemów z ciśnieniem krwi. Dalszy rozwój prac w tym zakresie został zatrzymany w wyniku kilku niefortunnych zgonów podczas niedostatecznie kontrolowanych badań klinicznych.

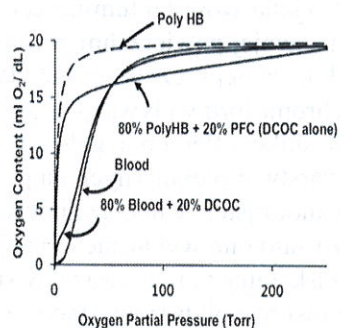
Nanonauka dostarcza alternatywnego podejścia do problemów związanych ze sztucznymi nośnikami tlenu. W szczególności, puste wnętrza o rozmiarze w nanoskali, które badaliśmy, może być zaprojektowane w celu stymulowania kontrolowanego przenoszenia tlenu i hamowania dyfuzji podtlenu azotu. Zewnętrzne powierzchnie nanocząstek mogą być zaprojektowane tak, aby regulować ich unoszenie we krwi względem komórek i tkanek. Realizacja tego pomysłu doprowadziła nas do opatentowania nowatorskiego projektu (P4, J8), jakim był sztuczny nośnik tlenu. Wyeliminowano w nim kilka nierozwiązanych problemów, które były obecne w proponowanych nośnikach poprzedniej generacji. Opierając się na badaniach, które zostaną opisywane poniżej, opatentowaliśmy dwuwarstwową nanocząstkę spełniającą rolę sztucznej krwi. Częstka ma zewnętrzną warstwę, która zmienia równowagę wchłaniania tlenu do cząstki, warstwę wewnętrzną, która spowalnia transport NO oraz wnętrze, które działało jako rezerwuuar tlenu.



Obraz z transmisyjnego mikroskopu elektronowego jednowarstwowego nośnika tlenu z powłoką fosforanu wapnia (ciemne pierścienie). Szare wewnątrz jest bogatą w elektrony cieczą

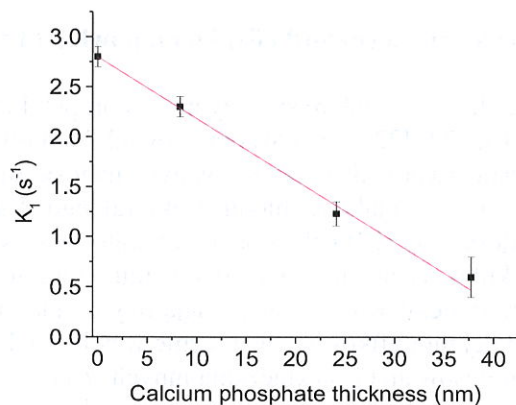


Schemat dwuwarstwowego substytutu krwi z rdzeniem perfluorowęglowodorowym oraz ze spolimeryzowaną hemoglobina, jako warstwą regulującą. Każda warstwa jest oddzielona otoczką z fosforanu wapnia.



Równowagowe zachowanie nasyconej tlenem cząstki o dwuwarstwowej budowie jako sztucznego nośnika tlenu.

Dodatkowe badania nad sztucznymi nośnikami tlenu skoncentrowane były na środkach kontrolujących zarówno wewnętrzne jak i zewnętrzne właściwości nanocząstek. Wykazałam, że możliwe jest kontrolowanie transportu gazu do i z nośnika tlenu poprzez dobór parametrów syntezy (J2). Tworząc wewnątrz zdominowane przez ładunki ujemne na wewnętrznej ścianie, można regulować dyfuzję cząsteczek, takich jak podtlenek azotu.



Stałe kinetyczne pierwszego rzędu wychwytu tlenu przez hemoglobinę dostarczanego przez jednowarstwowe, powlekane fosforanem wapnia sztuczne nośniki tlenu.

Następnie zwróciliśmy naszą uwagę na funkcjonalizację nanocząstek i opublikowaliśmy serię prac, w których badano wpływ dynamiki zewnętrznych cząsteczek na ruch samych nanocząstek. W (J6) pokazaliśmy, że możliwe jest wytworzenie szczotki molekularnej na powierzchni nanocząstek reagującej na zmiany środowiska. Opracowaliśmy specjalny rodzaj nanocząstki złota o właściwościach luminescencyjnych, i pokazaliśmy, że zmiany warunków zewnętrznych mogą być użyte do wielokrotnego włączania i wyłączania luminescencji po wzbudzeniu światłem UV.

Wyjątkowość tej luminescencyjnej nanocząstki złota polegała na tym, że posiadała ona chromofor na swojej powierzchni zewnętrznej, którego fluorescencja była modulowana zmianą konfiguracji dołączonej szczotki molekularnej i związanej z nią zmianą lokalnego środowiska elektronowego chromoforu wpływającego na emisję światła. Znaczenie tej pracy dla rozwoju sztucznych nośników tlenu polegało na wykazaniu, że możliwe jest dynamiczne kontrolowanie konfiguracji warstw molekularnych na powierzchni nanocząstek bez wpływu na stabilność zawiesiny nanocząstek. Chociaż zjawisko to zostało wcześniej rozpoznane dla dużych powierzchni, nie zostało ono wykazane dla nanocząsteczek. Wynik był zarówno satysfakcjonujący, jak i nieco zaskakujący, ponieważ aby stworzyć stabilne zawiesiny nanocząstek, powierzchnia nanocząstek musi być obdarzona stałym ładunkiem lub posiadać stabilizację steryczną. Odkrycie to wskazało na możliwość stworzenia sztucznego nośnika tlenu, którego zdolność adsorpcji i oddawania tlenu może być kontrolowana przez więcej czynników niż tylko miejscowe nasycenie tlenem.

