

Tematy prac licencjackich dla studentów specjalności „Biofizyka molekularna” i „Projektowanie molekularne i bioinformatyka” na kierunku „Zastosowanie fizyki w biologii i medycynie” w r. akad. 2015/2016

1. Opiekun: prof. dr hab. Maria Agnieszka Bzowska, abzowska@biogeo.uw.edu.pl
tel. 55 40 789

„Spektroskopowe badania kinetyki reakcji katalizowanej przez mutanta heksamerycznej fosforylasy nukleozydów purynowych”

Opis: Fosforylasy nukleozydów purynowych (PNP) to kluczowe enzymy metabolizmu składników kwasów nukleinowych, znajdujące się praktycznie w każdej żywej komórce. Fosforylasy izolowane z różnych źródeł oraz silne selektywne inhibitory fosforylasy z tkanek ludzkich czy organizmów chorobotwórczych mają potencjalne ogromne znaczenie jako leki immunosupresyjne czy przeciwpasożytnicze, a mniej specyficzne fosforylasy z niektórych bakterii - w chemii nukleozydów purynowych oraz w opracowywanej terapii genowej niektórych nowotworów.

Fosforylasy heksametyczne, np. z *E. coli*, strukturalnie będące trimerym dimerów, wykazują silną negatywną kooperację między podjednostkami w dimerze, a realizowany przez nas projekt ma na celu m.in. zrozumienie, jaką korzyść katalityczną przynosi enzymowi taka kooperacja. Osobie zainteresowanej wykonaniem pracy licencjackiej w roku akademickim 2015/2016 proponujemy zbadanie właściwości kinetycznych mutanta Y160W PNP z *E. coli*. Mutant ten ma wzmocnioną fluorescencję w stosunku do typu dzikiego poprzez zastąpienie jednej z tyrozyny resztą tryptofanową. Badania zostaną wykonane przy użyciu spektrofotometrycznej metody śledzenia aktywności PNP. Zostanie zbadana aktywność mutanta wobec typowych substratów oraz zostaną przeprowadzone szczegółowe badania kinetyczne dla wybranego substratu.

2. Opiekun: dr Bożena Sikora Instytut Fizyki PAN, sikorab@ifpan.edu.pl

Współopiekun: prof. dr hab. Maria Agnieszka Bzowska; abzowska@biogeo.uw.edu.pl,
tel. 55 40 789

„Badanie transferu energii między barwnikami organicznymi przyłączonymi do powierzchni nanostruktur („anteny”) a nanocząstkami up-konwertującymi w celu poprawienia wydajności up-konwersji do zastosowania w biologii i medycynie”

Temat przydzielony: licencjuszka Magdalena Duda

Opis: Jednym z największych obecnych wyzwań związanych z projektowaniem nanocząstek up-konwertujących (UCNPs) jest znaczna poprawa wydajności kwantowej (quantum yield - QY) up-konwersji światła NIR do światła VIS. Niedawno wykazano, że wartości QY są bardzo niskie (w zakresie od 0,005% do 0,3%) nawet dla najlepszej jakości UCNPs bazujących na sieci krystalicznej NaYF_4 . Ponadto wartości QY takich UCNPs gwałtownie maleją wraz ze zmniejszaniem się wielkości cząstek.

Celem pracy licencjackiej będzie zastosowanie barwników organicznych, działających jako „anteny” światła podczerwonego o długości fali niższej niż 980 nm, a wykazujące luminescencję przy tej długości fali (980 nm), do poprawy QY up-konwersji nanocząstek domieszkowanych jonami ziem rzadkich. Poprzez transfer energii z barwnika do nanocząstek chcemy wyeliminować konieczność wielofotonowego pobudzenia up-konwersji, co za tym idzie, zwiększyć jej wydajność kwantową. Aby ten cel został osiągnięty należy poznać mechanizmy rządzące up-konwersją oraz mechanizmy transferu energii od barwników organicznych, które zostaną zastosowane, jako „anteny” czułe na podczerwień.

Głównym zadaniem pracy licencjackiej będzie opracowanie eksperymentu z zastosowaniem barwników organicznych, takich jak IR806, Cy 7, IRDye 800CW, Cy 7.5, Alexa Fluor 790, i DyLight 830-B2 w celu poprawienia wydajności up-konwersji nanocząstek $\text{NaYF}_4:\text{Er}, \text{Yb}$.

3. Opiekun: prof. dr hab. Edward Darzynkiewicz, edek@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 40 787;

Współopiekun: dr hab. Janusz Stępiński, jastep@biogeo.uw.edu.pl.

„Synteza i badania fizykochemiczne wybranych krótkich oligonukleotydowych analogów 5' mRNA kapu z zastosowaniem automatycznego syntetyzera DNA/RNA”

Opis: W ramach pracy licencjackiej przewidywane jest opracowanie syntezy krótkich oligorybonukleotydów (3-4 nukleotydy) zakończonych na końcu 5' wybraną strukturą tzw. kapu. Syntezy zostaną wykonane z wykorzystaniem syntetyzera DNA/RNA (ÅKTA oligopilot plus). Produkty będą charakteryzowane za pomocą widm NMR i MS. Produkty te stanowią cenne narzędzia badawcze w wielorakich testach biochemicznych i mogą być wykorzystane w dalszym toku badań, np. w pracy magisterskiej.

