

mgr Maciej Jasiński
Wydział Fizyki, Uniwersytet Warszawski

Streszczenie rozprawy doktorskiej

p.t. **“Oddziaływanie syntetycznych oligomerów z rybosomowym RNA”**

Opiekunowie pracy:

dr hab. Joanna Trylska, prof UW, Centrum Nowych Technologii, UW

prof. dr hab. Ryszard Stolarski, Zakład Biofizyki, Instytut Fizyki Doświadczalnej, UW

Syntetyczne oligomery kwasów nukleinowych, inaczej oligonukleotydy, to krótkie (zazwyczaj od kilku do kilkudziesięciu nukleotydów) nici kwasów nukleinowych o potencjalnych zastosowaniach terapeutycznych i diagnostycznych. Początek badań nad oddziaływaniami syntetycznych oligonukleotydów z RNA żywych organizmów przypada na koniec lat osiemdziesiątych XX wieku. Obecnie, najczęściej wykorzystywane są oligomery będące modyfikacjami naturalnych kwasów nukleinowych, które cechują się podwyższoną stabilnością w środowisku komórkowym i większą stabilnością tworzonych kompleksów.

W przedstawionej pracy badane były oddziaływania oligomerów 2'-O-metylowanego RNA i peptydowego kwasu nukleinowego (PNA) z ważnym funkcjonalnie fragmentem rybosomowego RNA (rRNA) - tzw. miejscem A, które pełni kluczowe funkcje w procesie translacji. Odpowiada ono m.in. za zgodność sekwencji powstających w rybosomie łańcuchów polipeptydowych białek z informacją zawartą w matrycy mRNA.

Opisane w pracy badania objęły porównanie właściwości modeli prokariotycznego i eukariotycznego rybosomalnego miejsca A oraz scharakteryzowanie oddziaływań oligonukleotydów 2'-O-metylowanego RNA i PNA z modelowymi fragmentami rRNA. W badaniach wykorzystane zostały obliczenia dynamiki molekularnej, oraz metody eksperymentalne: spektroskopia absorpcyjna i fluorescencyjna, izotermiczne miareczkowanie kalorymetryczne i elektroforeza żelowa. Wstępne badania z wykorzystaniem dynamiki molekularnej ujawniły brak odpowiednich narzędzi do analizy symulacji struktur kwasów nukleinowych. W związku z tym, stworzony został program do analizy struktur kwasów nukleinowych pod kątem charakterystycznych dla nich oddziaływań krótko- i dalekozasięgowych występujących między nukleotydami. Przeprowadzone w ramach pracy badania to część szerszego projektu, którego celem jest stworzenie nowych związków terapeutycznych, opartych o syntetyczne oligonukleotydy. Związki te, wiążąc się z wysoką specyficznością do funkcjonalnych miejsc rybosomów będą zapobiegały syntezie białek bakteryjnych.

Przedstawiana praca składa się z pięciu części. W części pierwszej przedstawiono budowę i właściwości 2'-O-metylowanego RNA oraz PNA, oraz omówiono szerzej biologiczny aspekt pracy. Druga część stanowi opis wykorzystywanych metod obliczeniowych i doświadczalnych. W części trzeciej przedstawiony został program do analizy trajektorii dynamiki molekularnej kwasów nukleinowych *MINT* (ang. **M**otif **I**dentifier for **N**ucleic **A**cids **T**rajectories). W części czwartej opisane zostały wyniki teoretycznych i doświadczalnych badań modeli prokariotycznego i eukariotycznego rRNA oraz oddziaływań oligonukleotydów 2'-O-metylowanego RNA z tymi modelami. Część piąta poświęcona jest badaniom możliwości wykorzystania obliczeń dynamiki molekularnej do przewidywania właściwości strukturalnych i stabilności termicznej kompleksów PNA z RNA.