W (J4) wykazaliśmy, że przy użyciu dielektroforezy można zmierzyć różnicę ruchliwości różniący się składem cząstek. Metoda ta jest czuła na ogólną polaryzowalność cząstek i rozróżnia cząstki ze względu na wielkość, konfigurację powierzchni i skład wnętrza. Technika dielektroforezy można wykorzystać do potwierdzenia jednorodności nanocząstek, do określenia zmian wielkości lub charakteru powierzchni oraz do oddzielenia cząstek, które różnią się znacznie charakterystyką od charakterystyki głównej populacji. Wraz z dalszym rozwojem technika ta może zostać wykorzystana do zrozumienia, w jaki sposób cząstki poruszają się w złożonym środowisku. W pracy (J12) wykazaliśmy, że możliwe jest wpływanie na biochemię pewnych typów komórek, takich jak osteoblasty, poprzez selekcję cząstek za pomocą substancji, które są rozpoznawane biologicznie (np. fosforan wapnia). Potwierdziliśmy, że standardowe metody znakowania przeciwciał można zastosować do tego typu cząstek (J15).

Z tymi badaniami łączą się tematy pokrewne opublikowane w rozdziałach kilku książek (J10, B1, B2, B7) oraz w pierwszej książce na temat nanoreaktorów (E1) ze szczególnym udziałem monografii i prac (B3, B4, B5).

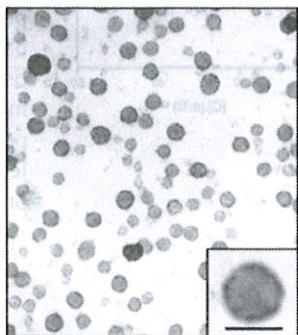
c.3.2. Metody syntezy nanoskorupek (nanoshells) i nanopowłok (Temat 2).

Opracowano również szczegółową procedurę syntezy nanoskorupek krzemianowych i fosforanu wapnia (P5, J15, J16, J18, J19, J20, J22, J23, J24) oraz powłok białkowych (J3). Patent (P5) oraz artykuły (J20, J22 i J24) opisują tworzenie mezoporowatych nanoskorupek krzemianowych, zaczynając od nanocząstkowego złota jako szablonu strukturalnego. Takie cząstki mają zastosowanie jako nanoreaktory (E1, J17) i absorbenty laboratoryjne. Mezoporowate krzemiany mają kanały wielkości molekuł o orientacji i uporządkowaniu, które można kontrolować poprzez dobór reagentów i parametry syntezy. Kanały zapewniają fizyczną kontrolę dyfuzji molekuł do wnętrza cząstek. Można je dalej modyfikować chemicznie w celu selekcji związków chemicznych będących przedmiotem zainteresowania i wykluczania innych. Zastosowaliśmy właśnie takie podejście do syntezy, aby wykazać, że mezoporowata powłoka krzemionki może nadal umożliwiać osadzanie katalizatora rodowego we wnętrzu cząstki (praca J17). W innej serii prac skupiliśmy się na opracowaniu samych syntez. W (J19) wykazaliśmy, że środki powierzchniowo czynne z podwójnym łańcuchem mogą być stosowane do tworzenia regularnych kanałów o stosunkowo dużych porach oraz o kontrolowanej orientacji (to jest wzoru gwiazdzystego od powierzchni szablonu, którym była nanocząstka złota, lub w kierunku na boki). W publikacji (J22) opracowaliśmy trójskładnikowy diagram fazowy, który może być pomocny do uzyskania mezoporowatych nanoskorupek krzemianowych o określonym rozmiarze. Możliwe było również kontrolowanie liczby nanocząstek złota zarodkujących w pojedynczej, o większym rozmiarze mezoporowatej cząstce. Pokazano metody usuwania strukturalnego szablonu w postaci



nanocząstek złota. Mezoporowate nanokompozyty krzemianowo-metaliczne (J20) mają również zastosowanie w elektronice i katalizie.

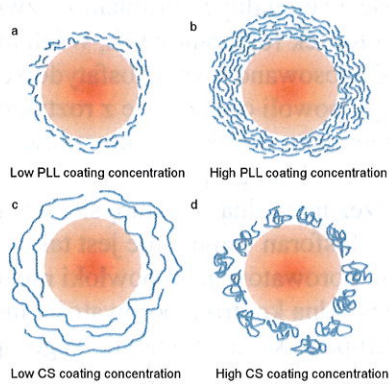
Kolejna seria prac (J15, J16, J18, J23) poświęcona jest opracowaniu procedur syntezy nanootoczek z fosforanu wapnia. Fosforany wapnia, w szczególności hydroksyapatyt, to grupa biokompatybilnych substancji nieorganicznych występujących w kościach i zębach ssaków. W przypadku zastosowań medycznych cząstki wykonane z tych materiałów są bardziej biokompatybilne i podatne na biodegradację. Aby uniknąć ewentualnych problemów związanych z toksycznością metali, wykorzystywanych jako szablony otoczek fosforanowych, w ich miejsce użyliśmy miękkich struktur liposomowych lub emulsji. Zastosowano kwasy fosfatydowe do utworzenia powierzchni, na której fosforany wapnia mogły powoli osadzać się z roztworu. W miarę wzrostu grubości powłoki, następuje stopniowa przemiana w mikrostrukturze tworzących się fosforanów wapnia, zmieniając się od zdominowanego przez układ grup głównych kwasu fosfatydowego w szablonie rdzenia, do zdominowanej przez naturalną strukturę sieciową o konkretnej stechiometrii wapnia i fosforu. Zatem, chociaż fosforan wapnia nie jest tak wyrafinowanym materiałem jak mezoporowaty krzemian, porowatość jego powłoki można praktycznie kontrolować przez dobór grubości. Dalszą dokładną kontrolę porowatości można osiągnąć przez zmianę odległości pomiędzy sąsiednimi grupami kwasu fosfatydowego lipidu użytego w liposomowym lub emulsyjnym templacie.