4. Opiekun: prof. dr hab. Edward Darzynkiewicz, edek@biogeo.uw.edu.pl, tel. 55 40 787

Współopiekun: dr Elżbieta Bojarska, elab@biogeo.uw.edu.pl, tel. 55 40 779.

„Porównanie aktywności hydrolitycznej enzymów hNudt16 i hDcpS wobec dinukleotydowych analogów kapu”.

Opis: Enzymy hNudt16 i hDcpS są odpowiedzialne za hydrolizę struktury kapu (m^7GpppN) w procesie degradacji mRNA. W komórkach eukariotycznych istnieją dwa podstawowe szlaki tego procesu, przebiegające w kierunku $5' \rightarrow 3'$ oraz $3' \rightarrow 5'$. Szlak degradacji $5' \rightarrow 3'$ inicjuje odcięcie m^7GDP z cząsteczek mRNA o długości łańcucha powyżej 25 nukleotydów przez specyficzne enzymy zawierające katalityczny motyw Nudix. Są to białka Dcp2 i Nudt16. Drugi typ enzymów hydrolizujących kap stanowią białka DcpS zaangażowane w końcowym etapie degradacji mRNA przebiegającej w kierunku $3' \rightarrow 5'$. Zawierają one katalityczny motyw HIT i wykazują wysoką specyficzność wobec dinukleotydowych analogów kapu. Przeprowadzone ostatnio w naszym zespole badania nad specyficznością substratową hNudt16 pokazały, że również ten enzym wykazuje aktywność hydrolityczną wobec dinukleotydów. W ramach pracy licencjackiej proponujemy przeprowadzenie badań porównawczych procesu hydrolizy wybranych analogów kapu katalizowanej przez enzymy hNudt16 i hDcpS. Przewidziane są badania dinukleotydów modyfikowanych w pozycji N2 i N7 pierścienia 7-metyloguaniny jak również w obrębie pierwszego transkrybowanego nukleozydu.

5. Opiekun: prof. dr hab. Edward Darzynkiewicz, edek@biogeo.uw.edu.pl tel 55 40 787

Współopiekun: dr Renata Grzela r.grzela@cent.uw.edu.pl

„Badanie lokalizacji komórkowej enzymów dekapujących w warunkach homeostazy i stresu.”

Temat przydzielony: licencjuszka Kinga Kozłowska

Opis: Degradacja mRNA jest kluczowym etapem regulacji ekspresji genu. Większość głównych szlaków degradacji mRNA obejmuje usunięcie kapu na 5' końcu w wyniku czego transkrypt jest wystawiony na działanie egzonukleaz. Najlepiej poznanym eukariotycznym enzymem dekapującym jest Dcp2. Enzym ten wraz z jego czynnikami aktywującymi i wzmacniającymi został zaobserwowany w cytoplazmatycznych granulach P-Bodies. Wiele wskazuje, że P-Bodies są samo-asocjującymi granulami zapoczątkowanymi przez kompleksy mRNA z faktorem dekapującymi. Ostatnio opisano nowy enzym - hNUDT16 - zaangażowany w hydrolizę kapu na końcu 5' mRNA. Podobnie jak Dcp2 należy on do rodziny białek Nudix i odcina kap obecny na mRNA. Wiadomo jest, że hNUDT16 wykazuje lokalizację cytoplazmatyczno-jądrową jednak brak jest danych wskazujących na jego obecność w P-Bodies. Celem pracy jest zbadanie lokalizacji komórkowej białek Dcp2 i hNUDT16 przy użyciu specyficznych przeciwciał i mikroskopu konfokalnego. W dalszej części zostaną opracowane warunki wywołania stresu komórkowego prowadzącego do powstania P-Bodies.

W warunkach indukowanego stresu przeprowadzone zostaną obserwacje lokalizacji enzymów dekapujących oraz granul P-Bodies.

6. Opiekun: dr hab. Jacek Jemielity prof. UW, jacekj@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 43 774
„Badanie oddziaływań nanocząstek złota z analogami kapu znakowanymi fluorescencyjnie”

Temat przydzielony: licencjuszka Olga Perzanowska

Opis: Nanocząstki złota znajdują szerokie zastosowanie w konstrukcji biosensorów i diagnostyce dzięki swoim unikalnym własnościom optycznym ulegającym zmianom pod wpływem kontrolowanej warunkami agregacji. Nanocząstki złota mają również zdolność do wzmacniania lub wygaszania fluorescencji przyłączonych do nich ligandów. Celem pracy licencjackiej jest otrzymanie nukleotydowych analogów końca 5' mRNA znakowanych fluorescencyjnie oraz funkcjonalizowanych w sposób umożliwiający koniugację z powierzchnią złota oraz zbadanie ich właściwości fluorescencyjnych przed oraz po immobilizacji nanocząstek. Badania są zaplanowane jako pierwszy etap w konstrukcji fluorescencyjnego nanoczuJNIKA dla degradacji końca 5' mRNA.