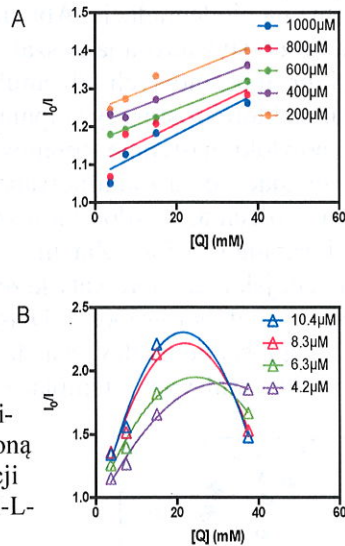
Nanokapsułki fosforanu wapnia.
Długość kreski wynosi 33 nm.

Praca (J3) opisuje wytwarzanie elastycznych powłok na liposomowych lub emulsyjnych powierzchniach szablonów strukturalnych. Porównywano dwa rodzaje materiałów: polilizynę i chitozan. Materiały te wykazują przeciwstawne zmiany gęstości w funkcji stężenia. W pracy pokazano, że zachowanie fazowe nadal występuje, gdy cząsteczki te osadzają się jako warstwa o grubości kilku nanometrów na powierzchni liposomów lub emulsji. W przypadku cząsteczek, których gęstość maleje w funkcji stężenia (np. polisacharydy, takie jak chitozan), możliwe jest upakowanie większej ilości cząsteczek w nabudowywanej powłoce, ponieważ ich lokalne stężenie wzrasta, a każda cząsteczka kurczy się zwiększając gęstość. Otrzymana powłoka jest wtedy mniej przepuszczalna dla molekuł. Przeciwnie, w przypadku makrocząsteczek takich jak polilizyna, których gęstość wzrasta wraz ze stężeniem, mniej cząsteczek niż się oczekuje, może być przyłączonych do powierzchni cząstek, a uzyskana powłoka jest bardziej przepuszczalna. Praca ta wykazała, że nanopowłoki skonstruowane z materiałów organicznych będą miały gęstość i przepuszczalność zależną od rodzaju użytych cząsteczek do wytworzenia powłoki, a w niektórych przypadkach gęstość i przepuszczalność mogą stać się wielkościami dynamicznymi, jeśli układ zostanie poddany na działanie zmiennych warunków. Oczekuje się, że takie czynniki jak pH, siła jonowa, rodzaj soli, stała dielektryczna rozpuszczalnika i wiele innych czynników mogą dynamicznie zmieniać właściwości materiału, z którego zbudowana jest powłoka. Podczas gdy zjawisko pęcznienia polimerów i polimerowych powłok zostało zaprezentowane przez innych jako metoda wprowadzania i usuwania substancji takich jak barwniki i leki z cząstek, wykazaliśmy po

raz pierwszy, że można postąpić odwrotnie i skorelować wprowadzanie substancji do wnętrza cząstek z zachowaniem fazowym materiału w objętości. Sugeruje to również, że powłoki o składzie mieszanym mogą wykazywać obydwa efekty jednocześnie, a zjawisko można wykorzystać do tworzenia wielu rodzajów dynamicznych porów otwierających i zamykających się na żądanie. To przybliżyłoby syntezę nanootoczek w kierunku stworzenia regulowalnej sztucznej błony komórkowej.



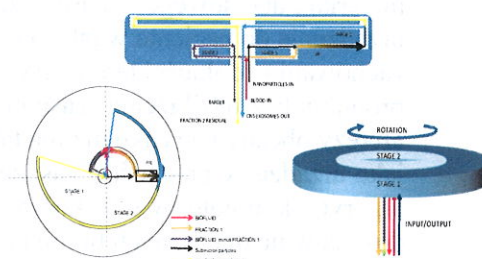
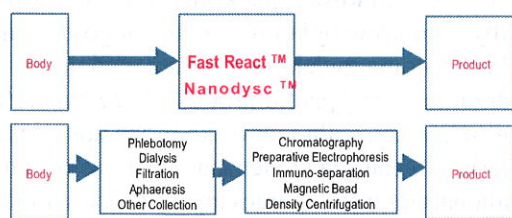
Powyżej: (a) Emulsja powlekana poli-L-lizyną (PLL) ma bardziej rozluźnioną powierzchnię przy niskiej koncentracji powłoki. (b) Emulsja powlekana poli-L-lizyną (PLL) ma bardziej ściśniętą powierzchnię przy większym stężeniu powłoki. (c) Emulsja powlekana chitozanem (CS) ma bardziej skompresowaną powierzchnię przy niskim stężeniu CS. (d) Emulsja powlekana chitozanem (CS) ma bardziej luźną powierzchnię przy wysokim stężeniu powłoki.



Po lewej: zależność stosunku początkowej (I_0) do końcowej (I) intensywności fluorescencji względem stężenia wygaszacza Q (tj. KI): A) dla emulsji powleczonych PLL, B) dla emulsji powleczonych CS. Stosunek I_0/I pirenu w emulsjach z PLL wzrasta liniowo ze stężeniem wygaszacza KI. W przypadku PLL wygaszanie w funkcji koncentracji powłoki jest zgodne z oczekiwaniami, ponieważ powłoka staje się bardziej gęsta w miarę osadzania się większej ilości materiału. W przypadku emulsji powleczonych CS wygaszanie jest większe, gdy więcej CS jest przyłączone do emulsji.

c.3.3. Urządzenia do zastosowań medycznych nanocząstek przy oczyszczaniu biofluidów i w diagnostyce.

Prace (P1) i (P2) są patentami, opisującymi części składowe urządzenia oczyszczającego bioflidy pod nazwą NanoAfereza™, w którym wyspecjalizowane nanocząstki są mieszane z krążącym biofluidem, a następnie usuwane z obiegu, po reakcji z targetem.