7. Opiekun: dr hab. Jacek Jemielity prof. UW, jacekj@biogeo.uw.edu.pl t el. 55 43 774
„Badania oddziaływań pochodnych grafenu z analogami kapu w oparciu o metody fluorescencyjne”

Temat przydzielony: licencjuszka Paulina Jońca

Opis: Grafen i jego modyfikowane pochodne mogą w sposób odwracalny adsorbować na swojej powierzchni wiele substancji, co może wiązać się ze zmianą ich właściwości fluorescencyjnych. Zjawisko to jest podstawą konstrukcji wielu czujników i bioczuJNIKÓW. W projekcie zaplanowano badanie oddziaływania pochodnych grafenu (głównie tlenku grafenu) z analogami końca 5' mRNA znakowanymi fluorescencyjnie przy użyciu spektroskopii emisyjnej. Zbadane zostaną analogi znakowane różnymi znacznikami, przyłączonymi w wybranych pozycjach struktury mono- i dinukleotydowych analogów kapu. Zbadany zostanie również wpływ różnych czynników na właściwości fluorescencyjne takich układów, m.in. pH, dodatku soli, polarności rozpuszczalnika i innych.

8. Opiekun: dr hab. Jacek Jemielity prof. UW, jacekj@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 43 774
„Opracowanie nowej metody znakowania fluorescencyjnego końca 3' mRNA”

Opis: mRNA to cząsteczka odgrywająca ważną rolę w ekspresji genów jako matryca dla biosyntezy białka. Modyfikowane i znakowane cząsteczki mRNA są nie tylko niezwykle przydatnymi narzędziami badawczymi, ale stanowią również potencjalne terapeutyki. Celem projektu jest opracowanie nowej, chemo-enzymatycznej metody fluorescencyjnego znakowania cząsteczek mRNA w obrębie końca 3' (ogona poliA).

9. Opiekun: prof. dr hab. Borys Kierdaszuk, borys551109@gmail.com tel. 5540784
"Zjawisko rezonansowego transferu energii w układzie PNP-formycyna."

Temat przydzielony: licencjusz Bartosz Greń

Opis: Zjawisko transferu energii jest jednym z typów wygaszania fluorescencji. To co wyróżnia transfer energii na tle innych rodzajów wygaszania jest sposób w jaki energia zostaje oddana. W większości przypadków wygaszania energia wzbudzonej cząsteczki zostaje wypromieniowana w postaci ciepła. W przypadku transferu energii, energia cząsteczki wzbudzonej (donora) zostaje przekazana do innej cząsteczki (akceptora). W przypadku transferu energii wg mechanizmu Foerstera (FRET) - wydajność transferu zależy od szóstej potęgi odległości - w związku z tym zjawisko to może służyć do wyznaczania odległości między fluoroforami. W układzie PNP-formycyna donorami transferu są tyrozyny w białku, a

akceptorem jest formycyna A, która jest inhibitorem białka PNP. Układ ten jest ciekawy z punktu widzenia transferu energii, gdyż obliczenia teoretyczne na podstawie zjawiska FRET dotyczące odległości między fluoroforami nie zgadzają się z danymi doświadczalnymi (krystalografia rentgenowska). Celem pracy jest próba wyjaśnienia tej niezgodności.

10. Opiekun: prof. dr hab. Borys Kierdaszuk, borys551109@gmail.com tel. 55 40 784 „Od biofizycznych badań czynników determinujących selektywne i silne wiązanie się inhibitorów z enzymami do skuteczniejszych leków”,

Opis: Absorpcja fotonów przez białka powoduje przejście tych cząsteczek ze stanu podstawowego do wzbudzonego, natomiast przejście odwrotne jest realizowane poprzez emisję fotonów zwaną fluorescencją. Absorpcja i emisja zależą od własności białka (enzymu) i jego oddziaływania z innymi cząsteczkami (substratami, inhibitorami) i środowiskiem, zarówno w stanie podstawowym jak i wzbudzonym. W pracy licencjackiej wykorzystane będą właściwości emisyjne białek (enzymów) w charakterystyce ich oddziaływań z ligandami (substratami, inhibitorami) oraz identyfikacji preferowanych struktur ligandów, ich form konformacyjnych i jonowych, które uczestniczą w powstawaniu stabilnych kompleksów enzym-ligand, katalizie enzymatycznej lub hamowaniu (inhibicji) reakcji enzymatycznej. Projekt pracy licencjackiej przewiduje wprowadzenie do metodologii pracy z białkami i zapoznanie się z nowoczesnymi technikami enzymologicznymi i fluorescencyjnymi. Celem pracy licencjackiej jest opis czynników fizycznych (strukturalnych, konformacyjnych, dysocjacji i asocjacji protonów) decydujących o selektywnym rozpoznawaniu i silnym wiązaniu ligandów. Wyniki będą mogły być wykorzystane w projektowaniu inhibitorów (leków) o selektywnych właściwościach terapeutycznych wobec enzymów izolowanych z pasożytów (np. nicieni) i mikroorganizmów chorobotwórczych (bakterii, wirusów), na podstawie różnic między enzymami ludzkimi i ich odpowiednikami w mikroorganizmach chorobotwórczych. Porównanie selektywności substratowo-inhibitorowej z różnicami strukturalnymi i kinetycznymi między enzymami ludzkimi, zwierzęcymi i z mikroorganizmów (bakterii, wirusów) przyczyni się także do lepszego zrozumienia mechanizmu reakcji katalitycznych.