Po lewej stronie: Diagram blokowy analizy bio płynu w urządzeniu NanoAfereza™ (u góry) oraz dla porównania diagram blokowy analizy płynu według obecnie istniejących metod (na dole). Po prawej: widok z boku (u góry) i trójwymiarowy widok połączonych modułów FastReact™ i NanoDysc™.

Wartościowymi substancjami dla diagnostyki lub terapii zainteresowane są medycyna, farmakologia i badania w obszarze ratowania życia. Znalezienie wartościowych substancji diagnostycznych lub terapeutycznych (np. białek, enzymów, komórek macierzystych, komórek nowotworowych, cząstek wirusowych) w ludzkich bio płynach jest wieloetapowym procesem, który wymaga znacznych umiejętności laboratoryjnych, sprzętu o zaawansowanej technologii i czasu, co generuje znaczne koszty. Faktem jest, że ograniczeniem obecnie stosowanych metod jest ilość materiału, który może być analizowany w tym samym czasie. Poza tym, wymagają one ścisłego monitorowania przez technika i transferu próbek z jednego podetapu do drugiego, co zwiększa prawdopodobieństwo ich zanieczyszczenia lub utraty materiału. Może to obniżyć dokładność diagnostyczną, a nawet powodować, że zebrany produkt będzie bezwartościowy. Tak więc, chociaż obecnie stosowane technologie (pobieranie krwi, dializa, filtracja, afereza, chromatografia, elektroforeza preparatywna, separacja immunologiczna, kulki magnetyczne, wirowanie gęstościowe, itp.) są dość dobrze rozwinięte, to w połączeniu tworzą złożoną sekwencję procedur podatnych na błędy i nieuniknione straty. Uproszczony układ analityczny miałby znaczną wartość rynkową. W naszym urządzeniu surowy lub minimalnie przetworzony bio płyn jest dostarczany w sposób ciągły, a wybrana docelowa substancja analizowana lub rodzaj komórek jest w sposób ciągły oddzielany w celu dalszego wykorzystania. Odbывается się to bez uszkodzenia innych materiałów, które mogą być obecne, eliminuje interwencję technika oraz potencjalną możliwość zanieczyszczenia. Urządzenie umożliwia przetwarzanie dużych ilości materiału od pojedynczej osoby lub z kilku źródeł. Jeśli aparat zostanie podłączony do pacjenta, może zostać użyty do usunięcia wybranych składników z krążącej krwi. System ten miałby również znaczącą wartość terapeutyczną poprzez zmniejszenie fizjologicznego obciążenia organizmu potencjalnie toksycznymi lub rozprzestrzeniającymi choroby ustrojami (np. bakterie, toksyczne białka, komórki rakowe), umożliwiając w krótszym czasie przyjęcie bardziej efektywnej metody farmakologicznej.

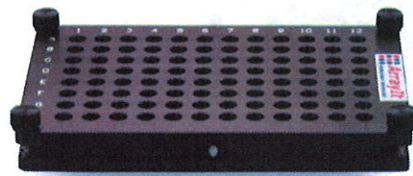
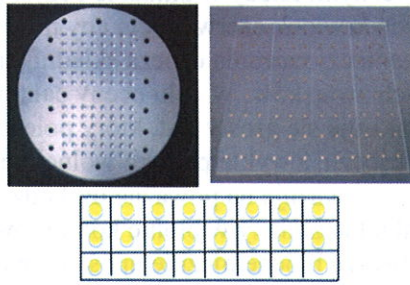
System analityczny NanoAfereza™ składający się z FastReact™ (P1) i NanoDysc™ (P2) jest połączonym układem reaktora nanocząstka/ bio płyn i rotora do ciągłego rozdzielania w gradiencie. Wykorzystuje on niektóre główne zasady działania aparatów do aferezy klinicznej (np. separację opartą na gęstości zamiast na sedymentacji), ale jednocześnie wykonuje wielokrotne sekwencje rozdzielania w tych samych jednostkach fizycznych. W urządzeniu dodana jest unikalna sekcja reaktora, która przyspiesza oddziaływanie między wychwytyjącymi cząstkami o rozmiarach submikronowych i substancją docelową w bio płynie. Odbывается się to przez odpowiednie manipulowanie charakterystyką przepływu mieszaniny biofluid/ submikronowe cząstki w celu znacznego zwiększenia częstotliwości zderzeń między nimi w krótkim okresie kontaktowym. Ta

zwiększona częstotliwość zderzeń zwiększa tysiącrotnie prawdopodobieństwo przechwycenia materiału docelowego w bardzo krótkim czasie. Innowacyjna konstrukcja pozwala na podłączenie urządzenia do pacjenta w taki sposób, aby jego krew była krótko poza jego organizmem, przy zachowaniu zdolności terapeutycznej. Technologia zwiększa również wydajność wychwytywania produktu bez wydłużenia czasu przetwarzania w przypadku produktów *in vitro*. Żaden system aferezy obecny na rynku nie ma takiej możliwości. Cała jednostka może zostać wdrożona również jako urządzenie przenośne, zasilane baterią lub energią słoneczną. W skład systemu wchodzi algorytm komputerowy do kontrolowania parametrów operacyjnych, który samoczynnie dostosowuje dla różnych biopłynów wydajności przechwytywania i postępowanie zbierania produktu.