11. Opiekun: prof. dr hab. Borys Kierdaszuk, borys551109@gmail.com tel. 55 40 784 „Zastosowanie spektroskopii fluorescencyjnej w badaniach właściwości fizycznych cząsteczek i makrocząsteczek biologicznych”

Opis: Absorpcja fotonów przez cząsteczki i makrocząsteczki biologiczne (np., białka, barwniki roślinne) powoduje przejście tych cząsteczek ze stanu podstawowego do wzbudzonego, natomiast przejście odwrotne jest realizowane poprzez emisję fotonów zwaną fluorescencją. Absorpcja i emisja zależą od właściwości fizycznych badanej cząsteczki i jej oddziaływania z innymi cząsteczkami (otoczeniem), zarówno w stanie podstawowym jak i wzbudzonym. Wybór spektroskopii emisyjnej jako podstawowego narzędzia badawczego wynika m.in. z następujących obserwacji. Po pierwsze, chociaż metody spektroskopii emisyjnej stanów elektronowych cząsteczek biologicznych i ich kompleksów nie udzielają tak precyzyjnej informacji o strukturze jak krystalografia lub spektroskopia wielowymiarowego magnetycznego rezonansu magnetycznego (NMR), to można je uznać za komplementarne, a nawet posiadające większe możliwości. Dostarczają bowiem informacji o strukturze, oddziaływaniach i dynamice układów cząsteczkowych w roztworze, tj. w warunkach zbliżonych do takich jakie są w żywych komórkach i tkankach. W przypadku białek (enzymów) możemy to sprawdzić m.in. na podstawie pomiaru ich aktywności katalitycznej wobec typowych ligandów (substratów, inhibitorów) oraz na podstawie wpływu oddziaływania białek z ligandami na emisję znaczników emisyjnych przyczepionych kowalencyjnie do białek i ligandów. Projekt pracy licencjackiej przewiduje wprowadzenie do

metodologii pracy z makrocząsteczkami i zapoznanie się z nowoczesnymi technikami fluorescencyjnymi. Celem pracy licencjackiej jest wykorzystanie zwiększonej rozdzielczości czasowej i czułości tych metod.

12. Opiekun: prof. dr hab. Borys Kierdaszuk, borys551109@gmail.com tel. 55 40 784

„Interpretacja wygaszania fluorescencji sond emisyjnych wewnątrz i na brzegu białek”

Opis: Celem pracy licencjackiej jest porównanie modeli opisujących kinetykę dezaktywacji elektronowych stanów wzbudzonych reszt tryptofanowych i tyrozynowych w białkach i na zewnątrz białek na skutek emisji fotonów (fluorescencji) i bezpromienistego wygaszania. Białka i ich kompleksy z ligandami wykazują złożone relaksacje, będące wynikiem oddziaływania wzbudzonych cząsteczek z otoczeniem i transferu energii wzbudzenia do stanów elektronowych innych cząsteczek. Dotychczas do opisu skomplikowanego wygaszania fluorescencji białek stosowano modele wygaszania statycznego i dynamicznego lub mieszanego., których interpretacja fizyczna była niejasna. Nasze badania wykonane w ubiegłych latach pokazały, że szczególnie interesująca jest lokalizacja fluoroforów oraz przenikalność układu biologicznego dla wygaszacza. Projekt pracy licencjackiej przewiduje także wprowadzenie do nowoczesnej spektrofluorymetrii, która coraz częściej jest stosowana zarówno w laboratoriach naukowych jak i diagnostycznych.

13. Opiekun: prof. dr hab. Borys Kierdaszuk, borys551109@gmail.com tel. 55 40 784

„Interpretacja czasu korelacji rotacyjnej białek”

Opis: Celem pracy licencjackiej jest porównanie modeli opisujących zależność czasu korelacji rotacyjnej od dyfuzji, masy i kształtu białek. Przykładem typowego modelu jest model Perrina uwzględniający m.in. objętość właściwą oraz objętość całkowitą do której zalicza się także objętość otoczki hydratacyjnej. Zależność czasu korelacji rotacyjnej od masy oraz od objętości właściwej i całkowitej ma bardzo duże znaczenie w przypadku asocjacji białko-białko oraz wtenczas gdy kompleks białko-białko asocjuje dodatkowo z wielokrotnie większą immunoglobuliną. W tym ostatnim przypadku wpływ asocjacji na czas korelacji rotacyjnej może być wykorzystany do pomiaru kinetyki tego procesu zarówno dla celów naukowych jak i diagnostycznych. Znane są bowiem metody śledzenia takiej asocjacji wykorzystujące jej wpływ na czas korelacji jak również na wartość anizotropii kompleksu w warunkach temperatury pokojowej. Projekt pracy licencjackiej przewiduje także poznanie wyników zastosowania badanych metod w diagnostyce medycznej.