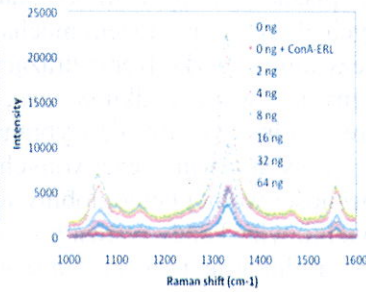
W przypadku analiz *in vitro* duże ilości próbki mogą krążyć w zamkniętej pętli w celu wielokrotnego odbioru, w przeciwieństwie do systemów jednorazowych, w których optymalne przechwytywanie analitu należy uzyskać za pierwszym razem. Zautomatyzowanie jednostki eliminuje ilość interwencji technika i zmniejsza prawdopodobieństwo zanieczyszczenia lub utraty materiału. Metoda przyspiesza i poszerza przetwarzanie biopłynów, pozwalając na gromadzenie trudnych do znalezienia wartościowych analitycznych materiałów i komórek, których nie można wiarygodnie uzyskać za pomocą obecnych technologii. W diagnostyce znacznie poprawia zdolność wykrywania chorób na wczesnym etapie, a w przypadku odzyskiwania substancji farmaceutycznych lub opracowywania leków nasz wynalazek może pomóc obniżyć koszty hospitalizacji, dzięki czemu leczenie ratujące życie stanie się bardziej dostępne. Obecnie nie ma technologii, która oferowałaby zbliżoną użyteczność i skuteczność.

Technologia opisana powyżej, prace (J1) i (J2), wymaga skutecznych metod monitorowania postępu oczyszczania oraz oceny bezpieczeństwa i integralności próbki biopłynu przed i po obróbce. Obecny stan wiedzy obejmuje metody immunologiczne, które mogą być czasochłonne, drogie oraz podatne na błędy przy małych stężeniach i rzadko występujących zanieczyszczeniach. W pracy (J1) opisano fundamentalne badania nad podstawami nowego, opartego o lektynę testu sandwichowego SERS (Surface-Enhanced Raman Scattering) wykrywającego markery grzybów.



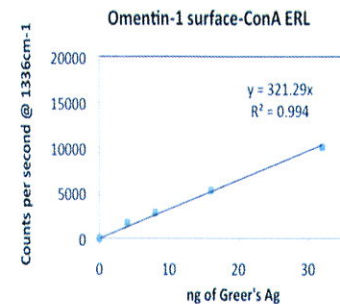


U góry, po prawej: aluminiowa maska do napylenia matrycy; po lewej: zdjęcia mikroskopowe po napyleniu złota. W środku: schemat rozmieszczenia złotych krążków na szkiełku mikroskopowym. Dół: zmontowane urządzenie testowe.



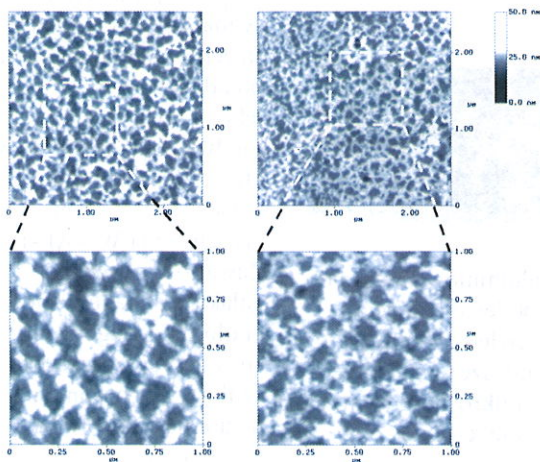
Po prawej: Intensywność sygnału SERS w funkcji stężenia antygenu Greera po odjęciu tła w lektynowym teście sandwichowym SERS, w którym zastosowano Om-1 zamiast klonu przeciwciała WF-AF-1. Zawartość obecnego galaktomannanu wynosi około 10% wagowych, co sugeruje rzeczywistą czułość wykrywania na poziomie około 100 pikogramów.

Po lewej: typowe widma Ramana obserwowane metodą testu sandwichowego lektyna-lektyna w funkcji stężenia antygenu Greera. Antygen Greera zawiera mniej niż 10% galaktomannanu, pozostałe składniki są innymi glikoproteinami ściany komórkowej.



Unikalne cechy lektyn (tj. wielowartościowość, kooperacyjna zmiana strukturalna i wiązanie typu "catch-and-slip") czynią je idealnym w trudnym wykrywaniu markerów polisacharydowych. Sygnały Ramana mają wysoką rozdzielczość (szerokości linii widmowych są 10-100 razy węższe niż pasm emisji fluorescencji) i wykrywalność w idealnych warunkach nawet do stężeń femtomolowych antygenu w pikolitrze próbki, tym samym skutecznie konkurując z metodami opartymi na PCR. Wykrywalny sygnał rozpraszania Ramana w immunologicznym teście sandwichowym SERS powstaje w wyniku oddziaływania światła ze specjalnie wybraną cząsteczką reporterową Ramana, taką jak ditiobis (propionian sukcynoimidowy) przyłączony do nanocząsteczki złota (GNP) o średnicy ~ 60 nm. Jeśli ten kompleks jest zlokalizowany w obrębie kilku nanometrów od atomowo gładkiej powierzchni złota, koherencja rezonansów plazmonów powierzchniowych cząsteczki i powierzchni złota znacznie wzmacnia sygnał rozpraszania Ramana. Rozmiar nanocząstki Au ma maksymalizować koherencję rezonansu, a sonda ramanowska jest doborana w celu zapewnienia odpowiedniego przesunięcia sygnału poza naturalnie rozpraszające i świecące tło próbki, które zazwyczaj jest pochodzenia biologicznego. W teście sandwichowym powierzchnie GNP są dekorowane lektynami a antygeny docelowe są uwięzione pomiędzy nimi. Długość środków sieciujących dla rozpoznawanych lektyn jest zoptymalizowana w celu zwiększenia intensywności sygnału. Wykonalność tego nowego testu SERS w wykrywaniu infekcji grzybiczej, który wykrywa antygeny docelowe w ciągu 2-4 godzin, jest na poziomie pikomoli. Ten łatwy w użyciu, bardzo czuły test można zrealizować jako przenośny system wykrywania. W dłuższej perspektywie technologia może zostać rozszerzona na wykrywanie innych chorób grzybiczych, które stanowią rosnące zagrożenie dla zdrowia ludzi, zwierząt i roślin, oraz mają wpływ na globalne ekosystemy, rolnictwo, mieszkalnictwo, żywność i produkty medyczne.

W pracy (B6) opisano metodę AFM do badania powierzchni błon komórkowych i defektów spowodowanych chorobą lub urazem mechanicznym. Kiedy w układzie oczyszczania biopłynów jest krew, należy unikać uszkodzenia krążących krwinek czerwonych, aby nie powodować efektów ubocznych, a w przypadku *in vitro*, zanieczyszczenia osocza składnikami czerwonych komórek, które utrudniają usuwanie wybranych związków. W celu oceny całkowitego uszkodzenia krążących krwinek czerwonych stosuje się prosty test, który polega na szukaniu hemolizy i obecności wolnej hemoglobiny w osoczu. Zwykle poziom wolnej hemoglobiny we krwi jest niewielki, więc każdy wzrost poziomu wskazuje na poważne uszkodzenia mechaniczne komórek krwi. Trudniejsze do wykrycia są subtelne zmiany w błonie komórkowej, które nie prowadzą do natychmiastowej hemolizy, ale tworzą biochemicznie upośledzone komórki czerwonych krwinek, które nie powinny zostać zwrócone pacjentowi w trakcie analizy.



Obrazy AFM wewnętrznej powierzchni błony komórkowej krwinek czerwonych pokazujące sieć cytoszkieletu.

Opisana metoda AFM umożliwia obserwację na poziomie molekularnym sieci cytoszkieletu krwinek czerwonych oraz wszelkie drobne uszkodzenia, które mogą prowadzić do przedwczesnej śmierci komórek pacjenta. Metoda ta może być wykorzystana do optymalizacji parametrów operacyjnych układu oczyszczania, w celu uniknięcia ewentualnych problemów w późniejszym czasie. Kluczem do dokładnego obrazowania jest zastosowanie lektyn E-PHA związanych chemicznie z borokrzemianowym szkiełkiem nakrywkowym i wiążących polisacharydy obecne na zewnętrznej powierzchni błony komórkowej. Lektyny wiążą się z białkiem transbłonowym, które zakotwicza cytoszkielet do zewnętrznej błony komórkowej czerwonych krwinek.

c.3.4. Podsumowanie i wnioski

W komentarzu do rozprawy habilitacyjnej, na którą składa się cykl powiązanych tematycznie publikacji, podsumowano wynikającą z nich uzyskaną wiedzę na temat:

- zachowania się cząsteczek wewnątrz i na powierzchni nieorganiczno-organicznych nanocząstek
- wiarygodnej metody syntezy i ich charakterystyki
- projektowania określonych struktur nanocząstek jako sensorów, sztucznych nośników tlenu i nanoreaktorów

- technologii wspomagających, które umożliwiają praktyczne wykorzystanie wieloskładnikowych nanomateriałów.

Prace składające się na prezentowane osiągnięcie naukowe były niejednokrotnie artykułami wyróżnianymi w recenzowanych czasopismach, rozdziałach książek, materiałach konferencyjnych i patentach.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

a) Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JRC)

48. Jankowski K, Ostafin A, Preparation of Silicon Monoxide Coatings on Aluminum Substrates. e-Journal of Surface Science and Nanotechnology 2019, 17, 1-4. IF 0.47
47. Olszewska A, Armstrong E, Batenjany M, Olszewski M, Ostafin A. "Lectin-based SERS Sandwich Immunoassay." J Nanomed Nanotechnol 2016, 7: 405. IF 5.6
46. Han KB, Takagi C, Wu CJ, Ostafin A. "Synthesis of Calcium Phosphate Controllable Coating Thickness on Oil-in-Water Nanoemulsion with Performance of Oxygen Release as Oxygen Carrier." J Biomat Nanobiotech 2016, 07(02): 55-63. IF 5.1 Citations 1
45. Wu C, Ostafin A. "Analysis of Nanoemulsion Coatings." J Nanomed Nanotechnol 2016, 7: 410. IF 5.3
44. Yang C, Wu C, Ostafin A, Thibaudeau G, Minerick A. "Size and medium conductivity dependence on dielectrophoretic behaviors of gas core poly-L-lysine shell nanoparticles." Electrophoresis 2015, 36 (7-8), 1002-1010. IF 2.6 Citations 1
43. Ostafin AE, Batenjany M Nanomedicine making headway across the blood brain barrier. Nanomed Nanotechnol 3(8) 2012. IF 5.6 Citations 3
42. Fei L, Khan AA, Chisti AH, Ostafin AE. "Atomic force microscopy demonstration of cytoskeleton instability in mouse erythrocytes with dematin-headpiece and β -adducin deficiency." Scanning 2011, 33(6), 426-436. IF 1.1 Citations 5
41. Chen Y, Han KB, Mizukami H, Wojcik A, Ostafin A. "Fade and quench-resistant emission in calcium phosphate nanoreactors." Nanotechnology 2010, 21(45), 455701/1-455701/15. IF 3.6 Citations 1
40. Lee C, Takagi C, Truong T, Chen Y, Ostafin A. "Luminescent Au Nanoparticles with a pH-Responsive Nanoparticle-Supported Molecular Brush." J Phys Chem C 2010, 114(29), 12459-12468. IF 4.5 Citations 15
39. Chen Y, Ostafin A, Mizukami H. "Synthesis and characterization of pH sensitive carboxySNARF-1 nanoreactors." Nanotechnology 2010, 21(21), 215503/1-215503/10. IF 3.6 Citations 12
38. Ostafin A, Mizukami H, Hlastala M, Kelly L, Eastvold P. "Next Generation Artificial Oxygen Carrier System." - International Innovation Report, 2010.
37. Ostafin A. "Nanoreactors protect chemical sensing reactions." Nanotechweb (<http://nanotechweb.org/cws/article/lab/42917>) 2010.
35. Ostafin A. "Nanoreactors in Chemistry and Engineering", Kirk Othmer Encyclopedia Chemical Technology, Wiley and Sons, invited submission 2009-online. Citations 2
34. Lee C, Chen Y, Ostafin A. "The Accuracy of Amplex Red Assay for Hydrogen Peroxide in the Presence of Nanoparticles." J Biomed Nanotech 2009, 5(5), 477-485. IF 1.6 Citations 7
33. Ponomarenko N, Li L, Marino A, Tereshko V, Ostafin A, Popova J, Bylina E, Ismagilov R, Norris J. "Structural and spectropotentiometric analysis of Blastochloris viridis heterodimer mutant reaction center." Biochim Biophys Acta, Biomembranes 2009, 1788(9), 1822-1831. IF 4.0 Citations 10