14. Opiekun: dr Joanna Kowalska, asia@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 40 774

„Wykorzystanie cykloaddycji azydkowo-alkinowej katalizowanej miedzią do syntezy nowych analogów nukleotydów 7-metyloguaninowych modyfikowanych w pozycji 5’ ”

Temat przydzielony: licencjusz Mateusz Kozarski

Opis: Reakcja cykloaddycji katalizowanej miedzią (CuAAC) jest obecnie jednym z najbardziej intensywnie eksploatowanych podejść chemicznych do syntezy złożonych układów biologicznych. Niezwykła popularność reakcji CuAAC wynika z jej wysokiej selektywności, dużej wydajności oraz łagodnych, bioortogonalnych warunków reakcji. Celem projektu jest zastosowanie reakcji CuAAC do poszerzenia wachlarza możliwości modyfikacji końca 5’ mRNA. W ramach projektu przeprowadzona zostanie synteza chemiczna nowych analogów końca 5’ mRNA, charakteryzacja ich wybranych właściwości fizykochemicznych oraz biofizycznych oraz ewaluacja pod kątem inhibicji wybranych enzymów metabolizujących pochodne końca 5’ mRNA.

15. Opiekun: dr Joanna Kowalska, asia@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 40 774

„Synteza i charakteryzacja analogów fosfosiarczanu fosfoadenozyny jako kofaktorów z rodziny sulfotransferaz”

Opis: Sulfatacja (lub sulfurylacja) jest ważną reakcją przebiegającą w organizmach żywych, zaangażowaną m.in. w procesy takie jak usuwanie toksycznych metabolitów, sygnalizacja międzykomórkowa, czy rozpoznanie molekularne i internalizacja patogenów. Reakcje sulfatacji katalizują enzymy z rodziny sulfotransferaz, które przenoszą resztę siarczanową z uniwersalnego donora, 5'-fosfosiarczanu 3-adenozyny (PAPS), na akceptor posiadający grupę OH lub NH₂. Celem projektu jest synteza chemiczna i wstępna fizykochemiczna charakteryzacja nowych analogów PAPS jako potencjalnych kofaktorów lub inhibitorów enzymów z rodziny sulfotransferaz.

16. Opiekun: dr Maciej Łukaszewicz, mlukas@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 40 781

„Oczyszczanie i analiza specyficzności substratowej wybranego enzymu dekapującego z rodziny Nudix”

Opis: Usunięcie struktury kapu (m7GpppN) jest jednym z kluczowych etapów regulujących stabilność mRNA w komórce. Jednym z enzymów hydrolizujących strukturę kapu jest Dcp2 – fosfohydrolaza z rodziny Nudix (Nucleoside Diphosphate linked to X). Ostatnio opisano nowe enzymy z rodziny Nudix posiadające zdolność hydrolizy struktury kapu (m.in. hNudt16, Nudt12, Nudt15; Song *et al.* 2013). hNudt16, podobnie jak Dcp2, należy do rodziny białek Nudix i odcina kap obecny na mRNA. Dokładna rola pozostałych białek Nudt w procesie degradacji mRNA wymaga dalszej charakterystyki tych enzymów. Celem pracy będzie otrzymanie oczyszczonego wybranego enzymu Nudt (np. Nudt15), a następnie charakterystyki jego aktywności hydrolitycznej w wybranych warunkach reakcji wobec krótkich kapowanych transkryptów RNA lub/i dinukleotydowych analogów kapu.

17. Opiekun: dr Maciej Łukaszewicz, mlukas@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 40 781

„Modyfikowane analogi struktury kapu 5'-końca mRNA jako potencjalne inhibitory kap-zależnej translacji - badania w układach translacji *in vitro*.”

Opis: Modyfikowane analogi struktury kapu 5'-końca mRNA są badane pod kątem zastosowań terapeutycznych: jako inhibitory białka eIF4E nadprodukowanego w niektórych typach nowotworów, i jako element struktury mRNA terapeutycznego poprawiający jego stabilność w warunkach komórkowych i właściwości translacyjne (np. Piecyk, Łukaszewicz, Darzynkiewicz, Jankowska-Anyszka: „Triazole-containing monophosphate mRNA cap analogs as effective translation inhibitors.” RNA 2014). Praca będzie dotyczyła charakterystyki nowych serii modyfikowanych analogów kapu, m.in: analizy ich właściwości inhibitorowych w układzie translacji *in vitro* oraz analizy oporności na enzymy dekapujące (DcpS, Nudt), w celu wytypowania związków do testów *in vivo*.