32. Schmidt S, Moran K, Tweed-Kent A, Slosar J, Webber M, McCready M, Deering C, Veranth J, Ostafin A. "Uptake of calcium phosphate nanoshells by osteoblasts and their effect on growth and differentiation." *J Mat Sci: Mat Med PART A*, 2008, 87A, 2, 418 – 428. IF 2.0 Citations 20
31. Wingert P, Mizukami H, Ostafin A. "Enhanced chemiluminescent resonance energy transfer in hollow calcium phosphate nanoreactors and the detection of hydrogen peroxide." *Nanotechnology*, 2007, 18(29), 295707. IF 3.5 Citations 27
30. Wang Q, Choy R, Ostafin A. "Preparation of Dye-Loaded SiO₂ Glass Nanopowders." *J Noncryst Solids* 2007 353, 354-365. IF 2.5 Citations 11
29. Chen H, Khan A, Liu F, Gilligan D, Peters L, Messick J, Haschek-Hock W, Li X, Ostafin A, Chisti A. "Combined Deletion of Mouse Dematin-Headpiece and Beta-Adducin Exerts a Novel Effect on the Spectrin-Actin Junctions, Leading to Erythrocyte Fragility and Hemolytic Anemia." *J Biol Chem* 2007, 282, 4124-4135. IF 3.0 Citations 52,
28. Schmidt H, Kroczyński M, Maddox J, Ostafin A. "Antibody Conjugated Soybean Oil-Filled Calcium Phosphate Nanoshells for Targetted Delivery of Hydrophobic Molecules." *J Microencap*, 2006, 23, 769-781.27. IF 1.4 Citations 27
27. Schmidt S, McDonald J, Pineda E, Verwilt A, Chen Y, Josephs R, Ostafin A. "Surfactant based assembly of mesoporous patterned calcium phosphate micron-sized rods." *Mesopor Micropor Mat* 2006. 94, 330-338. IF 2.6 Citations 44
26. Dai Q, Menzies DB, Ostafin A, Brown SN, Miesel D, Maginn E. "Monitoring the Synthesis of Microsilica Encapsulated Acetyl-acetonatocarbonyltriphenylphosphinerhodium Catalyst by Inductively Coupled Plasma (ICP) Techniques." *IEEE Transactions on Nanotechnology*, 2006, 5, 677-682. IF 2.2 Citations 2
25. Ostafin A, Mizukami H, Payne C, Popova J, Norris JR. "Temperature Dependent UV-Vis Spectral Changes in Hydrogen- and Deuterium-Bonded Photosynthetic Reaction Centers of *Rhodobacter sphaeroides*." *Photosynthetica*, 2006, 44, 433-438. IF 1.0 Citations 1
24. Schmidt S, McCready M, Ostafin A, "Effect of Oscillating Fluid Shear in Solute Transport in Cortical Bone." *J Biomech* 2005, 38, 2337-2343. IF 2.8 Citations 18
23. Liu F, Mizukami H, Sarnaik S, Ostafin A. "Calcium-dependent human erythrocyte cytoskeleton stability analysis through atomic force microscopy." *J Struct Biol* 2005, 150, 200-210. IF 2.5 Citations 69
22. Schmidt H, Gray B, Wingert P, Ostafin A. "Assembly of aqueous-cored calcium phosphate nanoparticles for drug delivery." *Chem Mat* 2004, 16, 4942-4947. IF 5.0 Citations 113
21. Nooney R, Dhanasekaran T, Chen Y, Josephs R, Ostafin A. "Self-Assembly of Supermicro- and Mesoporous Silica and Silica/Gold Nanoparticles using Double Chained Surfactants." *Micropor Mesopor Mat* 2004, 75, 183-193. IF 2.6 Citations 6
20. Ostafin A, LaClair D, Schmidt H. "An Advanced Bioprocess Engineering Elective Course." *Chem Eng Ed* 2003, 37, 180-183. Citation 2
19. Ostafin A, Popova J, Bylina E, Norris JR. "Characterization of Expressed Pigmented Core Light Harvesting Complex (LH1) in a Reaction Center Deficient Mutant of *Blastochloris viridis*." *Photosynth Res* 2003, 77, 53-68. IF 2.7 Citations 11
18. Nooney R, Dhanasekaran T, Chen Y, Josephs R, Ostafin A. "Self-Assembly of Mesoporous Nanoscale Silca/Gold Composites." *Langmuir* 2003, 14, 4721-4728. IF 2.9 Citations 90.
17. Liu F, Burgess J, Mizukami H, Ostafin A. "Sample Preparation and Imaging of Erythrocyte Cytoskeleton in the Liquid Mode Atomic Force Microscopy." *Cell Biochem Biophys* 2003, 38, 251-270. IF 2.3 Citations 49
16. Srivatsan N, Kolbasov D, Ponomarenko N, Weber S, Ostafin A, Norris J, "Cryogenic Charge Transport in Oxidized Purple Bacterial Light-Harvesting 1 Complexes." *J Phys Chem B* 2003, 107, 7867-7876. IF 3.4 Citations 21
15. Ostafin A, Seigel M, Wang Q, Mizukami H, "Fluorescence of Cascade Blue™ inside nano-sized porous shells of silicate." *Micropor Mesopor Mat* 2002, 57, 47-55. IF 2.6 Citations 34