18. Opiekun: dr hab. Beata Wielgus-Kutrowska, beata@biogeo.uw.edu.pl

tel: 55 40 789

„Badania stabilności jednotryptofanowych mutantów fosforylasy nukleozydów purynowych (PNP) ze śledziona cielej metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej”

Opis: Fosforylasy nukleozydów purynowych (PNP – ang. purine nucleoside phosphorylase) rozszczepiają wiązanie glikozydowe rybo- i dezoksyrybonukleozydów w obecności nieorganicznego fosforanu prowadząc do utworzenia zasady purynowej i rybozo- lub dezoksyrybozo-1-fosforanu. PNP odgrywają kluczową rolę w metabolizmie nukleozydów, a fakt, że genetycznie uwarunkowany brak aktywności enzymu prowadzi do braku odporności komórkowej przy zachowaniu odporności humoralnej spowodował, że są one przedmiotem intensywnych i wszechstronnych badań.

Obiektem pracy licencjackiej będą trzy jednotryptofanowe mutanty PNP ze śledzonymi mutacjami. W każdej podjednostce enzymu typu dzikiego znajdują się trzy tryptofany w pozycjach 16, 94 i 178. W mutantach jednotryptofanowych dwa z nich zostały zamienione na fenyloalaninę. W ramach pracy licencjackiej sprawdzimy dla samodzielnie uzyskanych, w miarę potrzeby, białek, metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej, czy wprowadzone mutacje mają wpływ na ich stabilność.

19. Opiekun: dr hab. Beata Wielgus-Kutrowska, beata@biogeo.uw.edu.pl

tel: 55 40 789

„Porównanie stabilności białka typu dzikiego i wybranego mutantu miejsca aktywnego fosforylasy nukleozydów purynowych (PNP) w chlorowodoru guanidyny”,

Opis: Właściwa, stabilna, struktura przestrzenna jest warunkiem koniecznym prawidłowego pełnienia przez białka funkcji biologicznych, a utracie aktywności może towarzyszyć zmiana tej struktury.

Fosforylasy nukleozydów purynowych (PNP – ang. purine nucleoside phosphorylase) rozszczepiają wiązanie glikozydowe rybo- i dezoksyrybonukleozydów w obecności nieorganicznego fosforanu prowadząc do utworzenia zasady purynowej i rybozo- lub dezoksyrybozo-1-fosforanu. PNP odgrywają kluczową rolę w metabolizmie nukleozydów, a fakt, że genetycznie uwarunkowany brak aktywności enzymu prowadzi do braku odporności komórkowej przy zachowaniu odporności humoralnej spowodował, że są one przedmiotem intensywnych i wszechstronnych badań.

W ramach pracy licencjackiej uzyskamy samodzielnie białka typu dzikiego i wybranego mutantu miejsca aktywnego. Następnie zbadamy ich stabilność metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej i stacjonarnych pomiarów spektroskopowych w funkcji stężenia GdnHCl.

20. Opiekun: dr Zbigniew Darżynkiewicz zibi@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 40 780

„Znakowanie sondami fluorescencyjnymi wybranych białek degradujących mRNA.”

Opis: Sondy fluorescencyjne, chemicznie przyłączane do aminokwasów cysteiny lub lizyny, są powszechnie stosowanym narzędziem w molekularnych badaniach białek. Dzięki niezwykle wysokim współczynnikom ekstynkcji i wydajności kwantowej świecenia mogą być stosowane w niewielkich stężeniach, a fluorescencja w zakresie światła widzialnego pozwala na obserwację ich świecenia niezależnie od emisji białek i nukleotydów (emitujących w zakresie ultrafioletu). W ramach pracy wykonane zostaną procesy znakowania wybranymi znacznikami (z grupy AlexaFluor, TexasRed, rodamina, fluoresceina) wybranych białek degradujących mRNA. Istotne będzie opisanie wydajności znakowania, własności spektralne wyznakowanych białek oraz- w przypadku znakowania cystein- ustalenie, które z nich są dostępne w procesie przyłączania znacznika. Stosowane techniki eksperymentalne: podstawy pracy biochemicznej z białkiem, spektroskopia absorpcyjna i emisyjna (fluorescencyjna).

21. Opiekun: dr Zbigniew Darżynkiewicz zibi@biogeo.uw.edu.pl tel. 55 40 780

„Badanie stabilności dimerycznych białek degradujących mRNA”

Opis: W białkach zbudowanych z kilku identycznych podjednostek (białka oligomeryczne) struktura determinuje ich funkcję. Należące do różnych rodzin enzymów (odpowiednio HIT i NUDIX), zaangażowane w degradację mRNA białka: Decapping Scavenger (DcpS) i NUDt16, są dimerami. W ramach pracy przewidywane jest zbadanie stabilności poszczególnych białek i powiązanie jej ze stabilnością struktury dimeru białka. Oprócz wpływu czynnika przeciwutleniającego DTT, kluczowym aspektem będzie stabilność utworzonych dimerów w funkcji temperatury. Zmiany obserwowane będą za pomocą

spektroskopii fluorescencyjnej oraz spektroskopii dichroizmu kołowego CD (circular dichroism) lub (wymienne) kalometrii skaningowej DSC.