14. Nooney R, Dhanasekaran T, Chen Y, Josephs R, Ostafin A. "Synthesis of Nanoscale Silica Spheres with Controlled Particle Size." *Chem Mat*, 2002, 14, 4721-4728. IF 5.1 Citations 359
13. Minerick A, Ostafin A, Chang H. "Electrokinetic Transport of Red Blood Cells in Microcapillaries." *Electrophoresis*, 2002, 23, 2165-2173. IF 3.5 Citations 86.
12. Schmidt H, Ostafin A. "Liposome-directed Growth of Calcium Phosphate Nano-shell Materials." *Adv Mat* 2002, 14, 532-535. IF 8.2 Citations 265
11. Nooney R, Dhanasekaran T, Chen Y, Josephs R, Ostafin A. "Self-Assembled Highly Ordered Mesoporous Silica Gold Nanocomposites." *Adv Mat* 2002, 14, 529-532. IF 8.2 Citations 82
10. Book L, Ostafin A, Ponomarenko N, Norris J, Scherer, N, "Exciton Delocalization and Initial Dephasing Dynamics of Purple Bacterial LH2." *J Phys Chem B* 2000,104, 8295-8307. IF 3.4 Citations 80
9. Makarova O, Ostafin A, Meisel D, Norris JR. "Encapsulation of a Fluorescent Probe Inside Nanoparticles." *J Phys Chem* 1999, 3, 9080 -9084. IF 2.6 Citations 213
8. Weber S, Ostafin A, Norris J. "A Sample Cell and Low-Temperature Accessory Design for Fluorescence Mode XAS of Air Sensitive and Corrosive Compounds." *Rev Sci Instrum* 1998, 69, 2127-2130. IF 1.2 Citation 6
7. Ostafin A, Weber S. "Quinone Exchange in Photosystem I of Spinach and Cyanobacteria." *Biochim Biophys Acta* 1997,1320, 195-208. IF 2.7 Citations 16
6. Saik V, Ostafin A, Lipsky S. "Magnetic Field Effects on Recombination Fluorescence in Liquid Iso-octane." *J Chem Phys* 1996, 104, 3149. IF 2.6 Citations 3
5. Rajh T, Ostafin A, Sabelko J, Tiede D, Thurnauer M, "Surface Modification of Small Particle TiO₂ Colloids with Cysteine for Enhanced Photochemical Reduction: An EPR Study." *J Phys Chem* 1995,100, 4538-4546. IF 2.6 Citations 235
4. Saik V, Ostafin A, Lipsky S. "Magnetic Field Effects on Recombination Fluorescence in Liquid Isooctane." *J Chem Phys* 1995, 103, 7347-7359. IF 2.6 Citations 48
3. Ostafin A, Lipsky S, "The fluorescence action spectra of some saturated hydrocarbon liquids for excitation energies above and below their ionization thresholds." *J Chem Phys* 1993, 98, 5408-5418. Citations 15
2. Francisco J, Ostafin A. "An Examination of the Pathways for the Reaction of O (3P) Atoms with FCO (2A') Radical." *J Phys Chem* 1990, 94, 6337-6341. IF 2.6 Citations 15
1. Francisco J, Ostafin A. "Structure of Low-Lying Electronic States of the Fluoroformyloxy Radical." *Mol Phys* 1989, 68, 255-260. IF 1.5 Citations 21

b) Komentarz

Powyżej wymienione i opublikowane prace, obejmują badania mające na celu lepsze zrozumienie fotosyntezy i wytwarzania katalitycznych nanocząsteczek dwutlenku tytanu. Oba tematy zostały zrealizowane podczas mojego stażu podoktorskiego na University of Chicago i w Argonne National Laboratory.

Fotosynteza jest klasycznym przykładem fotochemii w zamkniętych i uporządkowanych przestrzeniach w nanoskali, np. w nanoskorupkach (*ang.* nanoshells). Białka biorące w tym udział tworzą unikalne, trójwymiarowe środowisko dla pewnego typu chromoforów absorbujących światło i przenoszących elektrony. Struktura tych białek jest jeszcze bardziej skomplikowana niż w przypadku nanoskorupek, ponieważ ich trójwymiarowy kształt zmienia się, gdy chromofory pochłaniają energię światła i przenoszą elektrony. Właśnie te konformacyjne zmiany są w dużej mierze odpowiedzialne za jednokierunkowość transferu elektronów w procesie fotosyntezy i niezbędnego do życia utrzymania potencjału transmembranowego. Mój wkład w tym obszarze obejmuje rozwój genetycznie modyfikowanych organizmów fotosyntetycznych, analizę pierwszych etapów



fotoindukowanego transferu elektronów za pomocą elektronowej spektroskopii rezonansu paramagnetycznego oraz obrazowanie wysokiej rozdzielczości fotosyntetycznych matryc białkowych wyekstrahowanych z żywych organizmów.

Badalam także charakterystykę funkcjonalizowanych nanocząstek dwutlenku tytanu, które można aktywować światłem UV. Dwutlenek tytanu ma znaczenie przemysłowe, m.in. przy produkcji paneli słonecznych, powłok przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych, samoczyszczącego się szkła i w wielu innych zastosowaniach. Elektronowy rezonans paramagnetyczny został wykorzystany do identyfikacji aktywnych indywiduów chemicznych powstałych po absorpcji energii UV i do określenia reakcji następczych, z innymi cząsteczkami na powierzchni i w otoczeniu.