22. Opiekun: dr Remigiusz Worch IF PAN, remiwo@ifpan.edu.pl

Współopiekun: dr Paweł Daniluk, pawel@bioexploratorium.pl tel. 55 40 776

„Charakterystyka segmentów transbłonowych białek ludzkich oraz wirusowych w odniesieniu do ich modyfikacji przez palmitylację”

Temat przydzielony: licencjusz Kamil Balcerzewski

Opis: Celem badań będzie scharakteryzowanie na poziomie sekwencyjnym i strukturalnym tych segmentów transbłonowych białek ludzkich oraz wirusowych, które podlegają procesowi palmitynacji. Palmitynacja to modyfikacja lipidowa białek polegająca na dołączeniu do cząsteczki białka reszty kwasu palmitynowego, poprzez resztę aminokwasową cysteiny.

23. Opiekun: dr Paweł Daniluk, pawel@bioexploratorium.pl tel. 55 40 776

„Metody porównywania struktur przestrzennych RNA”

Opis: Celem pracy jest wykonanie przeglądu dostępnych publicznie metod porównywania struktur przestrzennych molekuł RNA. Badane metody zostaną przetestowane w celu oceny łatwości ich użycia i sprawdzenia zgodności ich działania z opisem podanym przez autorów. Jeżeli to okaże się możliwe, zostanie wyselekcjonowany zestaw przykładów, na których zostanie porównana jakość działania.

24. Opiekun: dr Paweł Daniluk, pawel@bioexploratorium.pl tel. 55 40 776

„Metody porównywania wielu struktur białek - przegląd literaturowy oraz wykonanie testowych badań”

Opis: Celem pracy jest próba usystematyzowania znanych w literaturze metod obliczania multi-uliniowień struktur białek. Opracowanie będzie zawierało krótkie opisy badanych metod uwzględniające między innymi rodzaj obliczanych uliniowień, ograniczenia na liczbę i rozmiar struktur, zastosowany algorytm. Szczególny nacisk zostanie położony na metody oparte na algorytmach z zakresu sztucznej inteligencji, uczenia maszynowego oraz stosujące uciąglenia dyskretnych problemów optymalizacyjnych. Wybrane metody zostaną również przetestowane na wzorcowym zbiorze multi-uliniowień strukturalnych.

25. Opiekun: dr Paweł Daniluk, pawel@bioexploratorium.pl tel. 55 40 776

„Analiza porównawcza interfejsów międzydomenowych w białkach”

Opis: Wiele istotnych funkcji biologicznych jest pełnionych przez “maszyny molekularne” złożone z wielu oddziałujących ze sobą cząsteczek białek. Celem pracy jest podjęcie próby scharakteryzowania interfejsów międzydomenowych w kompleksach białkowych, zbadanie podobieństwa między nimi i przeprowadzenie próby ich klasyfikacji. W pracy zostanie wykorzystana implementacja formalizmu lokalnych deskryptorów struktury.

26. Opiekun: dr Krystiana A. Krzyśko, krzysko@bioexploratorium.pl tel. 55 40 794

„Enzymy ubikwitynujące i deubikwitynujące – ich rola w procesach nowotworowych”

Opis: Procesy ubikwitynacji są elementem recykling’u białek w organizmach żywych. Za opis tych procesów w roku 2004 Aaron Ciechanover, Avram Herszko, Irwin Rose otrzymali Nagrodę Nobla. Okazuje się, że wadliwe funkcjonowanie procesu ubikwitynacji, jak i odwrotnego procesu, może mieć istotne znaczenie z punktu widzenia genezy procesów nowotworowych. Celem pracy jest dokonanie krytycznego przeglądu istniejącej literatury na ten temat, w miarę możliwości porównanie sekwencji oraz struktur ubikwitynaz i deubikwitynaz w istniejących bazach danych oraz wyciągnięcie wniosków z uzyskanych danych.

27. Opiekun: prof. dr hab. Bogdan Lesyng, lesyng@gmail.com tel. 55 40 809

Współopiekun: prof. dr hab. Anna Gambin Wydział MIM UW, aniag@mimuw.edu.pl
„Analiza roli sfingolipidów w procesach neurodegradacyjnych oraz nowotworowych układu nerwowego z wykorzystaniem wybranych środowisk symulacyjnych procesów komórkowych”

Opis: Symulacje szlaków sygnałowych i metabolicznych stają się coraz bardziej popularne w badaniach złożonych procesów komórkowych, m.in. w celu lepszego zrozumienia procesów neurodegradacyjnych oraz nowotworowych oraz innych komórkowych stanów patologicznych. Celem pracy jest wykonanie symulacji i analiza wybranego fragmentu patologicznego komórkowego procesu regulacyjnego w którym istotną rolę odgrywają sfingolipidy. Do tego celu wykorzystane zostaną środowiska symulacji procesów sygnałowych i metabolicznych takie jak Taverna, Cell Illustrator lub inne środowisko.

28. Opiekun: prof. dr hab. Bogdan Lesyng, lesyng@gmail.com tel. 55 40 809

Współopiekun dr Franciszek Rakowski Pracownia Bioinformatyki IMDiK PAN, rakowski@icm.edu.pl
„Analiza przyczynowości w zastosowaniu do dynamiki procesów bimolekularnych – przegląd literaturowy i wykonanie modelowych symulacji”

Opis: Analiza przyczynowości zastosowana do dynamiki złożonych układów pozwala na detekcję i opis relacji przyczynowości łączących procesy składające się na dynamikę całego układu. Za rozwinięcie metodologii analizy przyczynowości w roku 2003 Granger dostał nagrodę Nobla. Analiza przyczynowości jest też bardzo popularna w badaniach potencjałów czynnościowych EEG i staje się popularna w badaniach dynamiki układów biomolekularnych. Celem pracy jest przegląd literaturowy ostatnich osiągnięć naukowych w tej dziedzinie oraz wykonanie testowych obliczeń dla wybranego układu z wykorzystaniem dostępnego oprogramowania.

29. Opiekun: prof. dr hab. Bogdan Lesyng, lesyng@gmail.com tel. 55 40 809

„Fizyka procesu fotosyntezy – przegląd badań bazujących na fizyce transferu lekkich cząstek w układach biologicznych”

Opis: Kwantowy transfer lekkich cząstek takich jak protony i elektrony („kwantowy hopping”) jest podstawą procesu fotosyntezy. Celem pracy jest dokonanie przeglądu literaturowego ostatnich osiągnięć naukowych w tej dziedzinie oraz wskazanie najbardziej wiarygodnych prac interpretujących w/w kluczowy proces biologiczny z wykorzystaniem metod fizyki teoretycznej i obliczeniowej. Licencjat powinien spróbować odpowiedzieć na pytanie co z badań teoretycznych może wynikać dla rozwoju technologii „zielonej energii” ?

30. Opiekun: dr Michał Koliński Pracownia Bioinformatyki IMDiK PAN,

Kolinski.Michal@gmail.com,

Współopiekun: prof. dr hab. Bogdan Lesyng, lesyng@gmail.com, tel. 554 08 09
„Aktywacja receptorów GPCR - opis zmian konformacyjnych białka receptorowego na podstawie dostępnych struktur krystalicznych”

Opis: Celem pracy będzie opis zmian konformacyjnych receptorów GPCR związanych z ich aktywacją na podstawie struktur krystalograficznych dostępnych w bazie PDB oraz najnowszych danych eksperymentalnych. Zrozumienie procesu aktywacji białka receptorowego jest kluczowe dla projektowania nowych skutecznych leków.

31. Opiekun: dr Krystiana Krzyśko, krzysko@bioexploratorium.pl, tel. 55 40 809

„Porównanie struktur oraz funkcji dimeru mitofuzyny 2, dynaminy oraz BDLP”

Opis: Analiza dostępnej literatury pod względem informacji strukturalnych oraz funkcji dla wymienionych białek, jak również analiza strukturalna z dostępnych dsnych w PDB. Struktury te trzeba będzie uzupełnić i wymodelować dimery.

32. Opiekun: dr Franciszek Rakowski Pracownia Bioinformatyki IMDiK PAN,
rakowski@icm.edu.pl

Współopiekun: prof. dr hab. Bogdan Lesyng, lesyng@gmail.com, tel. 554 08 09

„Opis wybranych szlaków sygnałowych i metabolicznych uczestniczących w procesie plastyczności synaptycznej”

Opis: Plastyczność synaptyczna jest procesem następującym pod wpływem skorelowanych aktywności komórek nerwowych: pre-synaptycznej i post-synaptycznej.

Sygnałem który propaguje się wzdłuż wypustek komórek nerwowych jest sygnał elektryczny (zaburzenie potencjału błonowego), jednak przekazywanie sygnału pomiędzy komórkami, w synapsie, zachodzi w postaci sygnału chemicznego. Odpowiedź komórki post-synaptycznej na sygnał wysłany przez komórkę presynaptyczną zależy od budowy i składu chemicznego synapsy. W szczególności istotną rolę pełni gęstość błonowa aktywnych receptorów kwasu glutaminowego - tzw. receptorów AMPA. Modyfikacja tej gęstości, równoznaczna ze zmianą siły połączenia synaptycznego regulowana jest przez odpowiednie szlaki sygnałowe i metaboliczne.

33. Opiekun: prof. dr hab. Bogdan Lesyng, lesyng@gmail.com, tel. 55 40 809

Współopiekun: dr Marcin Mielecki Pracownia Bioinformatyki IMDiK PAN,
marcinm@ibb.waw.pl

„Homologia, struktura i funkcje kinaz białkowych. Przegląd badań oraz analiza roli wybranej kinazy związanej z onkogennymi procesami”

Temat przydzielony: licencjusz M. Białobrzeski

Opis: Kinazy białkowe odgrywają istotną rolę w procesach nowotworowych. Celem pracy jest przegląd literaturowy analiza podobieństw sekwencji i struktur kinaz białkowych oraz wykonanie modelowania dla jednej z wybranych kinaz związanej z procesami onkogennymi.